

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

**Estudo da Associação entre Desempenho Cognitivo,
Qualidade de Vida e Marcadores Inflamatórios em Pacientes com
Esquizofrenia ou Transtorno Delirante**

Rafael Ribeiro Santos

Belo Horizonte

2013

Rafael Ribeiro Santos

**Estudo da Associação entre Desempenho Cognitivo,
Qualidade de Vida e Marcadores Inflamatórios em Pacientes com
Esquizofrenia ou Transtorno Delirante**

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. João Vinícius Salgado

Belo Horizonte

2013

RAFAEL RIBEIRO SANTOS

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE DESEMPENHO COGNITIVO,
QUALIDADE DE VIDA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES
COM ESQUIZOFRENIA OU TRANSTORNO DELIRANTE**

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

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Diretor do Instituto de Ciências Biológicas: Prof. Tomaz Aroldo da Mota Santos

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Neurociências: Prof. Fabrício de Araújo Moreira

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Prof. João Vinícius Salgado, pela amizade, exemplo, apoio e supervisão ao longo dos anos de residência em psiquiatria, mestrado e pesquisa clínica.

Ao amigo Rodrigo, pela parceria científica e companheirismo.

Ao Prof. Olindo Assis Martins Filho, pela grande ajuda e importante orientação.

Ao Prof. Antônio Lúcio Teixeira, pela inspiração no campo da psiconeuroimunologia.

A toda equipe do Pesquiso, em especial à Salvina, pelo trabalho constante e contínuo, amenizado por risadas e boa convivência.

Ao Dr. Sérgio Kehdy, querido mentor na psiquiatria.

Aos amigos Vívian e Fernando, pelo sempre divertido fomento e embate positivo de ideias.

Aos meus familiares: Cláudia, minha mãe, pelo carinho e estímulo constante a uma formação completa do ponto de vista científico e humano; Adilmar, meu pai, pelos valores transmitidos e aventuras estimulantes da infância; Nanda e Pedro, pela cumplicidade, amizade e companheirismo nessa curiosidade pela vida; e ao Don e Chiquinho, pela tranquilidade e presença.

Aos amigos residentes e funcionários do Instituto Raul Soares, pela convivência e suporte no cotidiano da pesquisa.

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

"Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa".

"O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem."

In. Grande Sertão Veredas

João Guimarães Rosa

RESUMO

Introdução: Esquizofrenia é a mais grave das doenças psiquiátricas, sendo que prejuízo cognitivo é uma característica nuclear. Transtorno delirante é transtorno psicótico correlato à esquizofrenia, de menor gravidade. Pacientes tendem ainda a apresentar baixa qualidade de vida, que é relacionada ao prejuízo cognitivo. Evidências recentes têm implicado alterações imunológicas nas funções cognitivas em várias doenças neuropsiquiátricas.

Objetivo: Analisar correlações entre níveis séricos de citocinas em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante, estabilizados e medicados, desempenho cognitivo e qualidade de vida.

Métodos: 63 pacientes diagnosticados com esquizofrenia ou transtorno delirante foram avaliados através da BACS (bateria neuropsicológica) e da SCoRS (escala) para testagem cognitiva, e pela QLS-BR para avaliação da qualidade de vida. Amostras de sangue foram coletadas e dosagem sérica de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ e TNF) foi realizada por *cytometric beads array*. A seleção e o controle de variáveis foram realizados através das escalas: PANSS, ECDE, SAS e AIMS, além de dados sócio-demográficos e medicação. Análise estatística: correlação de Spearman. Fator de redução dimensional foi criado para BACS, representando o escore geral da escala.

Resultados: Níveis de IL-6 mostraram correlação inversa e significativa com fluência verbal fonética, velocidade motora e cognição geral, com valores de $\rho = -0,322$, $-0,315$ e $-0,320$ e $p = 0,042$, $0,047$ e $0,044$ (respectivamente). IL-4 correlacionou-se positiva e significativamente com qualidade de vida, com $p = 0,013$ e $\rho = 0,361$. IL-4 mostrou ainda associação inversa com sintomas depressivos aferidos pela ECDE. Níveis de TNF tiveram associação inversa com idade de pacientes e IL-6 mostrou associação direta com equivalentes de clorpromazina (em miligramas).

Conclusão: Citocinas pró-inflamatórias estariam relacionados ao uso de doses mais altas de antipsicóticos e pior cognição. Citocinas imunomodulatórias podem estar associados a redução de sintomas depressivos e melhor qualidade de vida. Dados sugerem correlação entre cognição e inflamação. Possível associação entre citocinas e qualidade de vida / sintomas depressivos abre novas possibilidades para pesquisa em esquizofrenia.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive impairment is a nuclear finding in schizophrenia. This disorder is also characterized by low quality of life. Delusional disorder is a similar, but less serious mental condition. Recent evidence has implicated immune and inflammatory changes to cognitive performance in many diseases, including schizophrenia.

Objectives: The objective of the present study was to analyze correlations between serum cytokine levels, cognitive performance and quality of life in a sample of stable, medicated, schizophrenic outpatients in Brazil.

Methods: 63 outpatients diagnosed with schizophrenia or delusional disorder were evaluated with a cognitive battery (BACS), coprimary measure (SCoRS) and quality of life scale (QLS-BR). Blood samples were taken and serum levels of IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN- γ and TNF were measured by cytometric beads array. Selection and control of variables was assessed through other scales (MINI-Plus, PANSS, ECDE, AIMS, and SAS), medication and demographic status. Statistic analysis: Spearman correlation test. A dimensional reduction factor for BACS was created, to account for its total score.

Results: IL-6 levels were inversely correlated to phonetic verbal fluency, motor speed and cognition total score (BACS reduction factor), with significant p values: 0,042, 0,047 and 0,044 (respectively) and rho: -0,322, -0,315 and -0,320. IL-4 was positively correlated to quality of life (QLS-BR), with p=0,013 and rho=0,361; and inversely correlated to depressive symptoms (ECDE). TNF was inversely correlated to age and IL-6 was also correlated positively to chlorpromazine equivalents (in miligrams).

Conclusions: Cognitive impairment in schizophrenia may be partially mediated by pro-inflammatory cytokines, which also appear to be associated to higher doses of antipsychotic medication. Immunomodulatory cytokines may be associated with quality of life and mood in the disease. Further research is needed to clarify the topic and the possible associations between cognition, quality of life and immune system in schizophrenia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AIMS – Abnormal Involuntary Movement Scale – Escala de Movimentos Anormais e Involuntários.

BACS – *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* – Avaliação Breve da Cognição em Esquizofrenia.

BDNF – *Brain derived neurotrophic factor* - fator neurotrófico derivado do encéfalo.

COEP – Comitê de Ética e Pesquisa.

COMT – Catecol-O-metiltransferase, enzima envolvida na degradação de catecolaminas.

D2 – Receptores dopaminérgicos do tipo 2.

Digit – Digit span – Teste de sequenciamento de dígitos.

DISC1 – *Disrupted in Schizophrenia 1* – gene “interrompido” na esquizofrenia.

DP – Desvio-padrão.

DSM IV TR – *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição, texto revisado.

ECDE – Escala *Calgary* de Depressão para Esquizofrenia.

FVA – Fluência Verbal Semântica (nomes de animais).

FVF – Fluência Verbal Fonética (palavras com a letra F).

FVS – Fluência Verbal Fonética (palavras com a letra S).

GABA – Ácido Gama-aminobutírico.

HSV-1 – Herpes Simplex Virus tipo 1.

ICAM – *Intercellular adhesion molecule* – Molécula de aderência intercelular.

IFN- α – Interferon alfa.

IFN- γ – Interferon gama.

IL-1 – Interleucina 1.

IL-1 β – Interleucina 1 beta.

IL-1RA – Antagonista do receptor da Interleucina 1.

IL-2 – Interleucina 2.

IL-3 – Interleucina 3.

IL-4 – Interleucina 4.

IL-5 – Interleucina 5.

IL-6 – Interleucina 6.

IL-10 – Interleucina 10.

IL-12 – Interleucina 12.

IL-15 - Interleucina 15.

IL-17A – Interleucina 17A.

IL-18 – Interleucina 18.

L1a5 – Lista de Palavras (1 a 5).

MCP-1 – *Monocyte chemoattractant protein 1* – proteína quimioatratora de monócitos tipo 1.

M-CSF – *Macrophage colony-stimulating factor* - fator estimulante de colônia de macrófagos.

MHC I e II – *Major histocompatibility complex* – Complexo principal de histocompatibilidade tipo I e II.

MINI – *Mini International Neuropsychiatric Interview* – Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.

NGF – *Nerve growth factor* - Fator de crescimento neuronal.

NK – Células *Natural killer*

NMDA – N-Metil-D-Aspartato.

NT-3 – Neutrofina 3.

NT-4 – Neurotrofina 4.

QLS-BR – Quality of Life Scale – Escala de Avaliação da Qualidade de Vida em Pacientes com Esquizofrenia.

PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale* – Escala das Síndromes Positiva e Negativa.

PCR – Proteína C Reativa.

PDGF – *Platelet-derived growth factor* – Fator de Crescimento derivado de Plaquetas.

QLS-BR – *Quality of Life Scale* – Escala de Avaliação da Qualidade de Vida na Esquizofrenia, versão brasileira.

RBANS – *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* – Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico.

SAS – *Simpson-Angus Scale* – Escala Simpson-Angus.

SCoRS – *Schizophrenia Cognition Rating Scale* – Escala de Pontuação de Cognição na Esquizofrenia.

sIL-2R – Receptor solúvel de Interleucina 2.

sTNFR – Receptor solúvel de fator de necrose tumoral.

Symbol - Symbol coding - Tarefa de codificação de símbolos.

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido.

TGF- β – Fator de crescimento transformador beta.

TNF – Fator de necrose tumoral.

Th1 – Resposta imune realizada por linfócitos T helper tipo 1.

Th2 – Resposta imune realizada por linfócitos T helper tipo 2.

Th17 – Resposta imune realizada por linfócitos T helper tipo 17.

TMTA/B – *Trail Making Test A/B* – Teste de Trilhas A/B.

Token – Tarefa motora de *Token* (fichas).

TOL – *Tower of London* – Torre de Londres.

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais.

VCAM – *Vascular cell-adhesion molecule* – Molécula de adesão celular vascular.

WAIS III – *Wechsler Adult Intelligence Scale* – Escala Wechsler de Inteligência para adultos.

WCST – *Wisconsin Card Sorting Test* – Teste Wisconsin de separação de cartas.

WMS III – *Wechsler Memory Scale* – Escala de memória de Wechsler – versão 3.

LISTA DE TABELAS

TABELA 01. Estudos de associação entre marcadores inflamatórios e cognição na esquizofrenia.....	31
TABELA 02. Ensaios clínicos com drogas imunomodulatórias adicionadas à medicação antipsicótica.....	32
TABELA 03. Variáveis Sócio-Demográficas dos 63 Sujeitos com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante.....	44
TABELA 04. Perfil Psiquiátrico Geral dos Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante – Variáveis Catoriais.....	45
TABELA 05. Perfil Psiquiátrico Geral dos Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante – Variáveis Contínuas.....	46
TABELA 06. Níveis Séricos das Citocinas Analisadas, em pg/mL – Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante.....	47
TABELA 07. Perfil Cognitivo por Medida Coprimária (SCoRS) de pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante, segundo paciente (Tp), informante (Ti) e entrevistador (Te).....	48
TABELA 08. Perfil Cognitivo por Bateria Neuropsicológica (BACS) de pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante.....	48
TABELA 09. Correlação entre Desempenho Cognitivo, medido pela BACS, e Níveis Séricos de Citocinas em pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante.....	50
TABELA 10. Correlação entre Qualidade de Vida, medida pela QLS-BR, e Níveis Séricos de Citocinas em pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 01: Correlação entre níveis de IL-6 (pg/mL) e Fluência Verbal Fonética em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.....50

GRÁFICO 02. Correlação entre níveis de IL-6 (pg/mL) e Velocidade Motora (Tarefa de *Token*) em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.....51

GRÁFICO 03. Correlação entre níveis de IL-6 (pg/mL) e Desempenho Cognitivo (BACS Soma) em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.....51

GRÁFICO 04. Correlação entre níveis de IL-4 (pg/mL) e Qualidade de Vida (QLS-BR – total) em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.....53

SUMÁRIO

1. Justificativa.....	16
2. Antecedentes Científicos.....	17
2.1. Introdução.....	17
2.2. Epidemiologia, Etiologia e Neurobiologia da Esquizofrenia.....	17
2.3. Aspectos Clínicos e Tratamento da Esquizofrenia.....	19
2.4. Esquizofrenia e Cognição.....	20
2.5. Esquizofrenia e Inflamação.....	21
2.6. Esquizofrenia, Cognição e Inflamação.....	27
3. Objetivos.....	33
3.1. Objetivo Geral.....	33
3.2. Objetivos Específicos.....	33
4. Métodos.....	34
4.1. Delineamento do Estudo.....	34
4.2. Critérios de Inclusão.....	34
4.3. Critérios de Exclusão.....	34
4.4. Instrumentos.....	36
4.4.1. Protocolo de dados sócio-demográficos e gerais.....	35
4.4.2. MINI-Plus.....	35
4.4.3. PANSS.....	35
4.4.4. ECDE.....	35
4.4.5. AIMS.....	36
4.4.6. SAS.....	36
4.4.7. BACS.....	36
4.4.8. SCoRS.....	38

4.4.9. QLS-BR.....	38
4.5. Análise de Marcadores Inflamatórios.....	39
4.5.1. Coleta de sangue e processamento.....	39
4.5.2. Dosagem dos Níveis Séricos de Citocinas.....	39
4.6. Protocolo Experimental.....	40
4.7. Procedimentos.....	41
4.8. Análise Estatística.....	41
5. Resultados.....	43
5.1. Aspectos Sócio-demográficos e Clínicos gerais dos Pacientes com Esquizofrenia.....	43
5.2. Aspectos Psiquiátricos dos Pacientes com Esquizofrenia.....	43
5.3. Perfil Inflamatório de Pacientes com Esquizofrenia.....	47
5.4. Desempenho Cognitivo de Pacientes com Esquizofrenia.....	48
5.5. Correlação entre Desempenho Cognitivo e Marcadores Inflamatórios.....	49
5.6. Correlação entre Qualidade de Vida na Esquizofrenia e Marcadores Inflamatórios.....	52
5.7. Análise de Variáveis Intervenientes nos Níveis de Citocinas e Correlações Realizadas.....	54
6. Discussão.....	55
7. Conclusões.....	61

1) Justificativa

A esquizofrenia é o mais grave e incapacitante dos transtornos mentais. O déficit cognitivo é uma característica nuclear da doença e está associado a prejuízo sócio-funcional importante, que geralmente leva a autocuidado pobre, dependência de terceiros, baixa qualidade de vida, além de alto custo para sistemas de saúde e previdenciários. Seu tratamento visa principalmente o controle de sintomas psicóticos positivos. O prejuízo cognitivo, responsável por parcela importante da incapacidade, persiste e não tem tratamento eficaz atualmente.

O perfil imune dos pacientes com esquizofrenia difere dos controles saudáveis. Evidências científicas recentes têm mostrado um importante papel do sistema imune na fisiopatologia da esquizofrenia, bem como na sua evolução. Marcadores inflamatórios também têm sido correlacionados à cognição na esquizofrenia e outras doenças psiquiátricas. Logo, hipotetiza-se que a cognição pode estar relacionada ao grau de atividade inflamatória em pacientes com esquizofrenia.

A avaliação do perfil inflamatório de pacientes com esquizofrenia e sua correlação com parâmetros cognitivos, escalas sintomatológicas psiquiátricas e de qualidade de vida permitiria uma melhor compreensão das bases neurobiológicas da doença e de seu impacto no cotidiano dos pacientes.

Não há, até o presente momento, estudos que tenham analisado ampla gama de marcadores inflamatórios e sua correlação com desempenho cognitivo e qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia estabilizados. Tampouco há qualquer dado brasileiro nesse sentido. Deste modo, este estudo visa contribuir com dados relevantes, agregando novas evidências, suscitando novos pontos de discussão e caracterizando o perfil inflamatório, cognitivo e suas correlações, em amostra brasileira. Novas evidências nesse vasto campo embasariam o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e psicofarmacológicas, permitindo assim uma maior eficácia do tratamento e uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

2) Antecedentes Científicos

2.1) Introdução

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico grave, incapacitante e de etiologia multifatorial. Trata-se do protótipo do transtorno psicótico primário, ou seja, não correlacionado a doença médica sistêmica ou neurológica. Transtornos psicóticos são caracterizados por prejuízo no teste de realidade, geralmente com alterações proeminentes do pensamento (delírios) e/ou da sensopercepção (alucinações), além de ausência de crítica acerca de seu caráter patológico (SALGADO *et al.*, 2012). Apesar de a esquizofrenia ser um diagnóstico psiquiátrico bem validado, provavelmente não se trata de uma única entidade nosológica, e sim de uma constelação sintomatológica agrupada sob uma síndrome (TANDON *et al.*, 2009). O transtorno delirante é um transtorno psicótico correlato, porém menos grave, com menor prejuízo funcional. O conteúdo dos delírios tende a ser não-bizarro, e geralmente não há alterações de sensopercepção (SALGADO *et al.*, 2012).

