

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PSIQUIATRIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**  
**AVALIAÇÃO POSTURAL POR BIOFOTOGRAFIA EM**  
**ESQUIZOFRÊNICOS E MARCADORES DE RESPOSTA**  
**INFLAMATÓRIA**

**VIVIANE BATISTA CRISTIANO**

Orientador: Prof. Dr. PAULO BELMONTE DE ABREU

Porto Alegre, Agosto de 2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PSIQUIATRIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**AVALIAÇÃO POSTURAL POR BIOFOTOGAMETRIA EM  
ESQUIZOFRÊNICOS E MARCADORES DE RESPOSTA  
INFLAMATÓRIA**

**VIVIANE BATISTA CRISTIANO**

**Orientador: Prof.Dr. Paulo Belmonte de Abreu**

Porto Alegre, Brasil.  
2014

### CIP - Catalogação na Publicação

Batista Cristiano, Viviane  
AVALIAÇÃO POSTURAL POR BIOFOTOGRAFIETRIA EM  
ESQUIZOFRÊNICOS E MARCADORES DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA  
/ Viviane Batista Cristiano. -- 2014.  
122 f.

Orientador: Paulo Belmonte de Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria,  
Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Postura. 2. esquizofrênia. 3. marcadores  
inflamatórios. 4. proteína C reativa. 5. fator de von  
Willebrand. I. Belmonte de Abreu, Paulo, orient.  
II. Título.

## **Ficha Catalográfica**

**MENSAGEM**

*"Equilíbrio perfeito entre corpo e mente é aquela qualidade do homem civilizado, que não somente dá a ele uma superioridade sobre o reino selvagem e animal, mas também provê ao mesmo todos os poderes físicos e mentais que são indispensáveis para atingir o objetivo da humanidade – Saúde e felicidade".*

Joseph Pilates, 1934.

## AGRADECIMENTOS

Considero essa dissertação um espelho de uma caminhada que se iniciou na minha graduação com o incentivo inicial do ilustre Dr Ygor Ferrão que me ensinou a gostar de pesquisa e me inseriu no mundo da psiquiatria. Para não ser injusta, agradeço a todos que desde essa época me ajudaram de alguma forma, contribuindo de alguma maneira na construção de quem sou hoje academicamente.

E agradeço particularmente, a algumas pessoas pela contribuição direta deste trabalho:

A Deus, Senhor de todo Universo que me concedeu a vida e guiou até mim todas as pessoas maravilhosas que passaram e que fazem parte dela.

À minha Mãe e ao meu Pai por todo sacrifício e dedicação, do esforço desmedido por eles buscando oferecer o que não tiveram a mim e a minha irmã, obrigada por todo o suor derramado de vocês.

À minha irmã Andreza, minha tia Josiane e aos meus Avós por todo carinho e apoio nessa caminhada.

Ao meu noivo Jorge, por seu amor e dedicação incondicionais e principalmente por sua compreensão nos momentos que não pude dar a atenção que ele merece para me dedicar à pesquisa.

À minha colega, amiga e praticamente minha irmã de pesquisa Michele Fonseca, obrigada por sempre estar comigo compartilhando conhecimento e ideias.

Ao meu querido orientador Dr Paulo Belmonte de Abreu, por confiar e me aceitar como sua orientanda, compartilhando todo o seu conhecimento e incentivando sempre o meu senso crítico, contribuindo e muito para o meu amadurecimento profissional e pessoal.

A todos meus colegas, amigos e professores que de alguma forma contribuíram e muito neste longo caminho.

Aos pacientes do ambulatório que aceitaram e confiaram em minha pesquisa.

Ao pessoal do GPPG, em especial ao estatístico Luciano que me ajudou e muito nas análises do meu banco.

Ao FIPE e ao CAPES pelo apoio financeiro a minha pesquisa.

E a todos que contribuíram de alguma forma ao longo destes anos.

**SUMÁRIO**

Abreviaturas e Siglas	07
Resumo	09
Abstract	12
1. APRESENTAÇÃO	15
2. INTRODUÇÃO	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Esquizofrenia	18
3.2 Proteína C reativa	20
3.3 Fator de Von Willebrand	21
3.4 Postura	22
4. OBJETIVOS	29
5. ARTIGO (versão em inglês)	31
6. ARTIGO (versão em português)	64
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	96
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
9. ANEXOS	
A. Projeto de Pesquisa	102
B. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa	122

## ABREVIATURAS E SIGLAS

CID-10 - Classificação internacional de doenças décima edição

DCMI - Diferença de comprimento entre os membros inferiores

DCV – Doença cardiovascular

DSMIVTR - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM) em sua quarta publicação

FvW - Fator de Von Willebrand

GAE - Grau de assimetria horizontal das escapulas em relação à T3

GAHP-VLD - Grau de alinhamento horizontal da pélvis em vista lateral direita

GAHP-VLE - Grau de alinhamento horizontal da pélvis em vista lateral esquerda

GAJ-VLD - Grau do ângulo do joelho em vista lateral direita

GAJ-VLE - Grau do ângulo do joelho em vista lateral esquerda

GATT - Grau de alinhamento horizontal das tuberosidades da tíbia

GAVT-VLD - Grau de alinhamento vertical do tronco em vista lateral direita

GAVT-VLE - Grau de alinhamento vertical do tronco em vista lateral esquerda

GDO - Grau de desnivelamento dos ombros

GDQ - Grau de desnivelamento do quadril com relação a horizontal

GDPAC-VLD - Grau de desalinhamento postero-anterior da cabeça em vista lateral direita

GDPAC-VLE - Grau de desalinhamento postero-anterior da cabeça em vista lateral esquerda

GILA - Grau de inclinação lateral da cabeça

GILT - Grau de inclinação lateral do tronco

GVV-MID - Grau de valgismo ou varismo do membro inferior direito



GVV-MIE - Grau de valgismo ou varismo do membro inferior esquerdo

GVV-PD - Grau de valgismo ou varismo do pé direito

GVV-PE - Grau de valgismo ou varismo do pé esquerdo

HCPA - Hospital de clínicas de Porto Alegre

IFN-  $\gamma$  - Interferon  $\gamma$

IL-2 - Interleucina 2

IL-6 - Interleucina 6

IL-10 - Interleucina 10

IMC - Índice de massa corpórea

MID - Membro inferior direito

MIE - Membro inferior esquerdo

MsIs - Membros Inferiores

MsSs - Membros superiores

PAL - Postura de achatamento lombar

PCC - *protein carbonyl content* (teor de proteína carbonila)

PCL - Postura lordótica

PCR - Proteína C Reativa

PE - Escoliose

PRD - Postura Relaxada ou Desleixada

sIL-2R - Receptor solúvel de interleucina 2

TNF- alfa - Fator de necrose tumoral alfa

TRAP - *total reactive antioxidant potential* (potencial reativo antioxidante total)

## RESUMO

**Introdução:** A esquizofrenia é um transtorno mental grave, que com frequência leva a uma deterioração progressiva, que mais recentemente tem sido descrita como uma doença sistêmica, com alterações progressivas cerebrais e corporais, e em parte por causa disto, associada a menor expectativa de vida, em média 20 anos menos que a população geral não afetada. Apesar de não terem especificidade, já foram determinados diferentes marcadores inflamatórios e oxidativos envolvidos; em contrapartida, pouco tem sido descrito sobre marcadores sistêmicos da esquizofrenia. A experiência clínica mostra que os pacientes crônicos vão ficando com pele, musculatura, e postura diferente dos não doentes, porém não há registro de estudo buscando estudar a postura, apesar de sabermos que a mesma depende da interação de inúmeros sistemas, incluindo o estado inflamatório do sujeito.

**Objetivo:** Definir padrões de postura dentro de parâmetros básicos (postura cifolordótica - PCL, postura relaxada ou desleixada - PRD, postura escoliótica - PE) em pacientes esquizofrênicos e correlacionar com fase de doença (inicial-tardia) e com marcadores de resposta inflamatória imediata (proteína C reativa - PCR) e tardia (fator de von Willenbrand - FvW).

**Método:** Estudo transversal, por amostra de conveniência, aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 110083 HCPA). Foram recrutados 40 indivíduos com diagnóstico CID-10 e DSMIVTR de esquizofrenia, forma estabilizada, em tratamento ambulatorial no HCPA. Os pacientes foram subdivididos em 2 subgrupos, de acordo com o estágio da doença (estágio inicial n=15 menos de 10 anos do 1º surto, estágio tardio n=25 10 anos ou mais do 1º surto). O grupo controle

(n=26) foi recrutado através de uma rede social (Facebook®). Todos os indivíduos foram submetidos à biofotogrametria pelo método SAPO® para avaliar a postura. O nível de significância adotado foi de 5% para todas as variáveis e as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 18.0).