2.2) Epidemiologia, Etiologia e Neurobiologia da Esquizofrenia

A esquizofrenia tem prevalência aproximada de 1% na população mundial (MUESER & MCGURK, 2004). Sua incidência anual estimada gira em torno de 15 casos para 100.000 e o risco de desenvolvimento da doença ao longo da vida tem média de 0,7%. Sua etiopatogênese é multifatorial e envolve fatores genéticos, psicológicos e ambientais. Supõe-se que fatores genéticos e interações gene-ambiente respondem por 80% da susceptibilidade à esquizofrenia (TANDON *et al.*, 2008). Estudos de ligação e associação gênica mostraram possíveis *loci* associados a genes que elevariam o risco de desenvolvimento da doença (neuregulina, disbindina, COMT, DISC1, dentre outros). No entanto, nenhuma das alterações genéticas encontradas é imprescindível ou exclusiva. Trata-se provavelmente de uma doença poligenética, na qual múltiplos genes conferem susceptibilidade e agem em conjunto com fatores ambientais e epigenéticos (MUESER & MCGURK, 2004; ROSS *et al.*, 2006).

O modelo diátese-estresse tem sido usado para explicação de vários transtornos psiquiátricos, mas aparentemente, alguns fatores de risco ambientais estão mais associados ao surgimento deste transtorno. Dentre eles, destacam-se: infecções pré e perinatais,

desnutrição materna, complicações obstétricas, pobreza, trauma infantil, urbanicidade, uso de *cannabis*, migração e nascimento no inverno (TANDON *et al.*, 2008; VAN OS *et al.*, 2010). História familiar e idade paterna avançada também aumentam o risco de esquizofrenia (MUESER & MCGURK, 2004). Apesar de a incidência ser similar entre os sexos, há diferenças quanto ao início e curso da doença. O pico do primeiro surto se dá entre 15 e 25 anos no sexo masculino e entre 25 e 35 anos no sexo feminino. Tal fato confere melhor prognóstico para o sexo feminino, pois permite maior desenvolvimento sócio-ocupacional antes do início da doença. Postula-se uma proteção estrogênica em receptores D2 do sistema nervoso central, o que pode explicar ainda um segundo pico de incidência após os 40 anos nas mulheres (MUESER & MCGURK, 2004).

Múltiplas alterações estruturais no sistema nervoso central e do neurodesenvolvimento em pacientes com esquizofrenia tem sido descritas, tais como: aumento ventricular (terceiro ventrículo e ventrículos laterais), redução no lobo temporal medial e giro temporal superior, assim como redução das regiões pré-frontais (ROSS *et al.*, 2006). Estudos de neuroimagem indicam alterações desde o neurodesenvolvimento pré-natal até o pós-puberal, fase frequentemente ligada ao primeiro surto psicótico. Estudos neuropatológicos demonstram anormalidades citoestruturais leves, com neurônios aberrantes na substância branca do córtice pré-frontal, migração neuronal cortical desordenada e redução no volume dos neurópilos corticais. Hipotetiza-se correlações entre danos neurológicos no período pré-natal, principalmente por infecções virais, alterações no sistema imune, complicações obstétricas e esquizofrenia (ROSS *et al.*, 2006).

Classicamente, a hipótese fisiopatológica da esquizofrenia restringia-se a um provável excesso de neurotransmissão dopaminérgica e foi deduzida a partir de evidências farmacológicas (sintomas psicóticos desencadeados por estimulantes dopaminérgicos e reduzidos via bloqueio D2 por antipsicóticos). Atualmente, postula-se que haja uma disfunção dopaminérgica mesocortical (subjacente aos sintomas cognitivos e negativos) e hiperatividade dopaminérgica mesolímbica (subjacente aos sintomas positivos) (KESHAVAN *et al.*, 2008). O modelo dopaminérgico mais recente sugere que essa disfunção ocorre em nível pré-sináptico, associando um aumento pré-sináptico de dopamina na região estriatal a sintomas psicóticos (HOWES & KAPUR, 2009).

Sistemas neurotransmissores como o glutamatérgico, GABAérgico, serotonérgico, noradrenérgico e endocanabinóide também têm sido implicados na esquizofrenia. A parcela de cada sistema na gênese do quadro clínico é complexa (GRACE, 2000). É postulado que uma hipofunção glutamatérgica também levaria às alterações

dopaminérgicas, pela ausência de controle tônico no circuito mesocortical levando a uma hipoatividade dopaminérgica mesocortical. Uma hipofunção glutamatérgica também levaria a uma não ativação GABAérgica na área tegumentar ventral e consequente ausência de inibição tônica da liberação dopaminérgica na área mesolímbica, resultando em hiperdopaminergia (KESHAVAN *et al.*, 2008). Assim, a hipofunção glutamatérgica pode levar a sintomas negativos, afetivos ou cognitivos, bem como atuar sinergicamente à disfunção dopaminérgica estriatal no surgimento de sintomas psicóticos positivos. No entanto, tais modificações podem ser secundárias, já que há evidências de que alterações pré-frontais e temporais mesiais contribuem para as alterações estriatais (ROSS *et al.*, 2006 e SALGADO *et al.*, 2007).

2.3) Aspectos Clínicos e Tratamento da Esquizofrenia

A esquizofrenia é determinada por sintomas descritos como positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos são representados pelos delírios, alucinações, desorganização do pensamento e comportamento. Os delírios e as alucinações aparecem de diversas formas e em graus variados, com conteúdos múltiplos, variações na persistência e sistematização. As alucinações podem se apresentar em diversas modalidades sensoriais, embora as auditivas sejam as mais frequentes. Vozes dialogantes ou comentadoras apontam fortemente para tal diagnóstico. Delírios bizarros e incongruentes com o humor também são característicos da doença. Influenciam o funcionamento individual de diversas formas e costumam revelar conteúdo correlacionado ao contexto sociocultural do indivíduo (TANDON *et al.*, 2009). A sintomatologia psicótica positiva tem a hiperatividade dopaminérgica mesolímbica como substrato neurobiológico e é usualmente responsiva a medicações antipsicóticas (KESHAVAN *et al.*, 2008).

A sintomatologia negativa abarca embotamento ou perda das funções afetivas e conativas. Implica redução na expressão afetiva, abulia (redução da motivação), alogia (pobreza de fala e linguagem), anedonia (inabilidade de sentir prazer), avolição (falta de iniciativa), apatia (falta de interesse) e direcionamento social reduzido. A evolução para quadros predominantemente deficitários, com predominância da sintomatologia negativa, é frequente. A diferenciação deve ser feita de privação ambiental, quadros depressivos e efeitos colaterais de antipsicóticos (TANDON *et al.*, 2009).

Antipsicóticos (agentes bloqueadores do receptor dopaminérgico D2) e psicoterapias desenhadas para os déficits psicossociais específicos de cada paciente constituem as opções de tratamento disponíveis atualmente para a esquizofrenia e atuam principalmente na sintomatologia psicótica positiva. Antipsicóticos atípicos parecem ter efeito benéfico sutil na sintomatologia negativa (KESHAVAN *et al.*, 2011).

Outros domínios sintomatológicos vêm ganhando destaque recentemente no meio acadêmico, como: humor, psicomotricidade e cognição.

2.4) Esquizofrenia e Cognição

Déficit cognitivo amplo é característica nuclear da esquizofrenia. Kraepelin batizou esta entidade patológica de 'dementia praecox' no início do século XX, descrevendo-a principalmente como um declínio cognitivo em indivíduos jovens. Prejuízos cognitivos são altamente prevalentes na esquizofrenia e ocorrem em graus variados entre os pacientes. Apresentam tamanho de efeito duas vezes maior que o obtido para alterações encefálicas estruturais em estudos imaginológicos de ressonância magnética (TANDON *et al.*, 2009). Déficits cognitivos similares, mas menos graves, têm sido observados também em irmãos não psicóticos (HUGHES *et al.*, 2005).

Déficits são usualmente múltiplos e acometem vários domínios cognitivos. Prejuízos no desempenho foram identificados em praticamente todas as habilidades cognitivas mensuráveis, desde funções sensoperceptivas (incluindo visão, olfato, audição) até cognição de alta ordem (memória de trabalho e episódica, verbal e não verbal; atenção seletiva e sustentada, resolução de problemas, velocidade de processamento), bem como em processamento de informação pré-consciente (ex. *mismatch negativity*) e atenção precoce (ex. potencial evocado - P300) (GREEN *et al.*, 2004; KEEFE *et al.*, 2004; LIGHT & BRAFF, 2005; DICKINSON & HARVEY, 2009).

Os prejuízos cognitivos estão presentes em todos estados clínicos e persistem ao longo da evolução da doença. Desempenho cognitivo prejudicado também é observado em grupos de alto risco, antes do desencadeamento do quadro psicótico (ERLENMEYER-KIMLING *et al.* 2000). Déficits cognitivos são observados na fase pré-mórbida, com tamanho de efeito significativo (TANDON *et al.* 2009). Déficits são evidentes e bem estabelecidos já também em primeiros surtos psicóticos, e se mantém relativamente

estáveis na idade adulta. Após estabilização, permanecem independentemente da sintomatologia (ALBUS *et al.*, 2002; HUGHES *et al.*, 2005). Apesar da possibilidade de identificação e discernimento entre os domínios cognitivos afetados, os déficits observados não são independentes. Ou seja, déficits em um domínio cognitivo podem influenciar outros (DICKINSON & HARVEY, 2009).

O curso da cognição ao longo da esquizofrenia é determinado, de modo geral, por prejuízo pré-mórbido, deterioração durante o primeiro surto psicótico, melhora parcial e modesta com tratamento, seguida de uma estabilidade relativa (BILDER *et al.*, 2006 apud TANDON *et al.*, 2009).

Cognição tem sido um dos principais alvos de pesquisa na esquizofrenia. No entanto, antipsicóticos e psicoterapias utilizadas para o tratamento da doença não afetam diretamente a etiologia ou déficit cognitivo. (KESHAVAN *et al.*, 2011). Sugere-se que antipsicóticos poderiam causar embotamento em funções cognitivas. No entanto, medicações típicas e atípicas têm demonstrado efeitos benéficos modestos na cognição e não diferem consideravelmente em efeitos cognitivos, com leve melhora, de forma geral (MISHARA & GOLDBERG, 2004; WOODWARD *et al.*, 2005; KEEFE *et al.*, 2007; TANDON *et al.*, 2009). Não há tratamento medicamentoso aprovado para melhorar o desempenho cognitivo na esquizofrenia até o momento. Pesquisas com possíveis psicofármacos em diferentes alvos terapêuticos vêm sendo realizadas.

2.5) Esquizofrenia e Inflamação

Citocinas são proteínas reguladoras com funções hormonais, autócrinas e parácrinas, agindo de forma pleiotrópica através de diversos sinalizadores intracelulares, havendo eventualmente sobreposição de funções. A imunidade inata é composta de barreiras físicas, químicas e microbiológicas, além de mecanismos e células imunes responsáveis por defesa imunológica mais imediata (neutrófilos, monócitos, macrófagos, proteínas do complemento, proteínas de fase aguda, além das próprias citocinas) (PARKIN & COHEN, 2001). A imunidade adquirida é composta por linfócitos, suas principais células. Dividem-se principalmente em linfócitos B e T. Os linfócitos T helper são responsáveis pela ativação e direcionamento de outras células imunes em suas respostas. Os linfócitos T helper produzem diferentes grupos de citocinas. Os linfócitos T helper tipo

1 (Th1) secretam citocinas como IL-2, IFN- γ e TNF- α , que ativam resposta imune celular contra patógenos intracelulares, como vírus e bactérias. (BERTHOLD-LOSLEBEN *et al.*, 2009; KORN *et al.*, 2009).

Os linfócitos T helper tipo 2 (Th2) produzem citocinas como IL-4, IL-5, IL-10, e favorecem maturação de linfócitos B (que produzem anticorpos) e organizam resposta imune contra patógenos extracelulares. Citocinas tipo 1 e 2 tendem a ter respostas antagônicas. (BERTHOLD-LOSLEBEN *et al.*, 2009; KORN *et al.*, 2009).

Mais recentemente, um novo grupo de linfócitos T helper foi caracterizado, tendo IL-17, IL-21, IL-22 dentre as principais citocinas produzidas. Foram nomeados linfócitos Th17. Têm papel importante na inflamação de tecidos, na autoimunidade e na eliminação de patógenos extracelulares (KORN *et al.*, 2009; AWASTHI & KUCHROO, 2009).

Várias citocinas e fatores de crescimento têm se mostrado funcionais no sistema nervoso central. Alguns exemplos são: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon (IFN), interleucinas (IL-1, 2, 3, 4, 6, 10, 12, 15 e 18), fatores estimulantes de colônias, como o de macrófagos (M-CSF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fatores neurotróficos, como NGF, BDNF, NT-3 e NT-4. (MONJI *et al.*, 2009). Pesquisas em doenças clínicas e neuropsiquiátricas têm analisado com frequência níveis séricos de citocinas. Citocinas comumente dosadas analisam as respostas imunes Th1, Th2 e Th17, e algumas delas serão descritas a seguir.

A interleucina 2 (IL-2) é uma citocina pró-inflamatória, responsável pela proliferação clonal de células T, ativação de células T reguladoras, células *natural killer*, células B, T citotóxicas e macrófagos. Sua secreção é induzida por antígenos, bem como por IL-1 e IL-6 (COMMINS *et al.*, 2010).

A interleucina 4 (IL-4) é uma citocina anti e pró-inflamatória. Deriva de linfócitos Th2, basófilos, eosinófilos e mastócitos. Atua na resposta inflamatória alérgica rapidamente, estimulando expressão de receptores de imunoglobulinas em linfócitos B, diferenciação de linfócitos, adesão de monócitos, basófilos e eosinófilos. Estimula expressão de VCAM (*vascular cell-adhesion molecule*) e MHC II. Suas ações anti-inflamatórias incluem a redução da citotoxicidade via anticorpos por fagócitos mononucleares, bem como diminuição de óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias, como

IL-1, IL-6, TNF. Promove ainda a elevação de citocinas anti-inflamatórias como IL-1RA e IL-10 (COMMINS *et al.*, 2010).

A interleucina 6 (IL-6) é pró-inflamatória, com ações importantes na resposta imune inata, mas também na resposta Th1 e Th2. É secretada principalmente pelo sistema mononuclear fagocitário, linfócitos T e B, bem como pelo endotélio. Provoca a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, que por sua vez irão secretar imunoglobulinas. IL-6 atua também na ativação, crescimento e diferenciação de células T. Induz ainda pirexia e produção de proteínas de fase aguda. Tem papel primordial no desvio imune para resposta Th17, junto com TGF- β (COMMINS *et al.*, 2010)..

A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória produzida principalmente por monócitos e linfócitos B. Está presente no trato respiratório, e está correlacionada à tolerância a alérgenos. Inibe a produção de IFN- γ por linfócitos Th1, de TNF por mononucleares e de IL-4 e IL-5 por linfócitos Th2 (COMMINS *et al.*, 2010).

A interleucina 17A (IL-17A) é uma citocina produzida por linfócitos Th17 e tem sido correlacionada a doenças autoimunes. Estimula a produção de várias citocinas, como IL-6, IL-11 e TGF- β , importantes na ativação de fibroblastos e recrutamento de neutrófilos. Estimula ainda a expressão da COX-2 e eleva a produção de óxido nítrico. Gera também resposta mediada por células T contra patógenos extracelulares (COMMINS *et al.*, 2010).

O interferon gama (IFN- γ) é a principal citocina da resposta imune celular, sendo bastante característica da resposta Th1. Atua na resposta imune inata e adaptativa, sendo importante na inibição de replicação viral e ação contra patógenos intracelulares. Aumenta a expressão de MHC I e II e estimula apresentação de antígenos e produção de citocinas por células apresentadoras de antígenos. Inibe ainda resposta alérgica mediada por células Th2 e suprime efeitos da IL-4. É considerada pró-inflamatória (COMMINS *et al.*, 2010).

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina pró-inflamatória, derivada de macrófagos, mas também de linfócitos, neutrófilos, células NK, endotélio e mastócitos. Induz atividade antitumoral via efeitos citotóxicos e estimula VCAM e ICAM. É um potente ativador de neutrófilos, mediando aderência, quimiotaxia e degranulação. É o principal mediador do choque séptico. Assim como IL-6 e IL-1, gera resposta imune inata potente e guia a natureza da resposta imune adaptativa (COMMINS *et al.*, 2010).

Citocinas e seus receptores são expressos no encéfalo fetal e têm importante papel no neurodesenvolvimento. Citocinas diferentes modulam subgrupos de neurônios específicos, alterando atividade neuronal e sobrevivência e proliferação destes subgrupos ao longo do neurodesenvolvimento. Por exemplo, IL-1 β aumenta desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos, enquanto IL-6 reduz sobrevivência de neurônios serotoninérgicos. As citocinas podem ter ações diferentes, inclusive opostas, em diferentes momentos do neurodesenvolvimento (ANDERSON & MAES, 2012).

Alterações nos parâmetros imunes e inflamatórios vêm sendo demonstradas em várias doenças psiquiátricas. Estados inflamatórios ativados, com aumento de citocinas e proteínas de fase aguda, bem como aumento da expressão de quimiocinas e moléculas de adesão foram demonstrados em pacientes com depressão maior. Demonstrou-se também que receptores de TNF- α podem ser marcadores confiáveis de atividade infamatória nestes quadros (GRASSI-OLIVEIRA *et al.*, 2009). Estudos recentes no transtorno bipolar também sugerem níveis mais elevados de auto-anticorpos circulantes e maior tendência à ativação imune com produção de citocinas pró-inflamatórias e redução de parâmetros anti-inflamatórios (BARBOSA *et al.*, 2009).

Resposta imunológica mostra-se alterada na esquizofrenia e inúmeras evidências apontam para um papel relevante na etiopatogenia desde o início do neurodesenvolvimento fetal. A esquizofrenia teria correlação com exposição fetal a fatores pró-inflamatórios resultantes de infecção materna. Sugere-se que citocinas alterariam fluxo sanguíneo placentário, prejudicariam maturação de oligodendrócitos e metabolismo do ferro, o que resultaria em neurodesenvolvimento alterado e maior risco para esquizofrenia (MANSUR *et al.*, 2012). Ativação da inflamação seria a etapa final de polimorfismos genéticos relacionados ao sistema imune e eventos tóxicos ambientais em períodos críticos do neurodesenvolvimento. Estresse durante a infância também poderia afetar o neurodesenvolvimento, levando a estado pró-inflamatório moderado e persistente (MANSUR *et al.*, 2012).

Há também alterações leucocitárias, com monocitose e aumento de linfócitos T helper. A razão entre linfócitos T CD4+/CD8+ está aumentada em surtos psicóticos. Há evidências ainda de aumento de auto-anticorpos e incidência de doenças autoimunes, bem como disfunção da barreira hematoencefálica. Postula-se que poderiam afetar a

neurotransmissão dopaminérgica e até glutamatérgica, via metabolismo do triptofano, facilitando assim a ocorrência de recaídas psicóticas (MILLER & BUCKLEY, 2012).

Hipóteses imunológicas têm sido propostas ao longo do tempo para a esquizofrenia. Smith e Maes propuseram a teoria do macrófago-linfócito T na esquizofrenia, em que IL-1, IL-2, TNF e IFN- γ e IFN- α produzidos por macrófagos e linfócitos T cronicamente ativados seriam mediadores importantes da doença (SMITH & MAES, 1995).

Monji e colaboradores (2009) propuseram a hipótese da micróglia para esquizofrenia. A micróglia responde rapidamente às mudanças patológicas cerebrais e pode contribuir diretamente para degeneração neuronal através de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres. Citocinas pró-inflamatórias produzidas pela micróglia, como IL-1 β e TNF- α , inibem a neurogênese *in vivo*, enquanto agentes anti-inflamatórios como minociclina e indometacina, que inibem ativação da micróglia, restauraram a neurogênese. Os efeitos negativos da inflamação sobre a diferenciação e sobrevivência de células neuronais decorrem do TNF- α e do óxido nítrico. Liberação de citocinas pró-inflamatórias levaria a neurogênese anormal, neurodegeneração e anormalidades de substância branca, contribuindo para a etiopatogenia da doença (MONJI *et al.* 2009).

Dados demonstrados discutem o perfil e tipo de resposta imune predominantes na esquizofrenia. Desde a proposição da hipótese Th2 da esquizofrenia (SCHWARZ *et al.*, 2001), a maioria dos estudos apontava para um desequilíbrio na resposta imune tipo 1 e 2 (predominantemente celular e humoral, respectivamente), com hiperativação da resposta tipo 2 e hipoativação da resposta tipo 1 (BERTHOLD-LOSLEBEN *et al.*, 2009). O subgrupo de pacientes com esquizofrenia com resposta tipo 2 exacerbada teria ainda sintomas negativos mais pronunciados, além de resposta terapêutica pobre (SCHWARZ *et al.*, 2001). Achados de produção diminuída de IL-2 e IFN- γ , citocinas características da resposta tipo 1 e resposta imune cutânea atenuada apoiariam tal hipótese (HORNBERG *et al.* 1995; WILKE *et al.* 1996). Além disso, aumento de IL-6, citocina importante também na resposta tipo 2, em pacientes com esquizofrenia também sugerem que exacerbção dessa resposta. Elevação de IL-6 foi correlacionada também com duração da doença (GANGULI *et al.*, 1994; MÜLLER *et al.*, 2004). Resposta tipo 1 insuficiente (celular) na eliminação de patógenos no período pré-natal levaria a uma ativação crônica da resposta tipo 2. Infecções poderiam agir na definição do perfil do equilíbrio imune tipo 1/tipo 2 em período precoce do desenvolvimento (MÜLLER & SCHWARZ, 2006).

Metanálise recente mostrou predominância de alterações pró-inflamatórias na esquizofrenia, mas não de citocinas do tipo 2. Após correção para antipsicóticos como fator de confusão, apenas IL-1RA e IL-6 mostraram-se elevadas (POTVIN *et al.*, 2008). Tais dados denotam antipsicóticos como fator confundidor, que alteram parâmetros imunes, elevando marcadores da resposta tipo 1 (MÜLLER & SCHWARZ, 2010).

Outra metanálise (40 estudos) das alterações de citocinas na esquizofrenia considerou possíveis efeitos de antipsicóticos e do estado clínico. Não houve associação consistente entre os marcadores inflamatórios medidos e aspectos clínicos, incluindo sintomas positivos e negativos. Achados sugerem IL-1 β , IL-6 e TGF- β como marcadores de estado, que estariam elevados durante exacerbação psicótica ou primeiro surto e seriam posteriormente normalizados com o tratamento antipsicótico. IL-12, IFN- γ , TNF- α e sIL-2R seriam marcadores de traço pois se mantêm elevados no surto psicótico e também após tratamento com antipsicóticos (MILLER *et al.*, 2011). Detectou-se uma maior elevação em citocinas derivadas de macrófagos (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e de linfócitos T helper 1 (IFN- γ , IL-12, sIL-2R). Tais achados são compatíveis com uma resposta mais elevada Th1 em relação a Th2 em desestabilização de quadros psicóticos. Não são compatíveis com a hipótese Th2. São consistentes com a teoria do macrófago-linfócito T e com a hipótese da micróglia, com algumas ressalvas (MILLER *et al.*, 2011). Também foi detectado aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) com elevação adaptativa e compensatória de citocinas anti-inflamatórias (IL-1RA e TGF- β), evidenciando um mecanismo contrarregulatório em exacerbações psicóticas, que cedeu com tratamento com antipsicóticos (MILLER *et al.*, 2011). Outro estudo recente também sugere uma resposta Th1/Th2 mista na esquizofrenia, com aumento em ambos os tipos de resposta e equilíbrio pró e anti-inflamatório (DREXHAGE *et al.*, 2011).

Logo, observa-se que não há consenso na predominância de um tipo de resposta imune na esquizofrenia. Mas há dados crescentes demonstrando que a neuroinflamação e a imunogenética, através de um aumento na concentração sérica de inúmeras citocinas pró-inflamatórias, possuem papel relevante em sua neuropatologia. Além disso, observa-se correlações ainda com neurodesenvolvimento, conectividade, primeiro surto e reagudizações, neurotransmissão e resposta ao tratamento com antipsicóticos.

2.6) Esquizofrenia, Cognição e Inflamação

Evidências sugerem que processos imuno-inflamatórios têm papel central no déficit cognitivo de pacientes com esquizofrenia.

Exemplos de outras doenças neuropsiquiátricas apontam para possíveis paralelos. Observa-se que inflamação pode ser um mecanismo neuropatológico subjacente ao declínio cognitivo e demência em pacientes idosos (GORELICK, 2010). Transtornos psiquiátricos exibem associações entre cognição e parâmetros imunes. Disfunção executiva foi associada com marcadores inflamatórios em pacientes bipolares, com correlação positiva entre controle inibitório e níveis de sTNFR (BARBOSA *et al.*, 2012). Níveis elevados de IL-6 foram associados a baixo desempenho em testes de memória verbal imediata e tardia em mulheres com depressão maior recorrente (GRASSI-OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Uma conexão entre infecção pré-natal, citocinas, metabolismo do triptofano, hipofunção de receptor NMDA, neurodesenvolvimento e neuroprogressão também tem sido alvo de pesquisa. Sugere-se um importante fator infeccioso pré-natal (viral ou microbiano) que afetaria o neurodesenvolvimento fetal (MAES & ANDERSON, 2012). Modelos animais mostram manutenção de vias inflamatórias ativadas associadas à ativação microglial, o que pode resultar em alterações no metabolismo de triptofano, com aumento de ácido quinurênico e catabólitos neurotóxicos. A elevação do ácido quinurênico, antagonista do receptor glutamatérgico NMDA e do receptor acetilcolinérgico nicotínico $\alpha 7$, reduziria corrente pós-sináptica GABAérgica e aumentaria ainda mais a disfunção glutamatérgica (MÜLLER & SCHWARZ, 2010). Esse antagonismo glutamatérgico e nicotínico também prejudicaria diretamente a cognição. A expressão de genes de susceptibilidade à esquizofrenia no neurodesenvolvimento precoce, associada às supracitadas alterações imunes e no metabolismo do triptofano, resultaria em alterações na neurogênese e mielinização (MAES & ANDERSON, 2012). Logo, hipotetiza-se que o prejuízo cognitivo na esquizofrenia pode ter parte de seu substrato elucidado por intrincada gama de fatores interligados ao neurodesenvolvimento e inflamação, além de metabolismo do triptofano (BARRY *et al.*, 2008).

Estudos têm correlacionado atividade inflamatória com sintomatologia psiquiátrica na esquizofrenia. No entanto, pesquisas que analisem a cognição e sua correlação com marcadores inflamatórios são escassas. Em revisão recente de nosso grupo, poucos estudos avaliaram associações entre marcadores inflamatórios e função cognitiva na esquizofrenia. Uma possibilidade de avanço na compreensão da disfunção cognitiva na esquizofrenia estaria no estudo dos perfil inflamatório desses pacientes. Estudos demonstram que alterações nesses marcadores podem se correlacionar com fatores estruturais predisponentes, surgimento e atividade da doença. A obtenção de marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia acrescentaria dados importantes às hipóteses acima.

Alguns estudos buscaram correlações entre marcadores inflamatórios e parâmetros cognitivos. Níveis elevados de proteína C reativa (PCR) foram associados com o grau de prejuízo cognitivo em pacientes com esquizofrenia, mas não com sintomas positivos ou negativos. Pacientes com níveis de PCR acima de 5 mg/μl (grupo de nível elevado) tiveram pontuação mais baixa na RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* – Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico), bateria baseada em escalas de memória imediata e tardia, visuoespacial, linguagem e atenção. (DICKERSON *et al.*, 2007). Outro estudo recente do mesmo grupo mostrou que os efeitos de níveis elevados de PCR e soropositividade para Herpes Simplex Vírus, tipo 1 (HSV-1) na cognição de pacientes com esquizofrenia são aditivos e independentes. O HSV-1 é um vírus neurotrópico, que permanece latente no organismo de seu portador. O maior déficit cognitivo foi encontrado no grupo de pacientes com níveis elevados de PCR e presença de anticorpos contra HSV-1. Tal achado reforça a hipótese da inflamação e infecção atuarem na gênese dos déficits cognitivos (DICKERSON *et al.*, 2012).

Outro estudo correlacionou níveis da quimiocina MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*, ou CCL-2) e marcadores de estresse oxidativo (nitritos e glutatona) com desempenho cognitivo em um grupo de pacientes em primeiro surto psicótico. MCP-1 é uma citocina (mais especificamente, uma quimiocina) que recruta monócitos, células dendríticas e células T para o sítio inflamatório. Níveis de MCP-1 foram negativamente correlacionados a desempenho em tarefas de memória e aprendizagem nestes pacientes (MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA *et al.*, 2012).

A mesma revisão revelou ainda ensaios clínicos que levantam correlações entre inflamação e cognição na esquizofrenia. Ensaio clínico randomizado foi realizado em grupo de pacientes com esquizofrenia com administração de aspirina (ácido acetilsalicílico) na dose de 1000 miligramas por três semanas como adjuvante aos antipsicóticos em uso. A aspirina inibe ambas as isoformas da enzima ciclooxigenase (COX), de forma não seletiva. A ciclooxigenase, enzima que transforma ácido araquidônico em prostaglandina E2 (PGE2), tem duas isoformas: COX-1 e COX-2. Prostaglandinas tem ampla variedade de funções no organismo, com papéis importantes na inflamação, febre, dor, além de proteção gástrica, coagulação, contração e dilatação de vasos. COX-1 é sintetizada em vários tecidos do corpo humano, enquanto COX-2 é induzida por estimulação na maioria dos tecidos. Aparenta ter papel importante no sistema nervoso central, já que é expressa de forma constitutiva nesse sítio (TURINI & DUBOIS, 2002; MÜLLER *et al.*, 2004). A escolha da aspirina foi justificada pelo perfil cardioprotetor e por uma ação mais ampla na inibição da COX. Mostrou-se redução da sintomatologia positiva e maior estabilização (através de redução de escores da PANSS positiva e geral). O efeito foi maior em pacientes com razão de citocinas tipo-1/tipo-2 mais baixa (definida a partir dos níveis de IFN- γ e IL-4), o que sugere que a melhora dos sintomas positivos se relaciona a produção elevada de citocinas anti-inflamatórias. Cognição não foi afetada, talvez pelo curto período de duração do ensaio (LAAN *et al.*, 2010).

Outros ensaios clínicos utilizaram o celecoxib, inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase tipo-2, como droga anti-inflamatória de escolha para adição à medicação antipsicótica. Citocinas como IL-2, IL-6 e IL-10 ativam COX-2 e resultam em resposta inflamatória no SNC. Inibição da COX-2 bloquearia efeitos da PGE2, provavelmente induzidos por resposta imune tipo 2. Tal inibição parece equilibrar a relação tipo 1/ tipo 2 pela inativação da PGE2 e estimulação da resposta imune tipo-1 (MÜLLER *et al.*, 2004). Administração de celecoxib concomitante ao uso de risperidona mostrou resultados positivos em pacientes esquizofrênicos, com redução da pontuação total da PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*). Tal achado indica que a disfunção imune observada na esquizofrenia não é apenas um epifenômeno, respondendo por parte de seus mecanismos patológicos. Efeitos positivos do celecoxib também podem decorrer de alterações na neurotransmissão glutamatérgica, com inibição dos receptores NMDA e ativação dos receptores do tipo cainato (MÜLLER *et al.*, 2002). Em um modelo murino, a

inibição da COX-2 pelo rofecoxib suprimiu inflamação encefálica e preveniu perda de neurônios (MÜLLER *et al.*, 2004). Reavaliação dos dados do ensaio clínico supracitado revelou que, além da pontuação total da PANSS, o efeito no fator cognição da PANSS foi o mais pronunciado usando análise de covariância ($p < 0.06$). Assim, inibidores da COX-2 aparentemente atuam na melhora cognitiva, contribuindo desse modo para os efeitos terapêuticos da sua adição aos antipsicóticos. (MÜLLER *et al.* 2005).

A minociclina, antibiótico com propriedades imunomodulatórias, foi adicionada à medicação antipsicótica por 6 meses em pacientes com esquizofrenia em fase inicial, com melhora do desempenho cognitivo e sintomatologia negativa quando comparados ao grupo em que foi adicionado placebo (LEVKOVITZ *et al.*, 2008).

Anti-inflamatórios poderiam ainda ser testados com intervenção neuroprotetora e preventiva em indivíduos em risco ultraelevado de psicose. Além da prevenção, tais medicações podem mostrar-se eficazes ainda na redução da duração do surto psicótico, postergação do início da doença ou mesmo na diminuição da sua gravidade (MANSUR *et al.*, 2012). Observa-se que a pesquisa correlacionando esquizofrenia, cognição e inflamação é incipiente, mas alguns estudos mostram resultados interessantes e animadores. Nesse sentido, esperamos colaborar para a melhor elucidação de tais associações.