**Resultados:** Não houve perdas; em relação à postura o grupo estágio inicial apresentou 15 ângulos com diferenças significativas quando comparado aos valores de referência, enquanto no grupo estágio tardio apenas 7 ângulos foram significativos; já na comparação com o grupo controle, apenas 6 ângulos foram significativos num total de 19. Os marcadores inflamatórios (PCR e FvW) não foram significativos em comparação aos estágios inicial e tardio da doença, porém a PCR apresentou correlação com a gravidade da doença e o FvW com um ângulo postural da protusão da cabeça. A variável dor também apresentou correlação com 5 ângulos posturais, 2 da coluna e 3 dos membros inferiores; além disso o grupo estágio tardio teve maior prevalência de dor quando comparado ao estágio inicial.

**Conclusões:** Existe um padrão postural comum na esquizofrenia caracterizado principalmente por protusão da cabeça, hiperlordose e escoliose, sendo que no início da doença é mais agravante e no estágio mais tardio se estabiliza. Isto pode ser explicado por dois fenômenos: aumento de peso e o enfraquecimento muscular. Adicionalmente, temos a influência da dor e dos fatores inflamatórios, onde a PCR se associou à gravidade da doença, mas não à postura; já o FvW e a dor se associaram aos ângulos posturais, demonstrando suas influências nessa doença. Isto sugere que existe uma maior atividade patológica no início da doença, não só no cérebro, mas também no organismo, incluindo músculos e tecido adiposo. A hiperlordose parece estar mais

associada à obesidade e tecido adiposo, enquanto que a extensão da cabeça e escoliose mais a alterações de musculatura. Todos estes achados juntos, se confirmados em amostras maiores e mais heterogêneas, irão nos auxiliar em futuras condutas no tratamento destas alterações posturais características deste transtorno (hiperlordose lombar, anteriorização da cabeça, diminuição da cifose torácica), além de estimular busca de novos meios de intervenções com o enfoque nos diferentes estágios da doença.

## ABSTRACT

**Introduction:** Schizophrenia is a severe mental disorder that leads to progressive deterioration that more recently has been described as a systemic disease with progressive changes in the brain and body, and partly because of this, associated with lower life expectancy, in average 20 years less than the not affected general population. Although not specific, it has already been determined different inflammatory and oxidative markers involved, however little has been described about systemic markers of schizophrenia. Clinical experience shows that chronic patients are presenting skin, muscles, and posture different from the non patients, but there are no records of studies seeking to study the posture, even though we know that it depends on the interaction of many systems, including the inflammatory state of the subject.

**Objective:** To define patterns of posture within basic parameters (PCL, PRD, PE) in schizophrenic patients and correlate with illness stage and with inflammatory markers of immediate (CRP) and delayed (vWF) response.

**Method:** Cross-sectional study of a convenience sample approved by the ethics committee of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA). Forty patients with stabilized schizophrenia were recruited in the clinic treatment of HCPA, and analyzed according to 2 subgroups of the stage of the illness (early stage n = 15 less than 10 years from the 1st outbreak, late stage n = 25 10 years or more from the 1<sup>st</sup> outbreak). The control group (n = 26) were recruited through a social network (Facebook ®). All subjects underwent photogrammetry by SAPO ® method to evaluate posture. The level of significance was set at 5% for all variables and the analyzes were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 18.0).

**Results:** there was no loss, in relation to posture the initial stage group showed 15 angles with significant differences when compared with the reference values, while the late stage group only 7 angles were significant, as compared with the control group only 6 angles were significant in a total of 19, the inflammatory markers (CRP and vWF) were not significant in comparison to the initial and late stages of the disease, but the CRP showed correlation with disease severity and the vWF with a postural angle of the protrusion of the head. The pain variable also showed correlation with 5 postural angles, 2 of the column and 3 of the lower limbs, besides the late stage group had a higher prevalence of pain when compared to the early stage.

**Conclusions:** There is a common postural pattern in schizophrenia characterized primarily by protrusion of the head, hyperlordosis and scoliosis, and that early in the illness is more aggravating and in the later stage it stabilizes. And it can be explained by two phenomena: weight gain and muscle weakness. Additionally, we have the influence of pain and inflammatory factors, where the CRP was associated with disease severity but not the posture, but the vWF and the pain were associated with postural angles demonstrating their influences in this disease. This suggests that there is increased pathological activity in the onset of the disease, not only in the brain but also in the body including muscles and adipose tissue. The hyperlordosis appears to be most strongly associated with obesity and adipose tissue, whereas the length of the head and scoliosis more to changes in muscles. All together these findings, if confirmed in larger and more heterogeneous samples will help us in future conduct in treating these postural changes characteristic of this disorder (lumbar hyperlordosis, forward head posture,

decreased thoracic kyphosis), besides stimulating the search for new means of interventions with the focus on different stages of the disease.

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “AVALIAÇÃO POSTURAL POR BIOFOTOGRAMETRIA EM ESQUIZOFRÊNICOS E MARCADORES DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 08 de agosto de 2014. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.



## 2. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que envolve diferentes áreas do funcionamento do indivíduo (cognição, sensopercepção, vontade, ânimo, iniciativa, atividade) e com frequência crônica e provoca prejuízo persistente de funcionamento social e pessoal. Representa o efeito de dois impactos, um de origem gestacional, pela alteração da neurogênese e outro de vida adulta, de impacto ambiental sobre a vulnerabilidade do cérebro (Organização Mundial da Saúde CID-10, 2007; Alencar A., Fonseca R, 2007).

A estimativa é de que 1% da população mundial apresente este transtorno, além disto, a expectativa de vida de seu portador é reduzida de 20 a 30%, tendo como principal causa o tratamento com antipsicóticos, que possuem efeito deletério sobre o paciente, como aumento do peso. Além da obesidade, o diabetes mellitus é mais comum em pacientes esquizofrênicos do que na população em geral. Com isso, a população esquizofrênica sofre com o aumento no risco de desenvolver doenças cardiovasculares, por isso a importância de mensurar marcadores de risco cardíaco. Estudos recentes correlacionaram marcadores de resposta inflamatória e de risco cardíaco à esquizofrenia. Somado a isso os pacientes portadores de transtornos mentais graves não referem necessariamente um senso de bem-estar geral ou uma melhora da qualidade de vida, concomitante à diminuição da sua sintomatologia psiquiátrica em decorrência do tratamento (Aguilar E, Coronas R, Caixa A, 2012; Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW, 2012).

Diferentes autores, entre eles Pedrini M et al. (2012) dividem a esquizofrenia em duas grandes fases: a inicial, de menos de 10 anos do primeiro episódio e tardia com 10 ou mais anos do primeiro episódio. Através desta divisão Pedrini M et al. (2012) avaliou o perfil inflamatório nas diferentes fases, os níveis de IL-6 e do PCC foram

significativamente maiores em pacientes com esquizofrenia nas fases inicial e tardia do que nos controles. Não houve diferenças para os níveis de TRAP e TNF- alfa em pacientes com esquizofrenia nas fases inicial e tardia em relação aos controles. Níveis de IL-10 foram reduzidos em pacientes no estágio tardio e uma tendência de diminuição na fase inicial foi encontrada. Estes achados estão associados aos de Woodard ND et al., (2012) que verificou na esquizofrenia que a conectividade funcional entre o córtex pré-frontal e o tálamo dorsomedial/anterior está reduzido e a conectividade funcional talâmica com as áreas corticais - motora e somatossensorial estavam marcadamente aumentada. Esses resultados indicam que as redes funcionais ligando o córtex ao tálamo são anormais na esquizofrenia e que as alterações são caracterizadas tanto por hipoconectividade quanto por hiperconectividade. Estas áreas estão associadas a diversas funções, entre elas a todos os nossos movimentos e a postura junto com a visão e o cerebelo.

Como a postura depende de uma alta interação entre o corpo e a mente, todo sistema musculoesquelético recebe influência direta do estado emocional do indivíduo e expõem para o ambiente externo na forma de alterações posturais. Curiosamente não foram encontrados na literatura estudos sobre a postura em esquizofrenia. Há muitas definições para a postura correta, mas a grande maioria dos autores a define como "a simetria correta", mas na realidade a melhor definição consiste em: "uma maneira característica de alguém sustentar seu corpo" (Kisner e Colby, 2005).