As TAB. 01 e TAB. 02 resumem os achados da revisão realizada no tema e são apresentadas a seguir.

TABELA 01. Estudos de associação entre marcadores inflamatórios e cognição na esquizofrenia

Autores	Ano	N	Tipo de Controle	Domínios e instrumentos cognitivos	Marcadores Inflamatórios	Resultados	Conclusões
Dickerson et al.	2007	413 pacientes EQZ.	Pacientes divididos por nível de PCR (alto ou baixo). Sem controles saudáveis.	RBANS	Níveis de PCR (< 5.0 mg/μl ou ≥ 5.0 mg/μl)	$p=0.0047$ (PCR assoc. to RBANS)	Níveis de PCR associados a prejuízo cognitivo na esquizofrenia.
Laan et al.	2010	58 pacientes EQZ.	27 pacientes utilizaram aspirina 1000mg/dia adicionada ao antipsicótico por 3 meses; 31 pacientes designados para grupo placebo. Grupos foram estratificados pela razão Th1/Th2.	Rey Auditory Verbal Learning, HQ Continuous Performance Test, Purdue Pegboard Test, Trail Making Test.	Interferon- γ e inteleucina-4 (razão Th1/Th2).	Aspirina elevou produção de citocinas na razão Th1/Th2 no seguimento, quase atingindo significância estatística ($p=0.05$).	Redução da PANSS foi significativamente maior no grupo com razão Th1/Th2 mais baixa, com adição de aspirina.
Dickerson et al.	2012	588 pacientes EQZ.	Pacientes divididos em 4 grupos, de acordos com sorologia para HSV1 e níveis de PCR. Sem controles saudáveis.	RBANS	Níveis de PCR (< 5.0 mg/μl ou ≥ 5.0 mg/μl) e sorologia HSV1.	Tamanho de efeito na RBANS foi de 0,10 para HSV+; 0,10 para PCR elevado; e 0,14 para HSV+ e PCR elevados.	Efeitos aditivos de PCR elevado e soropositividade para HSV1 na cognição de pacientes EQZ.
Martínez-Cengotitabengoa et al.	2012	28 pacientes em 1º surto psicótico.	28 controles saudáveis.	Fluency Assessment Scale, WAIS III, TMTA, TMTB, Stroop Colour and Word Test, WMS III, WCST.	MCP-1 e marcadores de estresse oxidativo.	Associação negativa entre níveis de MCP-1 e memória e aprendizado ($p=0.009$).	Prejuízo cognitivo se correlaciona positivamente com níveis de quimiocina e estresse oxidativo no primeiro surto psicótico.

Abreviaturas: PCR: proteína C reativa, HSV1: Herpes Simplex Virus tipo 1, RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological status*, Th1/Th2: células T helper tipo 1 and 2, EQZ: pacientes com esquizofrenia, TMTA/B: *Trail Making Test A and B*, WAIS III: *Wechsler Adult Intelligence Scale*, WCST: *Winconsin Card Sorting Test*, WMS III: *Wechsler Memory Scale*.

TABELA 02. Ensaios clínicos com drogas imunomodulatórias adicionadas à medicação antipsicótica.

Autores	Ano	Desenho do ensaio clínico	Domínios cognitivos e instrumentos	Marcadores Inflamatórios	Resultados	Conclusões
Müller et al.	2005	25 pacientes EQZ para risperidona + celecoxib, 25 pacientes EQZ para risperidona + placebo, por 5 semanas.	PANSS subescala de cognição – itens conceptualização e pensamento abstrato.	NA	$p=0.06$ (melhora com tratamento)	Celecoxib adicionado a risperidona mostra tendência de melhora na PANSS total e subescala de cognição.
Levkovitz et al.	2008	36 pacientes EQZ arrolados para adição de minociclina ao AP e 18 pacientes para placebo (seguimento de 6 meses).	Bateria de avaliação computadorizada.	NA	Não especificado. Melhora em funções executivas, principalmente memória de trabalho, planejamento e mobilidade cognitiva.	Minociclina melhora sintomatologia negativa e déficits cognitivos em fase precoce da EQZ.
Laan et al.	2010	27 pacientes EQZ utilizaram aspirina 1000mg/dia adicionada ao antipsicótico por 3 meses; 31 pacientes designados para grupo placebo. Grupos foram estratificados pela razão Th1/Th2.	Rey Auditory Verbal Learning, HQ Continuous Performance Test, Purdue Pegboard Test, Trail Making Test.	Interferon- γ and inteleucina-4 (razão Th1/Th2).	Sem efeitos significantes na cognição.	Adição de aspirina ao AP reduz sintomas psiquiátricos, mas não afeta a cognição em pacientes EQZ.

Abreviaturas: AP: antipsicótico; NA: não avaliado, RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological status*, Th1/Th2: células T helper tipo 1 and 2, EQZ: esquizofrenicos, TMTA/B: *Trail Making Test A and B*, WAIS III: *Wechsler Adult Intelligence Scale*, WCST: *Winconsin Card Sorting Test*, WMS III: *Wechsler Memory Scale*.

3) Objetivos

3.1) Objetivo Geral

- Estudar correlações entre marcadores inflamatórios (citocinas), desempenho cognitivo e qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia e transtorno delirante estabilizados.

3.2) Objetivos Específicos:

- Caracterizar a amostra de pacientes quanto aos sintomas positivos e negativos (escala PANSS), depressivos (escala ECDE) e motores (escala AIMS e SAS), além de história da doença e perfil medicamentoso.
- Caracterizar o grupo de pacientes selecionados em relação aos aspectos sócio-demográficos.
- Avaliar o desempenho cognitivo dos pacientes por meio de uma bateria neuropsicológica (BACS) e de uma medida coprimária (SCoRS).
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes (QLS-BR).
- Avaliar níveis séricos de citocinas em pacientes com esquizofrenia e transtorno delirante.
- Estudar associação entre marcadores inflamatórios (citocinas), variáveis da BACS, da SCoRS e da QLS-BR em pacientes com esquizofrenia e transtorno delirante estabilizados, através de avaliação transversal.
- Controlar possíveis fatores de confusão na associação entre citocinas e cognição ou qualidade de vida (sintomas, história da doença, medicação, variáveis sócio-demográficas), através de análises estatísticas paralelas.

4) Métodos

4.1) Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, realizado com 61 pacientes diagnosticados com esquizofrenia e 2 pacientes diagnosticados com transtorno delirante, estabilizados, e provenientes do Ambulatório de Esquizofrenia do Instituto Raul Soares.

Todos os participantes foram informados sobre a natureza e objetivo do estudo no momento de ingresso e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto foi aprovado pelos comitês de ética (COEP 034-B/2010) do Instituto Raul Soares – FHEMIG (Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais).

4.2) Critérios de Inclusão

- Idade entre 18-60 anos;
- Diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou transtorno delirante, confirmado pelos critérios do DSM-IV e aplicação do *Mini International Neuropsychiatric Interview* – MINI-Plus (AMORIM, 2000);

4.3) Critérios de Exclusão

- História de epilepsia, retardo mental, demência, trauma ou tumor encefálico ou outras doenças neurológicas primárias;
- Preencher critérios para dependência ou uso nocivo de psicotrópicos; ou diagnóstico presente de Transtorno por uso de Substância, exceto canabinóides;
- Apresentar processo infeccioso atual ou recente (últimas duas semanas), ter sabidamente alguma doença clínica grave ou de natureza autoimune ou fazer uso de medicamentos corticosteróides ou anti-inflamatórios (no último mês);
- Pontuação superior a 19 na escala de sintomas positivos da PANSS (e maior que 4 em qualquer dos itens da subescala positiva), como critério de estabilidade dos sintomas psicóticos positivos.

4.4) Instrumentos

4.4.1) Protocolo de dados sócio-demográficos e gerais

Questionário padronizado para coleta de dados sócio-demográficos, com registro de endereço, data de nascimento, histórico de doença, medicações em uso, comorbidades clínicas, uso de substâncias, dentre outras informações relevantes. O protocolo está incluído com Anexo 01, ao final do texto.

4.4.2) MINI-Plus

O MINI (*Mini International Psychiatric Interview* – Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional) é uma entrevista diagnóstica estruturada breve (15 a 30 minutos), compatível com os critérios do DSM- IV e da CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria. A versão mais detalhada, MINI-Plus, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV (AMORIM, 2000). Conforme explicitado anteriormente, o MINI-Plus foi utilizado para permitir avaliação diagnóstica de pacientes e definir sua inclusão ou exclusão do estudo.

4.4.3) PANSS

A PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* – Escala das Síndromes Positiva e Negativa) é uma escala de quantificação psicopatológica de sintomas na Esquizofrenia. É composta de três subescalas, que quantificam o domínio sintomatológico positivo e negativo, além de sintomas gerais. A gravidade de cada sintoma é avaliada através da sua proeminência, extensão e impacto sócio-funcional. A avaliação se dá através de entrevista clínica estruturada e é complementada por dados informados pela família e corpo clínico assistente. Tem 30 itens, que são pontuados de 1 a 7, com maior pontuação denotando maior gravidade (KAY *et al.*, 1987). Seu uso objetivou confirmar estabilidade de sintomas psicóticos positivos no grupo de pacientes, para evitar influência na testagem cognitiva, bem como controlar a amostra em sintomas negativos e gerais.

4.4.4) ECDE

A ECDE (Escala *Calgary* de Depressão para Esquizofrenia) avalia a ocorrência de sintomas depressivos na esquizofrenia, comumente mesclados ou sobrepostos a sintomatologia negativa e efeitos colaterais extra-piramidais (BRESSAN *et al.*, 1998)

Consta para controle de possível interveniência de tais sintomas na avaliação. São nove itens pontuados de 0 a 4. A pontuação máxima é de 36. Maior pontuação denota maior gravidade sintomatológica.

4.4.5) AIMS

A escala AIMS (*Abnormal Involuntary Movements Scale* – Escala de Movimentos Involuntários Anormais) foi utilizada para mensurar movimentos involuntários anormais e caracterizar eventuais casos de discinesia tardia na amostra de pacientes, comum efeito extra-piramidal (tardio) das medicações antipsicóticas. São dez itens pontuados de 0 a 4. A pontuação máxima é de 40. Maior pontuação denota maior gravidade sintomatológica (TONELLI *et al.*, 2003).

4.4.6) SAS

A escala SAS (*Simpson-Angus Scale*) foi desenvolvida em 1970 para avaliação de parkinsonismo induzido e efeitos extra-piramidais agudos através de 10 itens, pontuados de 0-4. Avalia rigidez (6 itens), toque na glabella, tremor, salivação e marcha. Objetiva identificar possíveis alterações motoras que influenciem outros testes. Mantém confiabilidade, validade e facilidade de aplicação na prática clínica. São dez itens pontuados de 0 a 4. A pontuação máxima é de 40. Maior pontuação denota maior gravidade sintomatológica. Valor de corte de 6,5 tem sido usado para detectar parkinsonismo (KNOL *et al.*, 2010).

4.4.7) BACS

A Escala Breve de Avaliação da Cognição na Esquizofrenia (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* – BACS) é uma avaliação cognitiva por meio de bateria neuropsicológica, que cobre os principais domínios cognitivos afetados na esquizofrenia. Tem boas propriedades psicométricas, é portátil, de curta duração (40 minutos) e fácil aplicação. Quanto maior a pontuação nos itens da BACS, melhor o desempenho cognitivo. (KEEFE *et al.*, 2004)

Os domínios cognitivos e os respectivos testes da BACS são:

- Memória verbal (teste de lista de palavras – L1-5): Os sujeitos são apresentados a uma lista de 15 palavras e, em seguida, solicitados a lembrar de tantas quanto for possível. O procedimento é repetido cinco vezes (L1 a L5). Há

duas versões diferentes de lista o que permite sua aplicação em intervalos curtos. Medida: número de palavras lembrado em cada tentativa, em qualquer ordem (variação: 0-75).

- Memória de trabalho (teste de sequenciamento de dígitos – *Digit span*): Um conjunto de números de tamanho crescente é ditado aos sujeitos. Eles são solicitados a repetir os números em ordem, do menor para o maior. Medida: número de respostas corretas (variação: 0-28).

- Velocidade motora (tarefa motora de Token): Os sujeitos recebem 100 fichas de plástico e são solicitados a colocá-las, duas de cada vez, dentro de um recipiente, o mais rápido possível. Adota-se um tempo-limite de 60 segundos. Medida: número de fichas corretamente colocadas no recipiente em um minuto (variação: 1-100).

- Fluência verbal

A) Fluência semântica ou categorial: Os sujeitos têm 60 segundos para gerar tantas palavras quanto possível em uma categoria (nome de animais – FVA). Medida: número de palavras geradas.

B) Fluência fonética ou por letra: Os sujeitos têm 60 segundos para gerar tantas palavras quanto possível que começam com determinada letra (F, S – nomeadas FVF e FVS, respectivamente). Medida: número de palavras geradas.

- Atenção e velocidade de processamento da informação (tarefa de codificação de símbolos – *Symbol coding*): O mais rápido possível, os sujeitos devem escrever em uma folha-resposta números de 1 a 9 que correspondem a símbolos, de acordo com uma tabela de referência, durante 90 segundos.

- Raciocínio e resolução de problemas (tarefa da Torre de Londres – *Tower of London* - TOL): Os sujeitos são apresentados a duas figuras simultaneamente. Cada figura mostra três bolas de cores diferentes arranjadas em três pinos. Cada arranjo de cada figura é único. Os sujeitos são solicitados a responder o número de vezes que as bolas de uma figura devem ser movidas de modo a fazer um arranjo idêntico ao da outra figura. São 20 tentativas no total, de dificuldade variável com tendência das últimas serem mais difíceis. O teste é interrompido se ocorrer cinco respostas incorretas consecutivas. Se o sujeito responder corretamente as 20 tentativas, duas tentativas adicionais, de dificuldade maior,

são aplicadas. Há duas versões do teste, o que permite sua aplicação em intervalos curtos. Medida: número de respostas corretas (variação: 0-22).

4.4.8) SCoRS

A SCoRS (*Schizophrenia Cognition Rating Scale* – Escala de Pontuação de Cognição na Esquizofrenia) é uma entrevista de avaliação de déficits cognitivos por medida coprimária, composta por 18 itens. Estes itens foram desenvolvidos para avaliar os domínios cognitivos da atenção, memória, raciocínio e solução de problemas, memória de trabalho, linguagem e habilidades motoras. Colhem-se dados do paciente, informante e entrevistador. Uma avaliação global é determinada pelo paciente, informante e entrevistador após a avaliação dos 18 itens. Trata-se de medida de cognição baseada em entrevista, sendo considerada medida coprimária válida para auxiliar na quantificação do déficit cognitivo dos pacientes, bem como medir alterações cognitivas em eventuais ensaios clínicos. Está relacionada a desempenho cognitivo, bem como funcionalidade cotidiana do paciente (KEEFE *et al.*, 2006). Pontuações mais elevadas estão correlacionadas a um pior funcionamento cotidiano e maior prejuízo na cognição. Será utilizada uma versão feita por processo de tradução e retrotradução para o Português do Brasil, com validade mesmo em contexto sem informantes. O tempo total médio de aplicação é de 15 minutos (FERREIRA JUNIOR *et al.*, 2006)

4.4.9) QLS-BR

A avaliação da qualidade de vida foi realizada através da aplicação da *Quality of Life Scale* (QLS-BR), que foi desenvolvida para testagem ambulatorial de pacientes com esquizofrenia, dura 45 minutos. A QLS-BR possui 21 itens distribuídos em três domínios: (1) social; (2) ocupacional; e (3) intrapsíquico e relações interpessoais, e refletem sintomatologia e funcionamento do paciente nas três semanas precedentes à entrevista. A escala foi desenvolvida para avaliação da qualidade de vida, principalmente no que tange à síndrome deficitária. Avalia relações familiares e interpessoais, isolamento social, funcionamento e satisfação ocupacional, motivação, dentre outros. Pontuações de 0-6 são dadas a cada item, sendo que valores de 5 e 6 refletem qualidade de vida inalterada, 2 a 4 refletem comprometimento moderado; e 0 a 1 denotam qualidade de vida gravemente comprometida (CARDOSO *et al.*, 2005).

4.5) Análise de Marcadores Inflamatórios

4.5.1) Coleta de sangue e processamento

A coleta de 5ml de sangue de cada paciente foi realizada no Instituto Raul Soares de fevereiro de 2011 a novembro de 2012 por biomédica treinada, membro do grupo de pesquisa. As amostras foram codificadas e processadas para realização do estudo dos fatores inflamatórios. O volume de 5 mL foi processado para a obtenção do soro e congelado a -20°C (freezer convencional) até o momento da análise por meio de teste CBA (*Cytometric Beads Array*).