Desta forma, não seria possível uma doença mental redigir alterações posturais características dela própria e expondo assim o estado mental do seu portador. Esse foi o objetivo deste estudo: verificar através de uma avaliação postural minuciosa, prováveis alterações comuns na esquizofrenia, além de verificar através de marcadores sanguíneos o perfil inflamatório de cada fase da esquizofrenia.

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 ESQUIZOFRENIA**

##### *PSICOPATOLOGIA*

A esquizofrenia é transtorno mental grave, que atinge cerca de 1% da população mundial; estudos recentes, entre eles o de Woodard ND et al., (2012), verificaram que a conectividade funcional entre o córtex pré-frontal e o tálamo dorsomedial/anterior estava reduzido na esquizofrenia. Em contrapartida, a conectividade funcional talâmica com as áreas corticais - motora e somatossensorial estavam marcadamente aumentadas. Esses resultados indicam que as redes funcionais ligando o córtex ao tálamo são anormais na esquizofrenia e que as alterações são caracterizadas tanto por hipoconectividade quanto por hiperconectividade, estas áreas estão associadas a diversas funções entre elas a dor e todos os nossos movimentos e a postura junto com a visão e o cerebelo.

Alterações na arquitetura do cerebelo também foram relacionadas à esquizofrenia em recente estudo (Kim DJ, et al., 2014), onde foram encontrados anormalidade estruturais e redução da conectividade cerebelar em indivíduos esquizofrênicos quando comparados aos controles. Estes achados associados aos de Woodard ND et al., (2012), fortalecem a possibilidade deste transtorno mental redigir alterações posturais características.

Estudos de Pedrini M et al. (2012), mostram diferente perfil inflamatório, dividindo os indivíduos com esquizofrenia em duas fases: inicial menos de 10 do primeiro episódio e tardio com 10 ou mais anos do primeiro episódio. Níveis de IL -6 e do PCC foram significativamente maiores em pacientes com esquizofrenia nas fases inicial e tardia do que nos controles. Não houve diferenças para os níveis de TRAP e

TNF- alfa em pacientes com esquizofrenia nas fases inicial e tardia em comparação aos controles. Níveis de IL-10 foram reduzidos em pacientes no estágio tardio e uma tendência de diminuição na fase inicial foi encontrada. Estes achados nos remetem a acreditar que a esquizofrenia tem características equivalentes a uma doença inflamatória crônica que envolve uma sensibilização e ativação celular especialmente de sistema imunitário central, como astrócitos e especialmente a micróglia.

### *TRATAMENTO*

O uso de antipsicóticos é considerado o tratamento padrão e é o mais reconhecido na esquizofrenia (Laruelle M, et al, 1996). Eles agem bloqueando a atividade dopaminérgica, buscando não apenas o controle dos sintomas positivos, mas buscando a melhora como um todo do indivíduo e sua reintegração na sociedade (Kane JM, 2008).

Os antipsicóticos apresentam efeito imunoregulador; estudos *in vitro* mostram que a produção de IFN- $\gamma$  em esquizofrenia é normalizada após o tratamento com antipsicóticos (Wilke I, et al., 1996). Um aumento de "células de memória" (células CD4 e CD45RO) – uma das principais fontes de IFN-  $\gamma$  - foi observada em diferentes grupos durante o tratamento com antipsicótico (Müller N, et al., 1997). Além disso, durante o tratamento com antipsicótico há um aumento de sIL-2R que reflete num aumento de células T de suporte e IL-2 que por sua vez, podem induzir efeitos imunossupressores (Maes et al, 1997; Müller N, et al , 1997). Outro importante achado foi em relação aos níveis de ICAM- 1 reduzidos na esquizofrenia durante a terapia antipsicótica de curto prazo (Schwarz et al., 2000), enquanto que sua expressão da função de leucócitos ligando ao antígeno - 1 (LFA - 1) aumentaram significativamente (Müller N, et al., 1999).

Um aumento de Receptores do TNF -  $\alpha$  e TNF -  $\alpha$  durante a terapia com clozapina e outros antipsicóticos foi observada repetidamente (Pollmächer et al, 2001.; Suvisaaria et al., 2011). A clozapina, no entanto, parece ter divergentes efeitos imunomoduladores (Maes et al, 1997; Pollmächer et al, 2000). Um aumento dos níveis séricos de IL - 18 foi descrito em pacientes com esquizofrenia medicados (Tanaka et al, 2000); sendo que a IL-18 desempenha um papel chave na resposta imune.

Vários estudos indicam que a terapia psicótica é acompanhada por uma diminuição funcional na IL - 6 no sistema (Maes et al , 1997; Müller N, et al , 2000). Estes resultados fornecem novas evidências de que os antipsicóticos têm o efeito de "equilibrar" as respostas imunitárias, embora mais pesquisas sejam necessárias para se obter uma imagem clara das mudanças.

As citocinas ou outros marcadores imunológicos como estado ou traço de marcadores na esquizofrenia, e seus efeitos na medicação devem ser sempre consideradas e precisam ser melhor estudadas. No entanto, a interação de efeitos da medicação e do tratamento, incluindo a melhoria dos sintomas esquizofrênicos, devem ser consideradas (Miller et al, 2011; Potvin et al, 2008).

### **3.2 Proteína C reativa**

A Proteína C Reativa (PCR) é um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas. É produzida pelo fígado a fim de combater a invasão de antígenos em um processo inflamatório agudo. Sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas por células inflamatórias, principalmente a IL-6. Elevação dos níveis de PCR pode ser encontrada em diversas situações clínicas,

como, por exemplo, em doenças reumáticas, cardiovasculares, infecções e neoplasias (Meyer, J. et al., 2009; Neto Rosa, N. e Carvalho, J., 2009).

Em estudo recente de Pedrini et al (2012) a IL-6 apresentou níveis elevados em diferentes estágios (inicial – menos de 10 anos do primeiro surto e tardio – 10 ou mais anos do primeiro surto) da esquizofrenia comparado aos controles. Em outro estudo (Mondelli et al., 2011) também foi comprovado altos níveis de expressão gênica da IL-6 após o primeiro surto em psicoses quando comparado a controles; estes achados evidenciam ainda mais o caráter pró-inflamatório deste transtorno.

Alguns estudos recentemente vêm analisando sua função na esquizofrenia, Sicras-Mainar A., et al., 2013; por exemplo, verificaram a PCR como marcador de risco de desenvolver uma doença cardiovascular (DCV) em 700 esquizofrênicos. Os autores concluíram que níveis elevados de PCR acima do normativo estão associados ao risco alto/muito alto de desenvolver um evento de DCV em 10 anos em pacientes com esquizofrenia, o que sugere que a PCR poderia ser um marcador de doença cardiovascular nesta desordem psiquiátrica. Outro estudo Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG, 2013, associou os níveis plasmáticos basais elevados da PCR ao risco aumentado de 6 a 11 vezes de desenvolver a esquizofrenia.

### **3.3 Fator de Von Willebrand**

O fator de von Willebrand é uma glicoproteína multimérica que possui papel fundamental na hemostasia primária formando pontes entre glicoproteínas plaquetárias e estruturas do endotélio vascular, sendo o único fator da coagulação que não é produzido pelo fígado. Uma proteína plasmática de alto peso molecular, produzida por células endoteliais e megacariócitos que é parte do complexo fator VIII/fator Von

Willebrand. A disfunção endotelial com a inflamação persistente parece ter um papel importante na iniciação e na propagação da arteriosclerose envolvendo moléculas de adesão, citocinas, enzimas proteolíticas, com consequente destruição e também com desestabilização de placas arterioscleróticas, estimulando fatores de coagulação como o FvW (Barbosa F, Cunha R, Barbosa L, 2007).

Em um estudo de Hope S, et al., 2009, foram associadas alterações nos níveis sanguíneos de parâmetros inflamatórios incluindo o FvW (níveis altos) em indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia em comparação com controles saudáveis. Estes resultados indicam alterações específicas de processos inflamatórios relacionados ao endotélio, tanto no transtorno bipolar como na esquizofrenia.

### **3.4 POSTURA**

#### *DEFINIÇÃO*

Uma das características mais importantes da nossa espécie e um dos fatores que mais influenciaram no sucesso dela é o fato do homem ter adotado a postura ereta, pois desta forma constituímos um mecanismo antigravitacional mais econômico porque é gasto pouca energia para nos mantermos em pé, usando um pouco de cada músculo e criando nossa própria postura (Cipriano J, 2005).

Para essa interação entre corpo e mente funcionar e nos mantermos em pé, deve ocorrer um constante “troca-troca” de informações entre o sistema nervoso periférico e o cérebro. Essas informações dependem de inúmeros receptores provenientes dos olhos, ouvidos, músculos, articulações, ligamentos e tendões. Trata-se de um sistema complexo que busca constantemente o equilíbrio do corpo no espaço a sua volta, seja em pé, sentado ou em movimento. O mais interessante é que este equilíbrio é buscado através de pequenos ou grandes ajustes de desequilíbrio; onde os proprioceptores estão

constantemente levando informações ao cerebelo, para depois então, informar ao cérebro o grau de tensão a que cada um está sendo submetido e depois retransmitir essa informação de volta para os músculos, articulações, ligamentos e tendões, fazendo com que nos equilibramos conscientemente ou inconscientemente (Cipriano J, 2005).

Por tudo isso mencionado é tão difícil definir a postura normal de um indivíduo, pois dependemos da posição das articulações em um determinado momento atuando para fornecer o equilíbrio no espaço, uma entidade formada em conjunto com o sistema nervoso e os músculos, ou seja, um sistema integrado e complexo (Briccot B, 2004).

O modelo de alinhamento postural mais aceito no meio científico foi proposto por Kendall em 1995, onde ele propõe a seguinte simetria dos segmentos: vista lateral, a linha de prumo deverá coincidir com uma posição ligeiramente anterior ao maléolo lateral e ao eixo da articulação do joelho, ligeiramente posterior ao eixo da articulação do quadril, dos corpos das vértebras lombares, da articulação do ombro, dos corpos da maioria das vertebra cervicais, meato auditivo externo e ligeiramente posterior ao ápice da sutura coronal. Na vista posterior, a linha de prumo será equidistante das faces mediais dos calcânhares, pernas e coxas, escápulas e coincidirá com a linha mediana do tronco e cabeça. Na vista anterior e posterior o alinhamento dos segmentos do corpo será analisado observando a simetria entre as metades direita e esquerda divididas pelo plano sagital. Nas vistas laterais a referência será o alinhamento dos segmentos corporais da parte anterior e posterior dividido pelo plano frontal.

Essas simetrias corporais propostas por Kendall na teoria têm fundamentação, porém na prática o que vemos são assimetrias ditadas pelos hábitos de vida de cada indivíduo. As alterações posturais são comuns e afetam diretamente a coluna vertebral, que normalmente é citada como o centro da postura, o que é verdade, pois ela é parte



primordial e essencial da postura porque irá determinar sob diversas influências a direção dos membros superiores e inferiores.

Um dos maiores problemas em se determinar se há ou não alterações na postura de um indivíduo é que a avaliação postural proposta pelo método de Kendall é qualitativa e avaliador-dependente, pois é realizada basicamente por observação o que é de pouca reprodutibilidade científica (Clark et al., 1997).

### *ALTERAÇÕES POSTURAS QUANTITATIVAS*

Define-se como uma alteração postural qualquer desvio de segmento corporal que se desloque do eixo central do corpo. Além disso, essas alterações devem apresentar comprometimentos comuns que caracterizam estas disfunções posturais como: dor decorrente da sobrecarga biomecânica em estruturas sensíveis e da tensão muscular; comprometimento da mobilidade devido à restrição de músculos, articulações ou fáscias; comprometimento muscular associado à fraqueza e pouca resistência muscular à fadiga, senso cinestésico de postura alterado, associado ao mau controle neuromuscular e maus hábitos posturais prolongados (Kisner e Colby, 2005).

Segundo Kisner e Colby, 2005 os desvios posturais mais comuns são:

- 1. PCL - Postura lordótica: é caracterizada por um aumento no ângulo lombossacral (o que a borda superior do corpo da primeira vértebra sacral faz com a linha horizontal, que é idealmente de 30 graus), um aumento da lordose lombar e um aumento da inclinação pélvica anterior e da flexão do quadril. Esta postura é comumente associada ao aumento da cifose torácica e anteriorização da cabeça, sendo assim passada a se chamar postura cifolordótica e tendo como principais causas a má postura sustentada, gestação, obesidade e músculos abdominais fracos (Kisner e Colby, 2005).

- 2. PRD - Postura Relaxada ou Desleixada: também chamada de dorso curvo. Apresenta uma inclinação pélvica variável, mas em geral com desvio anterior de todo o segmento pélvico, resultando assim em extensão do quadril e um desvio do segmento torácico posteriormente, resultando em flexão do tórax na coluna lombar alta. Isso causa aumento da lordose lombar baixa e da cifose na região torácica e geralmente uma anteriorização da cabeça. Normalmente apresenta uma assimetria associada no plano frontal e as causas mais comuns são o desuso dos músculos que nos provém suporte, isto por atitude de desleixo, fadiga ou fraqueza muscular (Kisner e Colby, 2005).
- 3. PAL - Postura de achatamento lombar: é caracterizada por uma diminuição no ângulo lombossacro, uma diminuição da lordose lombar, extensão do quadril e inclinação posterior da pelve. As causas comuns são normalmente relacionadas ao fato de ficar continuamente relaxado ou flexionado nas posturas sentado e em pé (Kisner e Colby, 2005).
- 4. PE - Escoliose: normalmente envolve as regiões torácica e lombar. Tipicamente, em indivíduos destros há uma leve curva em S, torácica direita e lombar esquerda, ou uma leve curva em C toracolombar. Pode haver assimetria nos quadris, na pelve e nos membros inferiores, quando não-estrutural é reversível, tendo como principais causas a discrepância nos membros, defesa ou espasmo muscular devido a estímulos dolorosos na coluna e no pescoço e posturas habituais ou assimétricas (Kisner e Colby, 2005).

### *BIOFOTOGRAMETRIA*

A avaliação da postura é um método utilizado na Fisioterapia para estudar o alinhamento das partes do corpo. A partir dela, é montado o tratamento que tem por

objetivo levar o paciente ao nível mais próximo possível do padrão de referência considerado como ideal (Santos A, 2001; Lunes DH, Monte-Raso V, Santos CBA et al, 2008).

Existem algumas formas de se avaliar a postura, mas a mais aceita cientificamente é a Biofotogrametria computadorizada, que é um método onde consiste na aplicação da fotogrametria a curta distância, geralmente para extrair medidas das formas e dimensões do corpo humano. Dentre as vantagens temos o baixo custo no sistema de imagem e fotointerpretação, a alta precisão e reprodutibilidade dos resultados, bem como a ausência de contato com o paciente e o uso de luz visível, o que evita a exposição à radiação (Ferreira EAG, et al., 2010).

Na biofotogrametria necessita-se a utilização de um software específico para avaliar as distâncias e ângulos humanos. Há atualmente no mercado inúmeros softwares com esse intuito e a maioria deles é pago e importado. Neste âmbito vem destacando-se um software brasileiro, o SAPO (Software para Avaliação Postural). O programa é de fácil utilização, e foi desenvolvido pela FAPESP e está disponível gratuitamente na internet (<http://puig.pro.br/sapo/>) (Ferreira EAG, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP, 2010; Souza JA, Pasinato F, Basso D, Corrêa ECR, Silva AMT, 2011).

O SAPO já foi validado e vem sendo utilizado por inúmeros pesquisadores. É uma ferramenta muito útil, que possibilita a avaliação de inúmeros ângulos, distâncias corporais e o centro de gravidade, além de possuir um banco de dados e uma anamnese própria dentro do programa (Ferreira EAG, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP, 2010; Souza JA, Pasinato F, Basso D, Corrêa ECR, Silva AMT, 2011). No presente estudo foi realizado o protocolo a seguir de ângulos e o valor de referência utilizado foi zero.