4.5.2) Dosagem dos Níveis Séricos de Citocinas

O teste utilizado foi o BD CBA *Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit* (Becton, Dickinson and Company). Trata-se de teste que utiliza a tecnologia de CBA, que permite a detecção e análise de concentrações fisiologicamente relevantes de citocinas específicas em soro, plasma e cultura de tecidos, com mensuração em pg/mL. No caso, a avaliação foi realizada em soro. Foram estudadas as citocinas: IL-17A, IFN- γ , TNF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10. A leitura é feita em citômetro de fluxo. Citometria de fluxo é uma tecnologia biofísica baseada em raios laser, empregada na contagem, detecção e distinção de células, proteínas e outros biomarcadores. A leitura foi feita pela passagem de fluxo do líquido em suspensão pelo aparato eletrônico de detecção, permitindo a análise das características químicas e físicas de milhares de partículas por segundo. O citômetro utilizado foi o BD FACS Calibur. O ensaio BD CBA é um método de captura de partícula solúvel (ou conjunto de partículas) com marcadores (*beads* – contas) de tamanho e fluorescência conhecidos, o que permite sua detecção por citometria de fluxo. Cada marcador de captura encontra-se conjugado a um anticorpo específico. O reagente de detecção é a ficoeritrina (reagente) e anticorpo anexo, permitindo sinal fluorescente na proporção específica de ligação da partícula analisada. Quando a amostra é incubada, forma-se um complexo ‘sanduíche’ de marcador de captura, partícula analisada e reagente de detecção. Tais complexos são medidos por citometria de fluxo para identificação de partículas com fluorescência característica simultaneamente dos marcadores e reagentes (Manual de Instruções ao Usuário, BD CBA *Human Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit* - Becton, Dickinson and Company).

Sete populações de contas (*beads*) com diferentes intensidades de fluorescência foram envolvidas com anticorpos de captura específicos para as proteínas: IL-17A, IFN- γ ,

TNF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10. As sete populações de contas são misturadas para formar o ensaio (CBA), que é lido no canal vermelho (FL3 ou FL4) de um citômetro de fluxo. Durante o ensaio, após misturar as amostras com as contas de captura de citocinas, amostras serão incubadas para formar os complexos ‘sanduíche’. A intensidade de fluorescência de ficoeritrina em cada complexo ‘sanduíche’ revela a concentração de cada citocina. Após leitura das amostras no citômetro, o *software FCAP Array™* gera os resultados em formato gráfico e tabular (explicações extraídas do manual de instruções do *kit CBA - Becton, Dickinson and Company*).

Os procedimentos de análise foram realizados no Laboratório de Biomarcadores de Diagnóstico e Monitoração do Centro de Pesquisas René Rachou - Fiocruz, pela mesma biomédica e acompanhados pelo investigador.

4.6) Protocolo Experimental (Duas semanas consecutivas)

Semana 1:

- TCLE, protocolo de dados sócio-demográficos, registro de variáveis médico-gerais e da medicação.
- MINI-Plus, PANSS.
- Medida coprimária - SCoRS.
- Coleta de sangue (congelamento do soro e dosagem posterior por CBA).

Semana 2:

- Bateria Neuropsicológica -BACS.
- Qualidade de Vida - QLS-BR.
- ECDE, AIMS, SAS.

4.7) Procedimentos

Os pacientes incluídos na amostra foram selecionados pela equipe do grupo de pesquisa entre novembro de 2010 e novembro de 2012. A busca era feita inicialmente com médicos residentes de psiquiatria que atendem no ambulatório de esquizofrenia do Instituto Raul Soares. Alguns dos pacientes incluídos na amostra foram encaminhados por outros psiquiatras, membros do grupo de pesquisa, que atendem em centros de saúde da região metropolitana de Belo Horizonte. Ou seja, antes encaminhamento, já havia uma pré-seleção dos pacientes quanto ao diagnóstico e estabilidade clínica.

Ao comparecerem ao IRS, os pacientes iniciavam o protocolo da Semana 1; sendo exposto o TCLE, coletados dados sócio-demográficos, clínicos e medicamentosos. Seguiu-se realização do MINI-Plus e PANSS para confirmação diagnóstica e de estabilidade psiquiátrica. Posteriormente realizava-se a SCoRS e coleta de sangue.

Os pacientes eram reagendados para retorno na semana seguinte, quando então cumpriam a Semana 2. Realizavam então a BACS, QLS-BR, ECDE, AIMS e SAS.

O número de indivíduos (N) varia nas inúmeras análises realizadas por vários motivos: recusa ou não compreensão da pergunta, falha no registro dos dados, perda de dados em formato eletrônico, desistência do paciente durante a testagem, ou mesmo falta do mesmo na segunda semana de coleta de dados.

4.8) Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa IBM SPSS, versão 19.0.0 para Windows. O nível de significância estatística utilizado em todos os testes foi de p menor que 0,05. As variáveis categoriais foram expressas como proporções. As variáveis contínuas tiveram sua normalidade testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. São apresentadas como média, mediana, desvio-padrão e faixa de variação (*range*), de acordo com distribuição (normal ou não). Quando realizadas comparações de variáveis contínuas entre os subgrupos divididos principalmente para controle de variáveis, utilizou-se teste U Mann Whitney (não paramétrico), para variáveis de distribuição não normal (no caso, citocinas). As análises de correlação entre variáveis contínuas e categoriais foram realizadas através do teste de Spearman (não-paramétrico), visto que continham sempre

uma variável de distribuição não normal (citocinas). Não foi feito teste para exclusão de *outliers*. Os valores encontrados foram expressos pelo rho (ρ) e p.

Os gráficos de níveis séricos de citocinas de pacientes com esquizofrenia foram feitos GraphPad Prism 5.00 para Windows. Os gráficos de correlação entre parâmetros cognitivos ou de qualidade de vida e citocinas foram feitos no programa Microsoft Excel, versão 2007 para Windows.

Realizou-se uma redução dimensional dos fatores da bateria neuropsicológica - BACS, obtendo-se um fator que respondia por 63% da variância do teste (nomeado fator 1). Tal fator apresentou altíssima correlação ($p < 0,001$) com a soma simples da pontuação de cada item da mesma. Logo, optou-se por acrescentar a soma simples da BACS (nomeada BACS Soma) e o fator 1 como fator cognitivo único às análises realizadas. Tanto a BACS Soma quanto o Fator 1 (redução dimensional da BACS) foram incluídos nas análises posteriores de correlação e tabelas.

5) Resultados

Os resultados estão divididos em: 1) caracterização da amostra de pacientes; 2) correlações entre variáveis cognitivas, de qualidade de vida e inflamatórias no grupo de pacientes; e 3) análise de fatores de confusão.

5.1) Aspectos Sócio-demográficos e Clínicos gerais dos Pacientes com Esquizofrenia.

O grupo de pacientes incluiu 63 indivíduos com 52,4% do sexo masculino e 47,6% do sexo feminino; a média de idade foi de 42,4 anos e a média de índice de massa corporal foi de 25,6 kg/m². Os pacientes apresentaram 8 anos de estudo como mediana.

O grupo de pacientes com esquizofrenia apresentou 44,1% de comorbidades clínicas, sendo que destes 13,1% era portador de Diabetes Mellitus, 34,2% tinha hipertensão arterial sistêmica, 23,7% dislipidemia, 5,3% hipotireoidismo, 15,8% outras doenças clínicas (14,3% dos pacientes apresentaram mais de uma doença). Os valores de média, desvio-padrão, mediana e faixa de variação estão dispostos na TAB. 03.

5.2) Aspectos Psiquiátricos dos Pacientes com Esquizofrenia.

Os pacientes selecionados tiveram a seguinte distribuição de diagnósticos: 61 pacientes apresentaram critérios para esquizofrenia e 2 pacientes apresentaram critérios para transtorno delirante pelo MINI-Plus (DSM-IV-TR). Convencionou-se chamar o grupo de pacientes com esquizofrenia e transtorno delirante por “pacientes com esquizofrenia”, tendo em vista sua ampla predominância no grupo e pelo fato do transtorno delirante ser um transtorno correlato à esquizofrenia.

O perfil dos pacientes quanto à história da doença, uso de substâncias, medicações em uso, histórico de eletroconvulsoterapia e sintomatologia psiquiátrica, além de efeitos extra-piramidais disposto é apresentado a seguir nas TAB. 04 e TAB. 05.

Tabela 03 – Variáveis Sócio-Demográficas dos Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante.

Variável Sócio-Demográfica	Pacientes com Esquizofrenia ou T.Delirante
Gênero	52,4% Masc.; 47,6% Fem. (N=63)
Cor da Pele	41,4% Brancos; 27,6% Negros; 31% Pardos; 0% Amarelos
Situação Conjugal	62,7% solteiros, 27,1% casados, 10,2% separados/viúvos
Ocupação	55% Desempregados, 18,3% Empregados, 25% Aposentados, 1,7% Estudantes/Outros
Comorbidades Clínicas	44,1%
Idade ^a	42,40 (DP=±11,3)
Anos de Estudo ^b	8 (FV= 0-22)
Índice de Massa Corporal ^a	25,6 (DP= ±4,3)

(proporção em %; valores dispostos ainda em: ^a média e desvio-padrão – DP; ou ^b mediana e faixa de variação - FV).

Tabela 04 - Perfil Psiquiátrico Geral dos Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante – Variáveis Categroriais.

Aspectos Clínicos	Sim	Não
Esquizofrenia	61 (96,8%)	2 (3,2%)
Transtorno Delirante	2 (3,2%)	61 (96,8%)
1º surto	14 (23,7%)	45 (73,6%)
Tabaco	19 (32,2%)	40 (67,8%)
Álcool*	9 (15,5%)	49 (84,5%)
Maconha*	2 (3,4%)	56 (96,6%)
Cocaína	0 (0%)	58 (100%)
Antipsicóticos Típicos Potentes **	34 (59,6%)	23 (40,4%)
Antipsicóticos Típicos Sedativos	23 (40,4%)	34 (59,6%)
Antipsicóticos Atípicos	21 (36,8%)	36 (63,2%)
Uso de Clozapina	2 (3,5%)	55 (96,5%)
Uso de Biperideno	27 (47,4%)	30 (52,6%)
Uso de Benzodiazepínicos	26 (45,6%)	31 (54,4%)
Uso de Estabilizadores do Humor	6 (10,5%)	51 (89,5%)
Uso de Antidepressivos	20 (35%)	37 (65%)
Eletroconvulsoterapia prévia	7 (11,7%)	53 (88,3%)

(*uso de álcool e maconha esporádico – não cumpre critérios para dependência ou abuso; **31 pacientes em uso de haloperidol, em doses variadas. Valor entre parêntesis = proporção simples apresentada em porcentagem)

Tabela 05 - Perfil Psiquiátrico Geral dos Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante – Variáveis Contínuas

Aspectos Clínicos	Média; \pmDP	Mediana; [FV]
Idade de início da doença (em anos)		26,5; [8-59]
Tempo de Doença (em anos)		16; [1-42,5]
Equiv. Clorpromazina (mg)		285; [100-1100]
PANSS total /210	56,5; \pm 12,3	
PANSS positiva /49	10,6; \pm 2,9	
PANSS negativa / 49	18,8; \pm 6,7	
PANSS geral / 112	26,9; \pm 6,4	
ECDE total /36		2; [0-9]
AIMS total /40		0; [0-6]
SAS total /40		3; [0-24]

(Normalidade avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov; valores apresentados em média e desvio-padrão para distribuição normal, em mediana e faixa de variação (*range*) para distribuição não normal. Quando em uso de mais de 1 antipsicótico, equivalentes de clorpromazina eram somados).

5.3) Perfil Inflamatório de Pacientes com Esquizofrenia

O perfil imune dos pacientes, com as medianas e faixas de variação das citocinas analisadas está disposto na TAB. 06. Os níveis séricos de cada citocina analisada também foi disposto a seguir para visualização.

Os pacientes com esquizofrenia apresentaram razão Th1/Th2, medidas pela divisão entre medianas de IFN- γ e IL-4 de 0,355. A razão Th1/Th17 (IFN- γ /IL-17A) foi de 0,098. Já a razão Th17/Th2 (IL-17A/IL-4) foi de 3,61.

Tabela 06. Níveis Séricos das Citocinas Analisadas, em pg/mL – Pacientes com Esquizofrenia ou Transtorno Delirante.

Citocinas, pg/mL		IL-17A	IFN- γ	TNF	IL-10	IL-6	IL-4	IL-2
EQZ	Mediana	14,45	1,42	4,56	5,23	14,20	4,00	2,71
	FV	0-746,95	0-667,40	0-4038,34	0-88,04	0-5000,00	0-37,33	0-205,33

(Medianas e faixa de variação (FV – *range*) para grupo de pacientes com esquizofrenia – N=55)

5.4) Desempenho Cognitivo de Pacientes com Esquizofrenia

A avaliação da cognição por medida coprimária (SCoRS) não mostrou distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A análise das medianas e faixas de variação mostraram os seguintes resultados (item Tp – total do paciente, Ti – total conforme informante, Te – total conforme entrevistador), dispostos na TAB. 07 abaixo:

Tabela 07 – Perfil Cognitivo por Medida Coprimária (SCoRS) de pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante, segundo paciente (Tp), informante (Ti) e entrevistador (Te).

Item SCoRS	Mediana	Faixa de Variação
Tp (N=59)	38	40
Ti (N=47)	38	37
Te (N=47)	41	40

(Mediana e faixa de variação para itens da SCoRS - Tp – total conforme paciente, Ti – total conforme informante, Te – total conforme entrevistador).

Todos os itens da BACS apresentaram distribuição normal (L1-5, *Digit*, *Token*, *Symbol*, FVA, FVF, FVS e TOL). Os resultados obtidos da testagem cognitiva dos pacientes com esquizofrenia estão descritos na TAB. 08.

Tabela 08 – Perfil Cognitivo por Bateria Neuropsicológica (BACS) de pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante.

BACS (N=42)	Média	DP
L1-5	27,64	11,487
Digit	10,43	5,527
Token	49,83	18,378
FVA	13,43	4,929
FVF	8,19	4,940
FVS	7,14	4,246
Simb	19,40	13,735
TOL	10,31	7,894
Soma	174,02	68,310
Fator 1	-,287	,991

(Média e desvio-padrão para cada item da BACS, BACS Soma e Fator 1).

5.5) Correlação entre Desempenho Cognitivo e Marcadores Inflamatórios

As citocinas dosadas foram correlacionadas com as variáveis cognitivas, medidas pela SCoRS e pela BACS.

Não houve correlação significativa entre as citocinas analisadas e os totais da SCoRS (Tp, Ti e Te, respectivamente para paciente, informante e entrevistador).

A correlação de Spearman entre as variáveis cognitivas aferidas pela BACS e citocinas dosadas no sangue dos pacientes com esquizofrenia mostrou-se inversa e significativa para fluência verbal fonética (pela letra F) e IL-6 ($p= 0,042$; $\rho= -0,322$); e velocidade motora (tarefa motora de Token) e IL-6 ($p= 0,047$; $\rho= -0,315$). As outras citocinas analisadas (IL-2, IL-4, IL-10, IL-17A, IFN- γ e TNF) não tiveram correlação significativa com nenhum item da BACS, como pode-se observar na TAB. 09.