- **Vista Anterior:** GILA= desalinhamento da cabeça (Valores Positivos (+): inclinação à Direita e Valores Negativos (-): inclinação à esquerda); GDO= desnivelamento dos ombros (Valores Positivos +: ombro esquerdo mais elevado e Valores Negativos -: ombro direito mais elevado); GDQ= desnivelamento do quadril com relação a horizontal (Valores Positivos +: EIAS esquerda mais elevada do que a direita e Valores Negativos -: EIAS direita mais elevada do que a esquerda); GILT= inclinação lateral do tronco (Valores Positivos +: inclinação lateral do tronco à direita e Valores Negativos -: inclinação lateral do tronco à esquerda); GVV-MID= ângulo frontal do MID (Valores Positivos +: joelhos varos e Valores Negativos -: joelhos valgos); GVV-MIE= ângulo frontal do MIE (Valores Positivos +: joelhos varos e Valores Negativos -: joelhos valgos); DCMI= diferença de comprimento entre os MsIs (Valores Positivos +: MID maior que o MIE e Valores Negativos -: MIE maior que o MID); GATT= alinhamento horizontal das tuberosidades da tíbia (Valores Positivos += tíbia esquerda mais elevada e Valores Negativos -= tíbia direita mais elevada).
- **VISTA POSTERIOR:** GAE= assimetria horizontal da escápula em relação à T3 (Valores Positivos +: significa que o ângulo inferior da escápula direita está mais afastado lateralmente da coluna do que o ângulo inferior da escápula esquerda e Valores Negativos -: significa que o ângulo inferior da escápula esquerda está mais afastado lateralmente da coluna do que o ângulo inferior da escápula direita); GVV-PD= ângulo perna-retopé direito (Valores Positivos +: pé em valgo e Valores Negativos -: pé em varo); GVV-PE= ângulo perna-

retopé esquerdo (Valores Positivos +: pé em valgo e Valores Negativos - : pé em varo).

- **VISTA LATERAL DIREITA:** GDPAC-VLD= desalinhamento da cabeça com o acrômio (Valores Positivos +: anteriorização da cabeça e Valores Negativos -: posteriorização da cabeça); GAVT-VLD= alinhamento vertical do tronco (Valores Positivos +: aumento da cifose torácica e Valores Negativos -: diminuição ou retificação da cifose torácica); GAHP-VLD= alinhamento horizontal da pélvis (Valores Positivos +: diminuição ou retificação da lordose lombar - retroversão pélvica e Valores Negativos -: hiperlordose lombar - anteversão pélvica); GAJ-VLD= ângulo do joelho (Valores Positivos +: flexo e Valores Negativos -: recurvado).
- **VISTA LATERAL ESQUERDA:** GDPAC-VLE= desalinhamento da cabeça com o acrômio (Valores Positivos +: anteriorização da cabeça e Valores Negativos -: posteriorização da cabeça); GAVT-VLE= alinhamento vertical do tronco (Valores Positivos +: aumento da cifose torácica e Valores Negativos -: diminuição ou retificação da cifose torácica); GAHP-VLE= alinhamento horizontal da pélvis (Valores Positivos +: diminuição ou retificação da lordose lombar - retroversão pélvica e Valores Negativos -: hiperlordose lombar- anteversão pélvica); GAJ-VLE= ângulo do joelho (Valores Positivos +: flexo e Valores Negativos -: recurvado).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Justificativa**

É de suma importância a avaliação quantitativa da postura dos indivíduos esquizofrênicos, ainda mais levando em consideração as redes funcionais ligando o córtex ao tálamo na esquizofrenia, pois estas áreas estão associadas a diversas funções entre elas a mobilidade e a postura junto com a visão e o cerebelo. Desta foram termos a possibilidade de verificar se uma doença mental pode redigir alterações posturais características dela própria e expondo assim o estado mental do seu portador. Além disto, também utilizamos marcadores sanguíneos de resposta inflamatória que nos ajudam a responder algumas questões de estresse oxidativo presente em doenças mentais, fora o curso da doença, pois dividindo os indivíduos em estágio inicial e tardio da doença, podemos atribuir características de cada etapa da doença.

### **4.2 Objetivo Geral**

Definir a postura de pacientes esquizofrênicos e correlacionar com a fase (inicial-tardia) e com marcadores de resposta inflamatória imediata e tardia (PCR e FVW).

### **4.3 Objetivos Específicos**

- Comparar os resultados da avaliação postural dos esquizofrênicos em dois estágios da doença com indivíduos controle (sem a doença), observando se existem diferenças relacionadas à esquizofrenia;
- Comparar os resultados dos dois marcadores de resposta inflamatória (proteína C reativa e fator de Von Willebrand) nos dois estágios da esquizofrenia (inicial e

tardia);

- Comparar os resultados referentes à dor nos grupos com esquizofrenia e o controle.
- Correlacionar a gravidade de doença, a PCR, o FvW e a dor com os ângulos posturais.

**5. ARTIGO (versão em inglês) – Submetido ao periódico PLOS ONE**

**POSTURAL CHANGES IN DIFFERENT STAGES OF SCHIZOPHRENIA AND  
THEIR ASSOCIATION WITH INFLAMMATION AND PAIN**

Viviane Batista Cristiano,<sup>1</sup> Michele Fonseca Vieira,<sup>1</sup> Paulo Belmonte de Abreu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Master's candidate in Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Professor, Graduate Program in Psychiatry, UFRGS –HCPA. Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author

Viviane Batista Cristiano

Rua Aristides Gustavo nº 90, bairro Formosa

94818-030 – Alvorada, RS

Brazil

vivicris88@ibest.com.br

Tel.: +55-51-9338.7946



## ABSTRACT

**Introduction:** Schizophrenia often leads to progressive deterioration characterized by unique inflammatory markers, but its specific effects are difficult to detect. Correct body posture depends on harmony between countless systems working in tandem. Little is known on the postural impact of the biochemical derangements of schizophrenia.

**Objective:** To assess the relationship between posture and inflammatory response markers (C-reactive protein and von Willebrand factor) in schizophrenics.

**Methods:** Forty patients with stable schizophrenia were recruited from an outpatient psychiatry clinic and divided into early-stage (<10 years since first episode, n=15) and late-stage ( $\geq$ 10 years since first episode, n=25) groups. Both groups were compared to controls (n=26) recruited through a social network (Facebook®). All participants underwent postural assessment by biophotogrammetry. Cases alone underwent blood collection. The significance level was set at 5%, and analyses were carried out in SPSS 18.0.

**Results:** No participants were lost to follow-up. In the early-stage group, 15 postural angles were significantly different from their reference ranges, whereas in the late-stage group, only seven angles were significantly different. On comparison with the control group, only six angles were significantly different. There was no difference in inflammation markers between the early- and late-stage groups. However, C-reactive protein levels were higher in cases with greater disease severity, and von Willebrand factor was associated with forward head posture. Pain correlated with five postural angles, and late-stage patients reported more pain than early-stage cases.

**Conclusions:** Schizophrenia is associated with a distinct postural pattern. This pattern is attributable to some disease phenomena: weight gain, loss of muscle strength, pain and inflammation. C-reactive protein was associated with disease severity, strengthening the

evidence for neuroinflammation in psychosis and schizophrenia, while von Willebrand factor and pain were associated with forward head posture, hyperlordosis, and scoliosis, suggesting an association between vascular inflammation and pain, with an influence on posture.

Keywords: schizophrenia; posture; pain; C-reactive protein; von Willebrand factor.

## INTRODUCTION

Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by a “two-hit” pathogenesis, with the first hit occurring during pregnancy, due to alterations in neurogenesis, and the second occurring in adulthood, with an environmental impact on the vulnerable brain [1], [2]. This mental disorder reduces the life expectancy of affected persons by 20-30%, with increased obesity and diabetes mellitus rates accounting for most of this associated mortality. These conditions, in turn, are attributable both to the characteristics of schizophrenia and to its treatment. Furthermore, patients with schizophrenia exhibit elevated levels of proinflammatory factors to such an extent that authors have postulated that it may be a neuroinflammatory disorder. This hypothesis has been the object of several studies, and there is ample evidence of altered C-reactive protein (CRP) and von Willebrand factor (vWF) levels in schizophrenia [3], [4]. In addition, markers of oxidative stress and inflammation are increasingly being used for staging of schizophrenia [5].

On the other hand, posture is dependent on a high degree of interaction between body and mind, as suggested by its definition as “a characteristic manner of bearing one’s body” [6]. From this standpoint, it is plausible that mental illness might engender characteristic postural impairments that somehow externalize the mental and cerebral status of the patient. Moreover, these postural changes might be associated with disease severity and duration, as well as with the degree of inflammatory activity present. In view of these hypotheses, the present study sought to evaluate, by means of a thorough postural assessment, probable postural derangements common in schizophrenia and their potential association with markers of inflammatory response (CRP and vWF) at different stages and levels of severity of schizophrenia, while controlling for the effects of age, sedentary lifestyle, and body mass index (BMI).

## MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study employed a convenience sampling strategy. The project was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Ethics Committee with registry no. 110083 (November 2011). A total of 40 patients with stable schizophrenia were recruited from the HCPA outpatient schizophrenia clinic (Figure 1). All had a confirmed diagnosis of schizophrenia (meeting ICD-10 and DSM-IV-TR criteria), established over the course of at least four encounters involving both the patient and their family members, were aged 18–60 years, and were on psychopharmacological therapy optimized to their clinical condition. Patients were excluded from the sample if they had a history of alcohol or other drug use during the preceding month; a history of head trauma with posttraumatic amnesia; systemic or neurologic disease; current use of medicines capable of inducing psychopathology; suicide risk at the time of enrollment; were pregnant or lactating; refused to take part in the study; had autoimmune conditions; or were taking steroidal anti-inflammatory drugs. The case group was further subdivided into two groups on the basis of disease duration: early-stage schizophrenia (<10 years since first episode, n=15) or late-stage schizophrenia ( $\geq$ 10 years since first episode, n=25). All cases were required to bring a chaperone or legal guardian to the study visit. This person signed the consent form if necessary and observed all data collection procedures.

The control group was recruited through a social networking website (Facebook®) and consisted of a final sample of 26 healthy individuals, with no mental disorders, aged 18–60 years.

Participants in the case and control groups signed an informed consent form and completed a questionnaire designed to collect sociodemographic and clinical data. The

participants then underwent biophotogrammetry, an imaging method that employs near-range photogrammetry to obtain measurements of the shapes and dimensions of the human body [7].

Briefly, two plumb lines were hung at a height of 2 m and 62 cm apart. Each participant stood within the space delimited by the two lines. Anatomical landmarks were demarcated with expanded polystyrene foam balls (3 cm diameter) attached to the skin with double-sided tape (Figure 2). These markers were always placed by the same investigator. Photographs were then taken in four planes – subject facing the wall, facing the camera, and in right and left profile – with a point-and-shoot digital camera (Sony Cyber-shot) placed on a tripod at a height of 1.25 m and 2.5 m away from the subject.

The captured images were uploaded to a computer and analyzed in SAPO 0.67 [8], a software suite that enables analysis and quantitation of postural changes on photographic images.

Overall, 18 postural angles and one free distance were measured: LHT (degree of lateral head tilt); FHT-RLV (degree of forward head tilt, right lateral view); FHT-LLV (degree of forward head tilt, left lateral view); SM (degree of shoulder misalignment); HPM (degree of horizontal pelvic tilt); LTT (degree of lateral trunk tilt); SA (degree of horizontal scapular asymmetry in relation to the third thoracic vertebra); VTA-RLV (degree of vertical trunk alignment, right lateral view); HPA-RLV (degree of horizontal pelvic alignment, right lateral view); VTA-LLV (degree of vertical trunk alignment, left lateral view); HPA-LLV (degree of horizontal pelvic alignment, left lateral view); VV-RLL (degree of varus or valgus alignment, right lower limb); VV-LLL (degree of varus or valgus alignment, left lower limb); LLLD (lower limb length discrepancy); HATT (degree of horizontal alignment of the tibial tubercles); VV-RF

(degree of varus or valgus alignment, right foot); VV-LF (degree of varus or valgus alignment, left foot); KA-RLV (knee angle, right lateral view); and KA-LLV (knee angle, left lateral view). The measurements are expressed as degrees or centimeters, as appropriate for each variable. Positive angles are counterclockwise, and thus denote that the left side is higher than the right. The reference value for all angles is zero.

Each postural variable expressed as an angle was then categorized as normal (exact reference value – zero – or up to 9% above reference), mild (10–25% above the reference value), moderate (26–50% above the reference value), or severe (> 51% above the reference value) and classified into one of five patterns: 1 – Sway-back posture (HPA-RLV and HPA-LLV negative) + (FHT-RLV and FHT-LLV positive) + (KA-RLV and KA-LLV positive); 2 – Slouched posture (VTA-RLV and VTA-LLV positive) + (FHT-RLV and FHT-LLV positive) + (KA-RLV and KA-LLV negative) + frontal asymmetry (SM and/or HPM, LTT, SA negative or positive); 3 – Flat-back posture (HPA-RLV and HPA-LLV positive) + (KA-RLV and KA-LLV negative); 4 – Scoliosis posture (LHT, SM, HPM, LTT, SA, LLLD, and HATT abnormal, whether positive or negative); or 5 – Random asymmetries (random postural changes that were not consistent with a specific characteristic posture).

Immediately after biophotogrammetry, blood samples were collected at the HCPA Clinical Pathology Service as per routine laboratory practice. CRP was assayed by nephelometry (reference range: < 5.0 mg/L = non-reactive;  $\geq$  5.0 mg/L = reactive), and vWF, by immunoturbidimetry (reference range: 50–160%).

Variables were expressed in tabular form as mean (standard deviation) or median (interquartile range), as appropriate. The Shapiro–Wilk method was used to test the assumption of normality. To assess differences in variables from their reference values and from the control group, ANOVA was used for parametric variables and the

Kruskal–Wallis or Mann–Whitney  $U$  tests for nonparametric variables. The chi-square test or Fisher’s exact test were used as appropriate for between-group comparison of categorical variables. Correlation testing was performed by linear regression (for continuous variables) or logistic regression (for categorical variables). The level of significance was set at 5% for all variables, and all analyses were carried out in PASW Statistics 18.0.

## RESULTS

The sociodemographic and clinical profile of each group is shown in Table 1. No participants were lost to follow-up. There were no between-group differences in age or handedness, but significant differences were found for the remaining variables (sex, educational attainment, marital status, physical activity, BMI, hospitalizations, and pain).

Table 2 compares the results of postural angle measurements in the early-stage, late-stage, and control groups to the reference values for these angles (zero). As the table shows, patients in the early-stage group exhibited greater postural alterations than patients in the late-stage group or controls.

Figure 3 represents the postural angles for which significant differences were found on comparison of cases (early-stage and late-stage) vs. controls. Namely, significant differences were found in the variables FHT-RLV ( $P < 0.001$ ), LTT ( $P = 0.012$ ), SA ( $P = 0.009$ ), HPA-RLV ( $P = 0.021$ ), VV-LLL ( $P = 0.020$ ), and LLLD ( $P = 0.028$ ).

Regarding the severity of each postural angle derangement (normal, mild, moderate, or severe), significant between-group differences were found in four parameters: VV-LLL ( $P = 0.038$ ), FHT-RLV ( $P < 0.001$ ), HPA-RLV ( $P = 0.017$ ), and

HPA-LLV ( $P = 0.002$ ). In nearly all of these variables, patients in the early-stage and late-stage groups exhibited greater severity as compared with controls (Table S1).

Results concerning pain, medications, and markers of inflammation in the case group are shown in Table 3, stratified by disease stage (early or late). Patients with early-stage schizophrenia reported less pain, and that when present, pain was specific to a single region of the body (head), whereas patients with late-stage schizophrenia exhibited a greater prevalence of pain and pain in more body regions, with spinal pain being most prevalent. Another significant difference between the early-stage and late-stage groups concerned pharmacotherapy: most patients with late-stage disease were on clozapine, whereas those in the early-stage group were treated with a homogeneous range of antipsychotics.

A linear regression analysis was performed to assess the relationship of postural angles with disease severity and inflammatory response markers, controlling for the effects of age, sedentary behavior, and BMI (Figures 4, 5, and 6), and a logistic regression analysis was performed to evaluate the association of postural angles with pain. Significant results are shown in Table 4. A comparison of the frequency of the five characteristic postures between the 40 cases and 26 controls is shown in Table 5; there were no significant between-group differences in this respect.

## **DISCUSSION**

Our findings suggest that major postural derangements (as expressed by deviations from population-wide reference values) occur in schizophrenia, particularly in the early stages of the disease. However, these differences were not detected on comparison with our control group. This may be explained by two possibilities. One is that the reference values proposed by Kendall[9] were not best suited for comparison of



our case population (schizophrenics) with healthy controls; the other is that the control group may have been excessively heterogeneous in relation to the case group.

Deviations of postural angles from the reference values considered normal for the general population showed differences between the early-stage and late-stage groups, as well as between cases and controls. Patients in the early-stage group had significant changes in 15 angles, versus only seven angles in the late-stage group and eight angles in the control group. These differences, when regarded separately from our other results, represent a greater compromise of postural status in the early years of schizophrenia, which reduces in severity as time goes by. According to the literature, the most common causes of these postural changes are disuse of the core muscles, due to slouching, fatigue, or muscle weakness [6]. A combination of these factors is the probable cause of the changes observed in patients with schizophrenia in the present study.