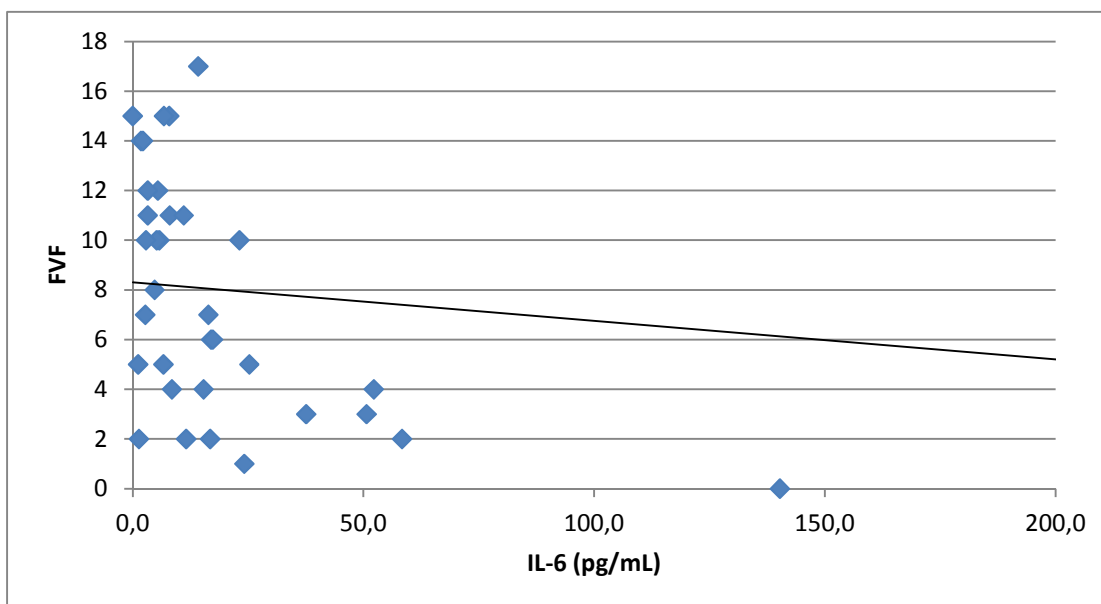
Ao realizarmos a correlação de Spearman entre o fator 1 da BACS e as citocinas, houve correlação inversa significativa com IL-6, com ($p=0,044$ e $\rho=-0,320$). Já a correlação da BACS Soma mostrou-se próxima da significância com IL-6 ($p=0,055$; $\rho= -0,306$). Não houve correlação significativa entre a BACS Soma ou fator 1 com IL-17A, IFN- γ , TNF, IL-10, IL-4 ou IL-2. Todos os resultados estão discriminados a seguir, na TAB. 09. Os padrões de dispersão e respectivas linhas de tendência estão representados nos GRAF. 01, 02 e 03.

Tabela 09. Correlação entre Desempenho Cognitivo, medido pela BACS, e Níveis Séricos de Citocinas em pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante.

N=40		L1a5	Digit	Token	FVA	FVF	FVS	Simb	TOL	Fator 1	Soma
IL-17A	rho	,119	-,062	,043	-,108	,208	,122	,159	-,061	,070	,081
	p	,465	,705	,793	,506	,199	,454	,326	,711	,666	,62
IFN-γ	rho	,124	,076	,069	,115	,267	,278	,084	-,115	,137	,094
	p	,445	,642	,673	,478	,096	,083	,608	,478	,398	,562
TNF	rho	,141	,112	,043	,006	,154	,193	,239	,161	,146	,127
	p	,385	,491	,792	,972	,344	,233	,137	,321	,368	,436
IL-10	rho	,193	,033	,135	-,048	-,015	,071	,149	-,056	,049	,085
	p	,232	,839	,405	,771	,927	,662	,360	,731	,766	,604
IL-6	rho	-,121	-,175	-,315	-,250	-,322	-,296	-,284	-,272	-,320	-,306
	p	,456	,279	,047*	,120	,042*	,063	,076	,090	,044*	,055
IL-4	rho	,289	,278	,263	,070	-,133	,066	,146	,211	,166	,211
	p	,071	,082	,102	,666	,415	,686	,369	,190	,305	,192
IL-2	rho	,163	,264	,090	,064	,204	,159	,226	,064	,177	,16
	p	,314	,099	,579	,693	,206	,326	,161	,693	,274	,325

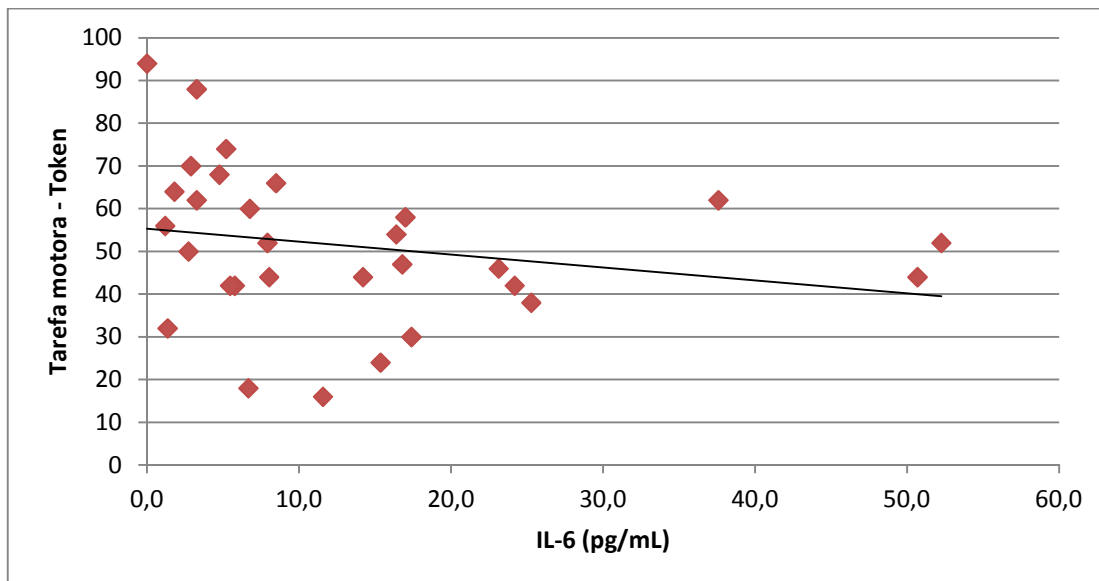
(Valores de níveis séricos de citocinas, em pg/mL. Valores de rho e p para correlação de Spearman; *p < 0,05, **p < 0,01).

Gráfico 01: Correlação entre níveis de IL-6 (pg/mL) e Fluência Verbal Fonética em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.



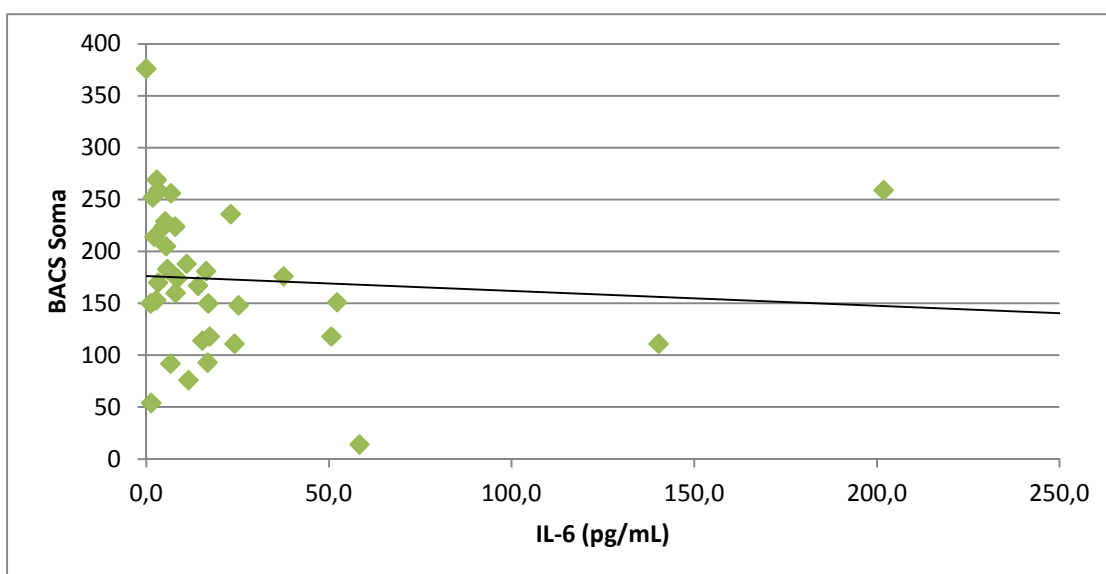
IL-6 x Fluência Verbal Fonética (FVF) (EQZ) (9 outliers de IL-6 foram excluídos para permitir melhor representação gráfica). Teste de Spearman: Valor de rho= -0,322; p=0,042 (N=40).

Gráfico 02: Correlação entre níveis de IL-6 (pg/mL) e Velocidade Motora (Tarefa de Token) em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.



IL-6 x Tarefa de Token (EQZ) (10 *outliers* de IL-6 foram excluídos para permitir melhor representação gráfica). Teste de Spearman: **Valor de rho= -0,315; p=0,047 (N=40).**

Gráfico 03: Correlação entre níveis de IL-6 (pg/mL) e Desempenho Cognitivo (BACS Soma) em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.



IL-6 x Desempenho Cognitivo (BACS Soma) (EQZ) (6 *outliers* de IL-6 foram excluídos para permitir melhor representação gráfica). Teste de Spearman: **Valor de rho= -0,306; p=0,055 (N=40).**

5.6) Correlação entre Qualidade de Vida na Esquizofrenia e Marcadores Inflamatórios

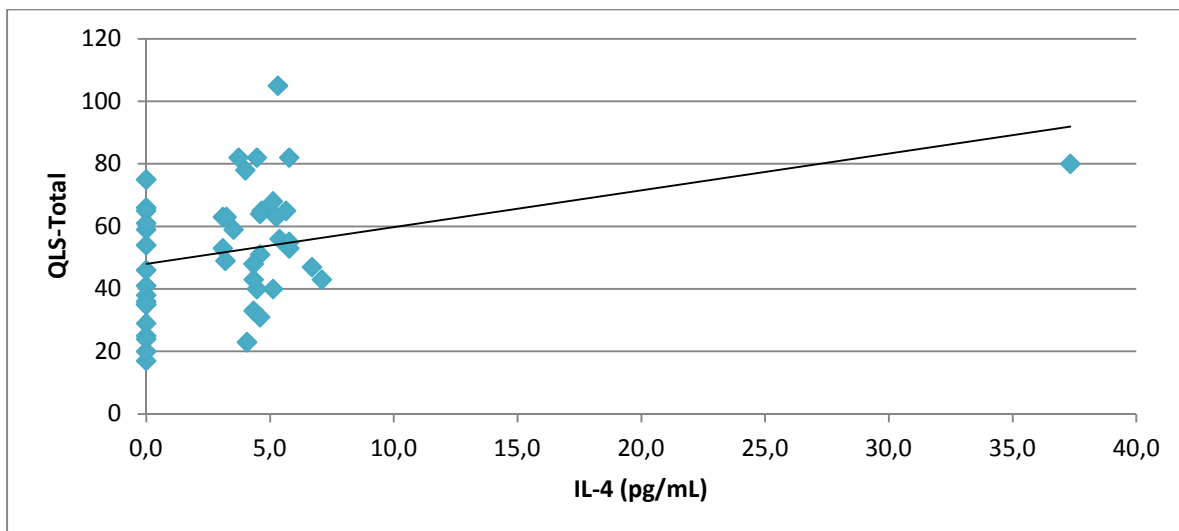
A correlação entre qualidade de vida e IL-4 se mostrou significativa e positiva para o fator 2 (QLS 2 - subescala para nível ocupacional) e pontuação total (QLS total). A correlação encontrada entre IL-4 e QLS 2 e QLS total teve valores de $p=0,015$ e $0,013$ e $\rho=0,353$ e $0,361$. A correlação entre QLS total e IL-4 está disposta a seguir, no GRAF. 04. A tabela com os valores de p e ρ foi reduzida para exibição apenas dos subtotaís (QLS 1, 2 e 3) e QLS total (TAB. 10).

Tabela 10. Correlação entre Qualidade de Vida, medida pela QLS-BR, e Níveis Séricos de Citocinas em pacientes com Esquizofrenia e Transtorno Delirante.

N=47		QLS1	QLS2	QLS3	QLS Total
IL-17A	rho	,119	,064	,144	,162
	p	,426	,669	,333	,276
IFN-y	rho	,036	,076	,110	,105
	p	,811	,609	,461	,484
TNF	rho	,038	,029	,129	,149
	p	,802	,845	,388	,319
IL-10	rho	,073	-,007	-,001	,088
	p	,625	,961	,993	,556
IL-6	rho	,118	,094	,000	,141
	p	,429	,529	,998	,345
IL-4	rho	,209	,353	,283	,361
	p	,158	,015*	,054	,013*
IL-2	rho	-,021	-,136	-,113	-,121
	p	,888	,361	,449	,416

(QLS1 – rede social, QLS2 – nível ocupacional, QLS3 – funções intrapsíquicas e relações interpessoais, QLS Total – escala global. Valores de ρ e p para correlação de Spearman; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

Gráfico 04. Correlação entre níveis de IL-4 (pg/mL) e Qualidade de Vida (QLS-BR - total) em pacientes com esquizofrenia ou transtorno delirante.



IL-4 x Qualidade de Vida (QLS-BR total) (EQZ). Teste de Spearman: **Valor de rho= 0,361; p=0,013** (N=47).

5.7) Análise de Variáveis Intervenientes nos Níveis de Citocinas e Correlações Realizadas

Realizou-se controle das possíveis variáveis intervenientes no nível sérico das citocinas analisadas nos pacientes com esquizofrenia, ou sua correlação com parâmetros cognitivos e de qualidade de vida. Foi realizada correlação entre níveis séricos de citocinas e os seguintes parâmetros: idade, tabagismo, índice de massa corporal, dosagem de antipsicóticos medida por equivalentes em miligramas de clorpromazina, estabilidade e gravidade de sintomas psiquiátricos positivos, negativos e gerais da esquizofrenia (PANSS positiva, negativa, geral e total), sintomas depressivos (ECDE total), movimentos involuntários e anormais (AIMS total), parkinsonismo e efeitos extra-piramidais (SAS total), além de tempo de doença (em anos), uso de antipsicóticos típicos ou atípicos e uso de antidepressivos.

Observou-se correlação inversa e significativa entre níveis de TNF e idade entre os pacientes com esquizofrenia ($p=0,014$, $\rho=-0,341$). Não houve diferença significativa entre as medianas das citocinas pesquisadas entre pacientes tabagistas e não tabagistas. Não houve correlação significativa entre índice de massa corporal e níveis de citocinas nos pacientes. Obteve-se correlação significativa positiva entre níveis de IL-6 e equivalentes de clorpromazina, com $p=0,004$ e $\rho=0,412$ ($N=48$). Houve também correlação significativa inversa entre níveis de IL-4 e pontuação total da ECDE, sendo $p=0,032$ e $\rho=-0,332$. Não houve correlações entre níveis séricos de citocinas e PANSS, AIMS, SAS ou tempo de doença ($N=42$).

Diante da possibilidade de influência da medicação sobre os resultados da BACS e da correlação já descrita da dose em equivalentes de clorpromazina com IL-6, realizou-se uma regressão linear; com fator 1 da BACS como variável dependente e IL-6 e equivalentes de clorpromazina como variáveis independentes. Os valores de p obtidos para IL-6 e equivalentes de clorpromazina são respectivamente de 0,409 e 0,058.

Não houve diferença significativa entre as medianas dos níveis de citocinas de grupos de pacientes que faziam ou não uso de antipsicóticos típicos. Também não houve diferença significativa entre as medianas dos níveis de citocinas de grupo de pacientes que faziam ou não uso de antipsicóticos atípicos. Não houve diferença significativa entre níveis de citocinas entre pacientes que faziam ou não uso de antidepressivos ($N=48$).

6) Discussão

O perfil imune dos pacientes com esquizofrenia analisados aparenta desvio para resposta Th2 e Th17. Pode-se observar razão Th1/Th2 menor que 1 na razão IFN- γ /IL-4, o que sugere uma maior ativação da resposta imune tipo 2, proporcionalmente. Tal dado parece concordante com teorias prévias de Müller e Schwarz, de pacientes com esquizofrenia apresentando um desvio para a resposta imune tipo 2 (SCHWARZ *et al.*, 2001; MÜLLER & SCHWARZ, 2010). Também foi observada uma razão Th1/Th17 menor que 1, o que aponta para resposta Th17 mais exacerbada nos pacientes. Uma população maior de células Th2 e Th17 foi encontrada em pacientes com esquizofrenia de início recente em relação a controles, sem diferença entre células Th1 (DREXHAGE *et al.*, 2011), o que também parece estar em concordância com os resultados expostos (apesar da diferença no tempo de doença dos pacientes do estudo citado). Vale ressaltar que o achado de uma resposta Th17 aumentada nos pacientes com esquizofrenia de nossa amostra corrobora a correlação da esquizofrenia com doenças autoimunes, o que já foi previamente relatado em amplo estudo epidemiológico (EATON *et al.*, 2006). É importante, no entanto, ressaltar que a determinação do número 1 como valor-limite para comparação entre as respostas imunes foi arbitrária. Permite a comparação dos níveis séricos das citocinas analisadas em pg/mL, mas não necessariamente suas ações inflamatórias *in vivo*, por variabilidade de potência inerente a cada citocina.

A correlação entre cognição e inflamação encontrada associou níveis mais elevados de IL-6 a pior desempenho cognitivo, medido pelo fator 1 da BACS ($p=0,044$ e $\rho=-0,320$). Houve correlação inversa e significativa também entre níveis de IL-6 e fluência verbal fonética e velocidade motora (respectivamente: $p= 0,042$; $\rho= -0,322$; e $p= 0,047$; $\rho= -0,315$). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória, com ações importantes principalmente na resposta imune inata, mas que ativa também as respostas Th1 e Th2. É secretada pelo sistema mononuclear fagocitário, linfócitos T e B, bem como pelo endotélio (COMMINS *et al.*, 2010). Estudos de imagem recentes mostraram ativação microglial através da medição de isótopos de receptor benzodiazepínico por tomografia por emissão de pósitrons em lobo temporal medial e substância cinzenta total em pacientes com esquizofrenia e sugerem correlação com perda progressiva de substância cinzenta na doença (VAN BERCKEL *et al.*, 2008; VAN DER DOEF *et al.*, 2010). Evidências recentes têm correlacionado inversamente níveis periféricos de IL-6 à memória em adultos, bem

como ao volume de substância cinzenta hipocampal. Hipotetiza-se que inflamação de baixo grau se associaria a declínio cognitivo parcialmente através de alteração em redes neurais (MARSLAND *et al.*, 2008). Podemos hipotetizar que IL-6 poderia indicar ativação da micróglia, resultando em neurodegeneração e atrofia cortical (MONJI *et al.*, 2009; STROUS & SHOENFELD, 2006) e dessa forma, afetar o desempenho na bateria cognitiva utilizada (BACS).

A IL-6 é também produto de monócitos ativados e está envolvida na ativação da resposta Th2. A resposta Th2 seria efetuada no sistema nervoso central principalmente pelos astrócitos (MÜLLER & SCHWARZ, 2007). Hiperativação astrocitária, com elevação de níveis de S100B (marcador de atividade de astrócitos), foi correlacionada a prejuízo na memória de pacientes com esquizofrenia de evolução crônica. Tal achado indicaria envolvimento de um processo patológico contínuo no curso crônico e no prejuízo cognitivo encontrado na esquizofrenia (PEDERSEN *et al.*, 2008).

A resposta Th2 exacerbada, assim como hiperativação microglial, poderia implicar em maior produção e acúmulo de ácido quinurênico no sistema nervoso central (MAES & ANDERSON, 2012). Esse metabólito do triptofano é um antagonista glutamatérgico (sítio da glicina no receptor NMDA) e colinérgico (receptor $\alpha 7$ nicotínico), o que poderia levar a prejuízo cognitivo. Postula-se que o ácido quinurênico afetaria cognição e também se correlacionaria a sintomas psicóticos positivos, através de interação com sistema glutamatérgico, dopaminérgico e colinérgico (WONODI & SCHWARCZ, 2010). A concentração de ácido quinurênico mostrou-se elevada no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia, o que também sugere relação com processos cognitivos (SCHWARCZ *et al.*, 2001). Assim pode-se fazer a hipótese de que esta via metabólica participa da correlação entre IL-6 e desempenho cognitivo.

Psicofármacos são considerados um dos fatores de confusão mais relevantes na análise de citocinas e doenças psiquiátricas (POLLMÄCHER *et al.*, 2000). Observamos que a dose de antipsicótico em equivalentes de clorpromazina obteve correlação significativa direta com níveis de IL-6 em nossa amostra, sendo um exemplo de tal influência. O uso de equivalentes em clorpromazina objetivou uma noção de dose média de antipsicótico. A equivalência em clorpromazina (em miligramas) é uma relação dose-equivalência e uma medida aproximada da potência e bloqueio de receptores D2. Pela heterogeneidade do perfil medicamentoso dos pacientes, não é possível uma conclusão

definitiva de como cada antipsicótico pode ter afetado os níveis de citocina em nossa amostra. Não se observou diferenças nos níveis de citocinas e grupos de pacientes em uso de antipsicótico típico ou atípico. Antipsicóticos podem ter efeitos imunomodulatórios, geralmente reduzindo fatores pró-inflamatórios e elevando fatores anti-inflamatórios (DRZYZGA *et al.*, 2006; MEYER *et al.*, 2011). O achado mais consistente da revisão neste tópico foi a redução dos níveis de IL-2, observado *in vivo* e *ex vivo* em estudos que analisaram clorpromazina, haloperidol, risperidona e clozapina (DRZYZGA *et al.*, 2006). Da mesma forma, análise de subgrupos em revisão sistemática sobre citocinas na esquizofrenia revelou redução de IL-2 somente em pacientes medicados com antipsicóticos (POTVIN *et al.*, 2008). Drzyzga *et al.* também referem atividade anti-inflamatória por parte de antipsicóticos típicos, como haloperidol e clorpromazina, reduzindo citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α , IL-1 β e eventualmente elevando anti-inflamatórias como IL-10. (DRZYZGA *et al.*, 2006).

A amostra de pacientes analisada apresenta uma predominância do uso de antipsicóticos típicos potentes e sedativos (59,6% e 40,4%, respectivamente), como haloperidol e clorpromazina; e menor uso de antipsicóticos atípicos (36,8%). Dos pacientes em uso de antipsicótico típico potente, 31 estavam em uso de haloperidol, perfazendo assim 49,2% da amostra. Estudo prévio mostrou normalização de IL-1 β e TNF- α com o uso de haloperidol (KOWALSKI *et al.*, 2001), o que sugere efeito relevante de tal medicação em nossa amostra. Assim, o uso dos antipsicóticos pode ser responsável por parte das alterações nas razões Th1/Th2 e Th1/Th17. Como exposto anteriormente, medicações antipsicóticas típicas como haloperidol e clorpromazina parecem aumentar a resposta Th2 e reduzir a resposta Th1, o que parece ser o caso em nossa amostra.

Conforme descrito anteriormente, a regressão linear com fator 1 da BACS como variável dependente e IL-6 e equivalentes de clorpromazina como variáveis independentes levou a valores de p de 0,409 e 0,058, respectivamente. Apesar de não haver significância para nenhuma das variáveis independentes, pode-se observar que a maior parte da cognição (fator 1 da BACS) parece ser explicada pela medicação. Não se pode excluir completamente a influência de IL-6. Para esclarecer melhor essa influência, seria necessária uma reavaliação com pacientes em uso de doses mais homogêneas de antipsicóticos.

Dado contraditório encontrado, no entanto, é o de correlação positiva entre dose em equivalentes de clorpromazina e níveis de IL-6, sugerindo um aumento dessa citocina pelo uso de antipsicóticos. Uma possível interpretação para níveis de IL-6 positivamente correlacionados a equivalentes de clorpromazina seria a de uma associação com a gravidade, duração da doença e/ou resistência ao tratamento. Em teoria, haveria uma maior ativação imune nos primeiros anos da doença, com posterior redução desses parâmetros. Processos imunes diferentes tomariam parte em estágios diferentes da doença, com ativação Th2 e níveis elevados de IL-6 predominando em estágios mais tardios (MÜLLER & SCHWARZ, 2010). O tempo médio de doença da amostra é de aproximadamente 16-17 anos (média de início aos 25 anos e média de idade de 42), o que caracteriza longo tempo de evolução em nosso grupo de pacientes. Não foi observada, no entanto, correlação entre tempo de doença e níveis das citocinas analisadas. Níveis elevados de IL-6 já foram associados anteriormente a gravidade e refratariedade na esquizofrenia (LIN *et al.*, 1998). Pacientes mais graves ou refratários obviamente tendem a receber doses maiores de antipsicóticos, o que explicaria a correlação encontrada.

A correlação significativa e direta entre níveis de IL-4 e o subtotal para nível ocupacional da escala de qualidade de vida (QLS-2) e entre IL-4 e a pontuação total desta escala (QLS total) indicam a influência de alterações imunes na qualidade de vida dos pacientes. A interleucina 4 (IL-4) é uma citocina anti e pró-inflamatória. Dentre as ações anti-inflamatórias citadas anteriormente, encontra-se a redução da citotoxicidade via anticorpos por fagócitos mononucleares e diminuição de óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF. IL-4 eleva também citocinas anti-inflamatórias como IL-1RA e IL-10. (COMMINS *et al.*, 2010). Podemos hipotetizar que suas ações imunomodulatórias venham beneficiar a qualidade de vida nos pacientes através do controle da neuroinflamação, resultando em perfil psiquiátrico menos deficitário.

Resultados obtidos através do controle de possíveis variáveis intervenientes também mostram associação no mesmo sentido. A correlação significativa inversa entre pontuação da ECDE e níveis de IL-4 aponta para sintomatologia depressiva mais grave em pacientes com níveis baixos dessa interleucina. Antidepressivos foram associados a elevação de citocinas anti-inflamatórias e redução de citocinas pró-inflamatórias, em animais e humanos (KENIS *et al.*, 2002 apud RAISON *et al.*, 2006). Citocinas anti-inflamatórias regulam intensidade e duração dos sinais comportamentais de doença física (*sickness behavior*), que são frequentemente comparados à sintomatologia depressiva em

pesquisa (DANTZER *et al.*, 2008). Do mesmo modo, IL-4 poderia afetar de forma positiva o humor desses pacientes através de sua ação imunomodulatória. O uso de antidepressivos poderia ter influenciado os níveis de IL-4, mas não houve diferença significativa entre pacientes que usavam ou não usavam tais medicações ao analisarmos possíveis fatores intervenientes.

Este é o primeiro estudo que associou níveis de citocina à qualidade de vida e humor na esquizofrenia, o que torna difícil a comparação de nossos resultados. No entanto, tais dados abrem novas possibilidades de pesquisa na área e sugerem investigações mais profundas que podem levar a benefícios no cotidiano dos pacientes com esquizofrenia.

A correlação inversa e significativa obtida entre níveis de TNF e idade entre os pacientes aponta para níveis mais elevados dessa citocina pró-inflamatória em estágios iniciais da esquizofrenia, com redução gradual com estabilização e evolução crônica da doença. TNF levaria a inibição da neurogênese, da diferenciação e sobrevivência neuronal, conforme postulado pela hipótese da micróglia (MONJI *et al.*, 2009). Tal achado parece concordante também com teorias prévias, que sugerem ativação crônica de macrófagos e linfócitos T, com produção de TNF (SMITH & MAES, 1995).

O estudo descrito conta com limitações. A maior delas é a ausência de um grupo controle, que dificulta a comparação dos dados imunológicos e cognitivos. Obstáculos na operacionalização de múltiplos testes e procedimentos, faltas e abandonos precoces dos sujeitos durante o protocolo dificultaram a construção de um banco de dados mais completo. Sendo assim, apesar de 63 pacientes terem sido avaliados, dados faltantes reduziram o N de várias análises realizadas, diminuindo robustez dos resultados. Pelas múltiplas comorbidades clínicas registradas e N reduzido, não foi estatisticamente possível a avaliação de diferenças nas citocinas em relação à presença dessas comorbidades. Outra limitação foi o não controle de parâmetros como estresse e exercício físico, que podem influenciar níveis de citocinas. A multiplicidade de fatores que afeta níveis de citocinas, diferenças na coleta, estado dos pacientes e medicação em uso também dificulta a padronização e comparação de estudos nesse campo. A labilidade do estado imune individual e procedimentos laboratoriais não padronizados (por exemplo: *in vivo* e *ex vivo*, com estimulação celular ou não) também dificultam a comparação de resultados (DRZYZGA *et al.*, 2006).

Por outro lado, no entanto, ponto forte de nosso estudo foi o controle de vários possíveis fatores intervenientes, como: medicação antipsicótica e antidepressiva, parkinsonismo e outros efeitos colaterais motores, sintomatologia psiquiátrica geral, uso de anti-inflamatórios, presença de infecção atual ou recente, idade, tempo de doença, índice de massa corporal e tabagismo.

Evidências recentes associam inflamação e alterações imunes aos déficits cognitivos observados na esquizofrenia. Em revisão da literatura, observamos que ainda não é claro como as alterações imunes afetam a cognição na esquizofrenia. Parece bastante provável que alterações imunes no período pré e perinatal afetem o neurodesenvolvimento, modificando citoarquitetura neuronal e reduzindo conectividade (MEYER *et al.*, 2011; MAES & ANDERSON, 2012). Ensaios clínicos utilizando drogas imunomodulatórias também mostraram melhora cognitiva e em outros sintomas (MÜLLER *et al.*, 2002; MÜLLER *et al.*, 2005; LEVKOVITZ *et al.*, 2008; LAAN *et al.*, 2010). Sugere-se que drogas glutamatérgicas, colinérgicas ou que alterem o metabolismo do triptofano, reduzindo níveis de ácido quinurênico, também possam afetar cognição de forma mais direta (MÜLLER & SCHWARZ, 2007). Nossos achados acrescentam dados importantes à literatura, caracterizando uma amostra brasileira de pacientes com esquizofrenia estabilizados e medicados e correlacionando parâmetros imunes com cognição e qualidade de vida. Pesquisas adicionais são necessárias para melhor compreensão e elucidação do assunto, principalmente tendo em vista a heterogeneidade da esquizofrenia também no perfil de ativação imune e desempenho cognitivo dos pacientes.

Perspectivas futuras apontam para evolução na compreensão de como mecanismos imunológicos afetam neurodesenvolvimento e cognição, bem como primeiro surto psicótico, sintomatologia psiquiátrica geral e qualidade de vida. Novas opções terapêuticas imunomodulatórias podem beneficiar pacientes, tanto em seu desempenho cognitivo, como em sua qualidade de vida cotidiana.

7) Conclusões

- Interleucina 6 (IL-6) apresenta correlação inversa significativa com desempenho cognitivo geral (aferido pelo fator de redução da BACS) em pacientes com esquizofrenia estabilizados.
- Interleucina 4 (IL-4) apresenta correlação positiva significativa com qualidade de vida (aferida pela QLS-BR), globalmente e em relação ao nível de funcionamento ocupacional em pacientes com esquizofrenia estabilizados.
- Interleucina 4 (IL-4) apresenta correlação inversa significativa com sintomatologia depressiva em pacientes com esquizofrenia estabilizados.
- Interleucina 6 (IL-6) apresenta correlação positiva significativa com dose de medicação antipsicótica, aferida por equivalentes em miligramas de clorpromazina.
- Fator de Necrose Tumoral (TNF) apresenta correlação inversa significativa com idade dos pacientes com esquizofrenia.
- De forma geral, o conjunto de dados sugere que mecanismos pró-inflamatórios estariam relacionados a ao uso de doses mais altas de antipsicóticos e pior cognição. Por outro lado, mecanismos imunomodulatórios estariam correlacionados a redução de sintomas depressivos e melhor qualidade de vida. Logo, observa-se que atividade imunológica parece influenciar desempenho cognitivo e qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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, 2000.
2. ANDERSON, G.; MAES, M. Schizophrenia: Linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 2012.
3. AWASTHI, A.; KUCHROO, V. K. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. **International Immunology**, v. 21, n. 5, p. 489–498, 4 mar. 2009.
4. BARBOSA, I. G. *et al.* Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. **Journal of affective disorders**, 2012.
5. BARRY, S. *et al.* Kynurenine pathway in psychosis: evidence of increased tryptophan degradation. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 3, p. 287–294, 18 jun. 2008.
6. BERTHOLD-LOSLEBEN, M.; HEITMANN, S.; HIMMERICH, H. Anti-inflammatory drugs in psychiatry. **Inflammation+ Allergy-Drug Targets**, v. 8, n. 4, p. 266, 2009.
7. BRESSAN, R. A. *et al.* Validity study of the Brazilian version of the ECDE Depression Scale for Schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 32, n. 1, p. 31–39, 1998.
8. CARDOSO, C. S. *et al.* Factors associated with low quality of life in schizophrenia. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 5, p. 1338–1340, 2005.
9. COMMINS, S. P.; BORISH, L.; STEINKE, J. W. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. S53–S72, fev. 2010.
10. DANTZER, R. *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46–56, jan. 2008.
11. DICKERSON, F. *et al.* C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 93, n. 1, p. 261–265, 2007.
12. DICKERSON, F. *et al.* Additive effects of elevated C-reactive protein and exposure to Herpes Simplex Virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia. **Schizophrenia research**, 2011.