Fewer postural derangements were observed in patients with late-stage schizophrenia than in controls, but the absolute values of these deviations in late-stage patients were classified as severe, whereas the changes seen in controls were mostly mild or moderate. The causes of postural impairments in late-stage disease are associated with sustained poor posture, pregnancy, obesity, and weak abdominal muscles [6]; higher BMI may have been a major factor at this stage.

Controls and late-stage cases also exhibited a sway-back posture, although the postural changes of controls were less severe than those of schizophrenics. A sway back is more common in women [10]; as most controls were female, this finding may be explained by gender.

Comparison between schizophrenic cases and non-schizophrenic controls revealed significant differences in only six postural angles. Clinically, these changes

denoted lateral trunk tilt (LLT,  $P = 0.012$ ), which was more severe in early-stage disease; lateral asymmetry (SA,  $P = 0.009$ ), more severe in late-stage disease; forward head posture (FHT-RLV,  $P < 0.001$ ), in both stages; and pelvic misalignment (HPA-RLV,  $P = 0.021$ ). These findings denote lumbar hyperlordosis (pelvic anteversion) in late-stage disease; unilateral valgus malalignment of the knee in early-stage disease (VV-LLL,  $P = 0.020$ ); and a lower limb length discrepancy (LLLD,  $P = 0.028$ ), with opposite findings in the early-stage (RLL longer than LLL) and late-stage (LLL longer than RLL) groups.

Analysis of the severity of postural changes (mild, moderate, or severe) revealed few significant between-group differences, but we did find that patients had more severe postural derangements, regardless of disease stage; the features most common to both the early and late stages of schizophrenia were hyperlordosis and forward head tilt. These two changes are indicative of a lordotic or sway-back posture, which is more common in women; however, as the majority of cases occur in men, these changes may be attributable to schizophrenia itself as well as to BMI, as overweight tends to lead to a sway-back posture.

Another frequent posture was the scoliosis posture, characterized by BMI-independent muscle weakness and shortening. This may be attributable to changes in cerebellar connections, corroborating recent studies that employed graph analysis to investigate the topological organization of the brain structure and cerebellar networks in schizophrenia. The authors concluded that patients with schizophrenia have intact cerebellar network organization, but exhibit alterations in the modular architecture of the cerebellum; these findings support the hypothesis that the cerebellar architecture and network structure are disrupted in patients with schizophrenia, which leads to a reduction in local connectivity [11]. Another possible explanation would involve the

occurrence of direct muscle abnormalities in schizophrenia. This hypothesis was advanced by a recent study that found decreased gene expression of actin, an important muscle protein, in schizophrenics. A similar change was found in another gene, *TMSB10*, which codes for an actin-binding protein; this suggests changes in cytoskeletal organization. Other results of this study that are of paramount importance in the study of schizophrenia include confirmation that the primary visual cortex exhibits molecular-level alterations in schizophrenics, thus broadening the evidence base for a generalized (rather than focal) cortical pathophysiology, with consistent oligodendrocyte involvement, in this psychiatric disorder [12].

Sociodemographic and clinical differences between cases and controls may have interfered with some findings. However, some of these between-group differences, such as educational attainment and marital status, are secondary to the disease itself, as schizophrenia begins in adolescence and hinders continuity of education and social interaction. Compared with non-schizophrenic peers from the same social group, schizophrenics have lower educational attainment and marriage rates. Regarding physical activity and BMI, it is well established that schizophrenics have elevated BMI values, both as a consequence of antipsychotic therapy and due to their sedentary lifestyle habits [3]. This weight gain also influences changes in postural angles, particularly those involving the hip/pelvis [10].

The characteristic weight gain (high BMI) of schizophrenia is often associated with diabetes mellitus and, thus, with cardiovascular disease risk [4]. Therefore, we chose to measure two markers of inflammatory response (CRP and vWF) that are also used as cardiac risk markers and have both been associated with schizophrenia in previous studies. There were no significant associations between either of these factors and disease stage. However, we believe a larger sample size might have yielded

different findings, as in previous studies that enrolled a greater number of participants. Sicras-Mainar et al.[13], for instance, measured CRP as a cardiovascular risk marker in 700 schizophrenics and concluded that CRP levels above the normal range were associated with increased risk of developing a cardiovascular event within 10 years, which suggests that CRP might be a marker of cardiovascular disease in this psychiatric disorder. Furthermore, CRP may also be a marker of schizophrenia risk, as shown by a study [14] that measured premorbid baseline plasma levels and found that CRP was elevated before disease onset and was associated with a six- to 11- fold increase in the risk of developing schizophrenia.

In the present study, although between-group comparisons did not yield significant differences in serum CRP levels, linear regression showed that CRP was associated with disease severity, which provides further evidence of increased inflammatory activity and oxidative stress in more severe cases of schizophrenia. Contradicting our expectations, however, CRP levels were not associated with any postural angles (LHT, FHT-RLV, FHT-LLV, SM, HPM, LTT, SA, VTA-RLV, HPA-RLV, VTA-LLV, HPA-LLV, VV-RLL, VV-LLL, LLLD, HATT, VV-RF, VV-LF, KA-RLV, or KA-LLV) in the linear regression model.

A recent study [15] associated vWF with bipolar disorder and schizophrenia, with evidence that blood levels of vWF are elevated in patients with these conditions as compared with healthy controls. This suggests that specific endothelial-related inflammatory changes occur both in bipolar disorder and in schizophrenia.

There were no between-group differences in vWF concentrations, but on linear regression, this variable was associated with forward head tilt (FHT-RLV). The potential significance of this association of vWF with forward head tilt paves the way for speculation on a wide range of possibilities regarding a vascular inflammatory status

affecting the cerebral circulation. Could the cerebral circulation of patients with schizophrenia be altered due to a marked forward head posture, secondary to changes in vertebral artery flow as it courses between the cervical vertebrae, as reported elsewhere [6]? Another hypothesis is the possibility of primary muscle abnormalities in schizophrenia. This hypothesis recently gained traction with the findings of Bechter [16], who found that approximately 50% of patients with the condition had histopathological evidence of mild muscle fiber injury resembling that seen in meningoencephalitis. This muscle injury may yet be replicated and subsequently attributed to a genetic abnormality.

Disease severity was also associated with scoliosis as assessed by the SA postural angle. This angle measures lateral asymmetry of the spine caused by muscle weakness and shortening along the central axis of the spine. The greater intensity of this finding in patients with more severe schizophrenia may indicate: that severe psychotic disturbances cause central alterations that increase tonic signaling to the motor area, which would in turn lead to this muscle weakness and shortening; the concomitant effect of a systemic inflammatory/autoimmune process on the muscles and brain in schizophrenia; or the simultaneous effects of psychosis on two cerebral areas (motor and limbic).

Another determining factor assessed in both groups was the presence or absence of pain. Due to its incapacitating effect, pain interferes with physical fitness and influences the development of antalgic postures. Patients in the early-stage schizophrenia group reported a lower prevalence of pain as compared with controls and late-stage patients. This difference was independent of age and may be attributed to certain factors associated with the later stages of schizophrenia, such as chronic medication use and progressive postural deterioration. We controlled for the latter factor

using a logistic regression model, which revealed five significantly altered postural angles in association with pain. Of these five angles, three involved the lower extremities and two involved the spine. In late-stage patients, the spine and lower extremities were the leading and third-leading sites of pain respectively, highlighting the influence of these postural angles on the occurrence of pain.

Postural changes are common and directly affect the spine, as shown by the increased prevalence of low back pain in late-stage patients in the present study, whereas headache was the most common pain in the early-stage group. In both subgroups of cases, poor posture was the cause of these aches and pains; in the late-stage group, hyperlordosis was probably the cause of low back pain, whereas in the early-stage group, lateral and anterior head tilt was probably causing excessive tension of the neck muscles, which, in turn, can lead to headache [10].

Regarding pharmacotherapy, nearly all patients in the late-stage group were on clozapine (80%), whereas the pattern of antipsychotic use was more balanced in the early-stage group (60% on clozapine, 40% on other antipsychotics), which may be indicative both of development of progressive resistance to antipsychotics and of distinct care profiles (longer maintenance treatment of patients with more severe disease). To assess whether differences in antipsychotic prescription patterns could have interfered with postural measurements and inflammatory markers, we compared subgroups stratified by type of antipsychotic versus presence of pain and inflammatory response markers, and found no significant differences in either comparison, which suggests that antipsychotic type did not interfere with these variables.