13. DICKINSON, D.; HARVEY, P. D. Systemic Hypotheses for Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia: A New Take on An Old Problem. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 2, p. 403–414, 9 ago. 2008.
14. DREXHAGE, R. *et al.* Patients with schizophrenia show raised serum levels of the pro-inflammatory chemokine CCL2: Association with the metabolic syndrome in patients? **Schizophrenia Research**, v. 102, n. 1-3, p. 352–355, jul. 2008.
15. DREXHAGE, R. C. *et al.* An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro-and anti-inflammatory forces. **International Journal of Neuro-Psychopharmacology**, v. 14, n. 6, p. 746, 2011.
16. DRZYZGA, Ł. *et al.* Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 20, n. 6, p. 532–545, nov. 2006.
17. EATON, W. W. *et al.* Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, p. 521-528, mar. 2006.
18. FERREIRA JUNIOR, B. C. *et al.* Brazilian version of the Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS-Br): validation in clinical settings without informants. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 59, n. 4, p. 271–278, 2010.
19. GANGULI, R. *et al.* Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. **Psychiatry research**, v. 51, n. 1, p. 1–10, 1994.
20. GORELICK, P. B. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1207, n. 1, p. 155–162, 2010.
21. GRACE, A. A. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. **Brain Research Reviews**, v. 31, n. 2, p. 330–341, 2000.
22. GRASSI-OLIVEIRA, R. *et al.* Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder. **Neuro endocrinology letters**, v. 32, n. 4, p. 540, 2011.
23. HORNBERG, M. *et al.* Production of interferons and lymphokines in leukocyte cultures of patients with schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 15, n. 3, p. 237–242, 1995.
24. HOWES, O. D.; KAPUR, S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, n. 3, p. 549–562, 30 mar. 2009.
25. HUGHES, C. *et al.* Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 111, n. 3, p. 185–192, mar. 2005.

26. KAY, S. R.; FLSZBEIN, A.; OPFER, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. **Schizophrenia bulletin**, v. 13, n. 2, p. 261, 1987.
27. KEEFE, R. *et al.* The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. **Schizophrenia Research**, v. 68, n. 2-3, p. 283–297, jun. 2004.
28. KEEFE, R. S. E. *et al.* The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 3, p. 426–432, 2006.
29. KEEFE, R. S. E.; FENTON, W. S. How should DSM V criteria for schizophrenia include cognitive impairment. **Schizophrenia Bulletin**, v. 33, n. 4, p. 912-920, jun. 2007.
30. KESHAVAN, M. *et al.* Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008 Part 3: Neurobiology. **Schizophrenia Research**, v. 106, n. 2-3, p. 89–107, dez. 2008.
31. KNOL, W. *et al.* Systematic evaluation of rating scales for drug-induced parkinsonism and recommendations for future research. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 30, n. 1, p. 57, 2010.
32. KORN, T. *et al.* IL-17 and Th17 Cells. **Annual Review of Immunology**, v. 27, n. 1, p. 485–517, abr. 2009.
33. KOWALSKI, J. *et al.* Neuroleptics normalize increased release of IL-1 β and tumor necrosis factor- α from monocytes in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 50, n. 3, p. 169-175, 2001.
34. KUNZ, M. *et al.* Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro and anti-inflammatory balance. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 3, p. 268-274, set. 2011.
35. LIGHT, G. A.; BRAFF, D. L. Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 9, p. 1741–1743, 2005.
36. LIN *et al.* The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. **Schizophrenia Research**, v. 32, p. 9-15, mar. 1998.
37. MARQUES, A. H.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. Brain-immune interactions and implications in psychiatric disorders. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, p. s27–s32, 2007.
38. MARSLAND *et al.*, 2008. Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults. **Biological Psychiatry**, v. 64, p. 484-490, abr. 2008.

39. MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA, M. *et al.* Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. **Schizophrenia research**, 2012.
40. MEYER, U.; SCHWARZ M. J.; MÜLLER N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 132, p. 96–110, out. 2011.
41. 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.
42. MILLER, B. J.; BUCKLEY, P. F. Is Relapse in Schizophrenia an Immune-Mediated Effect? **FOCUS: The Journal of Lifelong Learning in Psychiatry**, v. 10, n. 2, p. 115–123, 2012.
43. MONJI, A.; KATO, T.; KANBA, S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 63, n. 3, p. 257–265, 2009.
44. MUESER, K. T.; MCGURK, S. R. Schizophrenia. **The Lancet**, v. 363, p. 2064-2072, jun. 2004.
45. MÜLLER, N. *et al.* Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 6, p. 1029-1034, jun. 2002.
46. MÜLLER, N. *et al.* COX-2 inhibitors as adjunctive therapy in schizophrenia. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v.13, n. 8, p. 1033-1044, 2004.
47. MÜLLER, N. *et al.* Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 255, n. 2, p. 149–151, 2005.
48. MÜLLER, N.; SCHWARZ, M.J. Schizophrenia as an inflammation-mediated dysbalance of glutamatergic neurotransmission. **Neurotoxicity Research**, v. 10, n. 2, p. 131-148, 2006.
49. MÜLLER, N.; SCHWARZ, M.J. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. **Journal of Neural Transmission**, v. 72, suppl., p. 269-280, 2007.
50. MÜLLER, N.; SCHWARZ, M.J. Immune system and schizophrenia. **Current Immunology Reviews**, v. 6, n. 3, p. 213-220, 2010.
51. MÜLLER, N. *et al.* Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 42, p. 146–153, abr. 2013.

52. PARKIN, J.; COHEN, B. An overview of the immune system. **The Lancet**, v. 357, n. 9270, p. 1777–1789, 2001.
53. PEDERSEN *et al.* Memory impairment correlates with increased S100B serum concentrations in patients with chronic schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 32, p. 1789-1792, jul. 2008.
54. POLLMÄCHER, T. *et al.* Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. **Journal of Psychiatric Research**, v. 34, n. 369, p. 382, ago. 2000.
55. POTVIN, S. *et al.* Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic review. **Biological Psychiatry**, v. 63, p. 801-808, 2008.
56. RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A.H. Cytokines sing the blues: inflammation and pathogenesis of depression. **Trends in Immunology**, v. 27, n. 1, jan. 2006.
57. ROSS, C. *et al.* Neurobiology of Schizophrenia. **Neuron**, v. 52, n. 1, p. 139–153, 5 out. 2006.
58. SALGADO, J. V. Neuropsicologia da esquizofrenia. In: FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ L. F.; CAMARGO, C. H. P.; COSENZA, R. M. (Orgs.). **Neuropsicologia: Teoria e Prática**. 1ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 277-291.
59. SALGADO, J. V.; RIBEIRO-SANTOS R.; FERRETJANS R. Neurologia das psicoses. In: TEIXEIRA, A. L.; KUMMER A. M. **Neuropsiquiatria Clínica**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Rúbio Editora; 2012.
60. SCHWARCZ, R. *et al.* Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. **Biological Psychiatry**, v. 50, p. 521-530, jan. 2001.
61. SCHWARZ, M. J. *et al.* The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. **Medical Hypotheses**, v. 56, n. 4, p. 483–486, abr. 2001.
62. SINGH, B. *et al.* Decreased serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients. **Cytokine**, v. 47, n. 1, p. 1–5, jul. 2009.
63. SMITH, R. S.; MAES, M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. **Medical hypotheses**, v. 45, n. 2, p. 135–141, 1995.
64. STROUS, R. D.; SHOENFELD, Y. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: A comprehensive model updated and revisited. **Journal of Autoimmunity**, v. 27, n. 2, p. 71–80, set. 2006.
65. 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.

66. 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.
67. TONELLI, H. *et al.* Reliability and clinical utility of a Portuguese version of the Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS) for tardive dyskinesia in Brazilian patients. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 36, n. 4, p. 511–514, 2003.
68. TURINI, M. E.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. **Annual review of medicine**, v. 53, n. 1, p. 35–57, 2002.
69. VAN BERCKEL, B. N. *et al.* Microglia Activation in Recent-Onset Schizophrenia: A Quantitative (R)-[11C]PK11195 Positron Emission Tomography Study. **Biological Psychiatry**, v. 64, n. 9, p. 820–822, nov. 2008.
70. VAN DER DOEF *et al.* Microglial activation in schizophrenia. **NeuroImage**, v. 52, supl. 1, p. S145, ago. 2010.
71. VAN OS, J.; KENIS, G.; RUTTEN, B. P. F. The environment and schizophrenia. **Nature**, v. 468, n. 7321, p. 203–212, 11 nov. 2010.
72. WILKE, I. *et al.* Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 246, n. 5, p. 278-284, 1996.
73. WONODI, I.; SCHWARCZ, R. Cortical kynurenine pathway metabolism: a novel target for cognitive enhancement in schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 36, n. 2, p. 211-218, fev. 2010.

ANEXO 01

RG IRS

**AMBULATÓRIO DE ESQUIZOFRENIA
PROJETO ESQUIZOFRENIA E COGNIÇÃO - PESQUIZO
Hospital de Ensino Instituto Raul Soares**

PROTOCOLO DE PESQUISA**Cronograma de Testes**

Semana 1	Paciente		Familiar	
	Data	Exam.	Data	Exam.
1) Protocolo				
2) Coleta de sangue				
3) SCoRS				
4) P300				

Semana 2	Paciente	
	Data	Exam.
1) QLS-BR		
2) BACS		

Médico: _____

Data: _____

I – Dados Sócio-demográficos

Nome: _____

-

Endereço: _____

-

Município: _____ Estado: _____

Telefone: 1- _____ 2- _____ Celular: _____

Nome da Mãe: _____

Responsável (Cuidador)

Nome: _____ Parentesco: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Celular: _____

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.Separado/divorc. 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

Especificar: _____

10. Anos de estudo: _____ 11. Repetência escolar: 1.sim 2.não Quantas vezes: _____

12. Reside: 1.Sozinho 2.Familiares

13. Com quem reside: 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. Nº 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. Plano de saúde: 1.sim 2.não - Qual: _____

II – Avaliação Clínica

19. Diagnósticos psiquiátricos atuais (do prontuário): _____
20. Início da doença (1º surto psicótico) - idade: _____
21. Início do tratamento - idade: _____
22. Primeiro surto? 1.sim 2.não
23. Ingresso no ambulatório – mês/ano: _____
24. Nº de Internações: 1.Último ano: _____ 2.Últimos 5 anos: _____ 3.Vida toda: _____
25. Uso de substâncias (cotar - 1.sim 2.não):

	Atual	Quantidade	Pregresso	Quantidade
1. Tabaco				
2. Álcool				
3. Cocaína crack				
4. Outras drogas				

Codificar quantidades – **Tabaco**: 1. até 10 cigarros/5 palheiros 2. 11-20c/6-10p 3. 21-40c/11-20p 4. >40c/20p

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: _____

Codificar quantidades – **Maconha**: 1. até 7cigarros/sem. 2. 8-14c/sem. 3. >14c/sem.

26. Medicações psiquiátricas em uso:

Medicamento	Dose	Código*	Eq. de Clorpromazina**

* Codificação	1.Sim 2.Não
1.Típicos potentes (Haloperidol, Trifluoperazina)	
2.Típicos sedativos (Clorpromazina, Levomepromazina, Periciazina, Tioridazina) e Prometazina	
3.Atípicos	
4.Clozapina	
5.Benzodiazepínicos	
6.Biperideno	

**** Clorpromazina 100 mg = Haloperidol 2mg; Haloperidol decanoato 35mg (2/3 ampola); Trifluoperazina 5mg; Levomepromazina, Tioridazina e Periciazina 100mg; Risperidona 1,3mg; Clozapina 100mg; Olanzapina 5mg; Quetiapina 150mg; e Ziprasidona 50mg.**

27. Realizou ECT previamente? 1.sim 2.não
 Quantas séries: _____ Data de término da última série: _____

28. Realiza outros tratamentos? 1.sim. 2. não

Quais? (Se ANALGÉSICOS COMUNS, AINEs, CORTICÓIDES ou ANTIBIÓTICOS: dose e data de início/término – AVALIAR ADIAMENTO DE TESTES)

III. História de doenças clínicas ou neurológicas:

29. Clínicas: 1.sim 2.não

Tipo – 1.DM 2.HAS 3.Dislipidemia 4.Cardiopatias 5.Tireóide 6.Infecciosas

7.Auto-imunes 8.Outras Especificar: _____

30. Neurológicas: 1.sim 2.não

Tipo – 1.Epilepsia 2.Demências 3.TCE 4.TU cerebral 5. Auto-imunes 6.Outras

Especificar: _____

31. Como é sua resposta frente a uma infecção (ex. resfriado/gripe)?

1.Número de episódios/ano (últimos 5 anos): _____

2.Tempo médio por episódio (em dias): _____

IV – Histórico Familiar:

32. Algum membro da família com algum transtorno psiquiátrico? 1.sim 2.não

(Marcar X se positivo) (M: materno/P: paterno)

	Esquizofrenia	THB	Depressão	Suicídio	Abuso de Substância	Outros
1.Pais <small>(M/P)</small>						
2.Irmãos						
3.Filhos						
4.Tios <small>(M/P)</small>						
5.Avós <small>(M/P)</small>						

V - Antropometria:

33. Peso: _____(Kg) **34.** Altura: _____(m) **35.** IMC ($P/(A)^2$): _____ **36.** Circ. Abd.: _____(cm)

37. PA1 _____/_____mmHg Data: _____

VI – Escalas:

38. TDE (Subteste de Leitura) – No de erros: _____

Palavras erradas: _____

39. PANSS**Escala Positiva**

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 - Grandeza	1	2	3	4	5	6	7
P6 - Desconfiança	1	2	3	4	5	6	7
P7 - Hostilidade	1	2	3	4	5	6	7

Escore da Escala Positiva: _____

Escala Negativa

N1- Afetividade embotada	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 pensamento abstrato	1	2	3	4	5	6	7
N6- Falta de espontaneidade e fluência	1	2	3	4	5	6	7
N7- Pensamento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

Escore da Escala Negativa: _____

Escala de Psicopatologia Geral

G1 – Preocupação somática	1	2	3	4	5	6	7
G2 – Ansiedade	1	2	3	4	5	6	7
G3 – Culpa	1	2	3	4	5	6	7
G4 – Tensão	1	2	3	4	5	6	7
G5 – Maneirismo/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 – Déficit de atenção	1	2	3	4	5	6	7
G12 – Juízo e crítica	1	2	3	4	5	6	7
G13 – Distúrbio de volição	1	2	3	4	5	6	7
G14 – Mau controle de impulso	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

Escore da Escala de Psicopatologia Geral: _____

DATA: ___/___/___

PANSS TOTAL: _____

Critério de exclusão - se pelo menos um sim, adiar testes:

1.PANSS+ >19? 1.sim 2.não 2.Qualquer item >4? 1.sim 2.não

40. ECDE

1- Depressão	0	1	2	3
2- Desesperança	0	1	2	3
3- Auto-depreciação	0	1	2	3
4- Idéias de referência de culpabilidade	0	1	2	3
5- Culpa patológica	0	1	2	3
6- Depressão matutina	0	1	2	3
7- Despertar precoce	0	1	2	3
8- Suicídio	0	1	2	3
9- Depressão observada	0	1	2	3

DATA: ___/___/___

CALGARY TOTAL: _____

41. AIMS

1 a 9: 0 (ausente), 1 (mínimo), 2 (leve), 3 (moderado), 4 (grave).

10: 0 (Sem percepção), 1, 2, 3, 4 (Perceptivo/com sofrimento grave).

11 e 12: 1 (não) e 2 (sim).

Movimentos faciais e orais:

1- Músculos e expressão facial	0	1	2	3	4
2- Lábios e área perioral	0	1	2	3	4
3- Mandíbula	0	1	2	3	4
4- Língua	0	1	2	3	4

Movimentos das extremidades

5- Superiores	0	1	2	3	4
6- Inferiores	0	1	2	3	4

Movimentos do tronco

7- Pescoço, ombros, quadris	0	1	2	3	4
-----------------------------	---	---	---	---	---

Juízos globais

8- Gravidade dos movimentos anormais	0	1	2	3	4
9- Incapacitação devida aos movimentos anormais	0	1	2	3	4
10- Percepção pelo paciente dos movimentos anormais	0	1	2	3	4
11- Problemas presentes com dentes (ou dentaduras)?	1	2			
12- O paciente usa dentadura?	1	2			

DATA: ___/___/___

AIMS TOTAL: _____

42. SAS

1- Marcha	0	1	2	3	4
2- Queda dos braços	0	1	2	3	4
3- Balanço dos ombros	0	1	2	3	4
4- Rigidez do cotovelo	0	1	2	3	4
5- Rigidez do punho	0	1	2	3	4
6- Pêndulo das pernas	0	1	2	3	4
7- Queda da cabeça	0	1	2	3	4
8- Toque na glabella	0	1	2	3	4
9- Tremor	0	1	2	3	4
10- Salivação	0	1	2	3	4

DATA: ___/___/___

SIMPSON-ANGUS TOTAL: _____

43. MINI-PLUS

1. Data: _____ 2. Informante presente? 1.sim 2.não
3. Resultado(s): _____

VII. Critérios de EXCLUSÃO:**Critérios de inclusão preenchidos? 1.sim 2.não**

1. Idade entre 16 e 60 anos
2. Preencher critérios para transtornos do espectro da esquizofrenia (MINI-Plus)
3. Ausência de doença(s) neurológica(s) primária(s)
4. Ausência de infecção pelo HIV/AIDS
5. Não preenche critérios para abuso/dependência de substâncias (exceto maconha)