The presence of pain was compared with the levels of inflammation markers (CRP and vWF) and with BMI. Although the results of these comparisons were not significant, CRP levels tended to be higher in the early-stage group ( $P = 0.074$ ), and

were associated with pain: participants who reported pain had a median CRP level of 7.20, which was nearly double that of participants who did not report pain (4.0). We expect that the difference would have reached statistical significance in a larger sample, thus confirming the notion that pain may be indicative of increased inflammatory activity in the first 10 years of schizophrenia, which then stabilizes with antipsychotic treatment – and, perhaps, depending on the type of antipsychotic, as patients in the late-stage group were mostly treated with clozapine.

All of these findings – which, to the best of our knowledge, are novel – are of the utmost importance for the improvement and innovation of care in schizophrenia. This study may help define innovative practices for both detection and treatment of psychosis and of the distinct postural derangements associated with each stage of the disease.

Despite the small sample size, our results were substantial, and suggest a need for larger studies to confirm the effects observed. Difficult management of the participants during assessment was one of the main constraints on our sample size, but we were able to overcome it by employing a judicious, detailed approach. We suggest that future studies with larger sample sizes provide participants with feedback regarding the results of their postural examination, the implications of these results, and the tools available for management of inflammation, pain, and posture.

## REFERENCES

1. Organização Mundial da Saúde (1998) Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID -10- diretrizes diagnósticas e de tratamento para transtornos mentais em cuidados primários. Porto Alegre: Artes Médicas. 105 p.
2. Araripe Neto AGA, Bressan RA, Busatto Filho G. (2007) Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev Psiquiatr Clín* 34: 198-203.
3. Aguilar E, Coronas R, Caixas A. (2012) [Metabolic syndrome in patients with schizophrenia and antipsychotic treatment]. *Med Clin (Barc)* 139: 542-546.
4. Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW. (2012) Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 142: 183-187.
5. Pedrini M, Massuda R, Fries GR, de Bittencourt Pasquali MA, Schnorr CE, et al. (2012) Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J Psychiatr Res* 46: 819-824.
6. Kisner C, Colby LA (2005) Exercícios Terapêuticos - Fundamentos e Técnicas. 4th ed. São Paulo: Manole. 841 p.
7. Iunes D, Monte-Raso V, Santos C, Castro F, Salgado H. (2008) A influência postural do salto alto em mulheres adultas: análise por biofotogrametria computadorizada. *Braz J of Phys Ther* 12: 441-446.
8. Ferreira EA, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP. (2010) Postural assessment software (PAS/SAPO): Validation and reliability. *Clinics (Sao Paulo)* 65: 675-681.
9. Kendall FP, McCreary EK, Provance PG (1995) Músculos: Provas e Funções. 4th ed. São Paulo: Manole. 453 p.



10. Santos A (2001) *Diagnóstico Clínico Postural*. 5th ed. São Paulo: Summus editorial. 124 p.
11. Kim DJ, Kent JS, Bolbecker AR, Sporns O, Cheng H, et al. (2014) Disrupted Modular Architecture of Cerebellum in Schizophrenia: A Graph Theoretic Analysis. *Schizophr Bull*.
12. Matthews PR, Eastwood SL, Harrison PJ. (2012) Reduced myelin basic protein and actin-related gene expression in visual cortex in schizophrenia. *PLoS One* 7: e38211.
13. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutierrez J, Navarro-Artieda R, Blanca-Tamayo M. (2013) C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *Eur Psychiatry* 28: 161-167.
14. Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. (2013) Elevated C-Reactive Protein Associated With Late- and Very-Late-Onset Schizophrenia in the General Population: A Prospective Study. *Schizophr Bull*.
15. Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, et al. (2009) Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disord* 11: 726-734.
16. Bechter K. (2013) Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 42: 71-91.

## TABLES

Table 1: Sociodemographic and clinical profile of the sample

Variable	Cases (n = 40)			P
	Controls (n = 26)	Early-stage (n = 15)	Late-stage (n = 25)	
#Sex (male)	10 (38.5%)	12 (80.0%)	21 (84.0%)	<0.001
#Educational attainment				<0.001
Primary	0 (0%)	07 (46.7%)	13 (52.0%)	
Secondary	10 (38.5%)	07 (46.7%)	11 (44.0%)	
Higher	16 (61.5%)	01 (6.6%)	01 (4.0%)	
#Marital status				<0.001
Single	10 (38.5%)	12 (80.0%)	25 (100.0%)	
Married	12 (46.2%)	03 (20.0%)	0 (0.0%)	
Divorced	04 (15.4%)	00 (0%)	0 (0.0%)	
#Handedness (right-handed)	25 (96.2%)	13 (86.7%)	24 (96.0%)	0.406
#Physically active (yes)	25 (96.2%)	04 (26.7%)	08 (32.0%)	<0.001
*Age	38.88±13.30	32.40±7.25	38.80±8.50	0.119
**Body mass index	24.04 (3.75) <sup>a</sup>	28.66(8.79) <sup>b</sup>	27.00(5.04) <sup>b</sup>	0.012
**Hospitalizations	N/A	1 (1.0)	2 (2.5)	0.011
#Pain (present)	18 (69.2%)	04 (26.7%)	17 (68.0%)	0.015

\*mean ± standard deviation. \*\*median (interquartile range). <sup>ab</sup>denote between-group differences.

Table 2: Comparison of postural parameters of cases (n = 40) and controls (n = 26) versus normal reference values (zero).

Variable	Controls (n = 26)	$P^1$	Early-stage schizophrenia			
			schizophrenia (n=15)	$P^2$	(n =25)	$P^3$
* <i>LHT</i>	0.99±2.82	0.085	2.66±4.22	<b>0.029</b>	0.45±4.25	0.619
* <i>FHT-RLV</i>	15.51±10.95	<b>&lt;0.001</b>	33.35±12.70	<b>&lt;0.001</b>	33.91±17.0	<b>&lt;0.001</b>
* <i>FHT-LLV</i>	24.87±11.06	<b>&lt;0.001</b>	24.74±15.57	<b>&lt;0.001</b>	29.93±13.86	<b>&lt;0.001</b>
* <i>SM</i>	0.16±2.95	0.788	2.43±2.95	<b>0.007</b>	0.63±3.21	0.336
* <i>HPM</i>	-0.27±3.43	0.689	-1.81±2.77	<b>0.024</b>	-0.62±3.07	0.326
* <i>LTT</i>	-0.42±4.28	0.619	-4.23±4.22	<b>0.002</b>	-0.01±4.75	0.990
** <i>SA</i>	5.20 (29.20)	0.313	-16.10(21.90)	<b>0.036</b>	-16.20(35.0)	<b>0.016</b>
* <i>VTA-RLV</i>	-0.71±3.32	0.283	-3.21±3.24	<b>0.002</b>	-0.71±4.70	0.456
* <i>HPA-RLV</i>	-7.36±6.14	<b>&lt;0.001</b>	-8.36±9.76	<b>0.005</b>	-13.27±7.74	<b>&lt;0.001</b>
* <i>VTA-LLV</i>	-2.06±2.99	<b>0.002</b>	-2.59±2.89	<b>0.004</b>	-1.54±4.06	0.070
* <i>HPA-LLV</i>	-8.18±4.78	<b>&lt;0.001</b>	-10.16±10.97	<b>0.003</b>	-11.51±7.53	<b>&lt;0.001</b>
** <i>VV-RLL</i>	-1.90(3.86)	0.082	-2.70(4.0)	<b>0.003</b>	-0.40(2.95)	0.218
** <i>VV-LLL</i>	-1.05(4.90)	0.288	-3.20(4.10)	<b>0.013</b>	0.0(3.05)	0.738
** <i>LLLD</i>	0.50 (3.15)	0.627	1.00(3.50)	<b>0.038</b>	-0.50(2.60)	0.119
* <i>HATT</i>	0.63±2.74	0.252	0.83±2.94	0.294	1.02±4.14	0.231
* <i>VV-RF</i>	8.87±8.02	<b>&lt;0.001</b>	4.61±8.73	0.060	4.76±6.89	<b>0.002</b>
* <i>VV-LF</i>	5.19±9.77	<b>0.012</b>	7.48±7.82	<b>0.002</b>	4.54±7.14	<b>0.004</b>
* <i>KA-RLV</i>	2.45±5.03	<b>0.020</b>	-0.60±7.22	0.975	0.74±4.04	0.366
* <i>KA-LLV</i>	-0.21±3.31	0.748	-0.49±5.89	0.754	1.58±6.63	0.244

\*mean  $\pm$  standard deviation; \*\*median (interquartile range). LHT = lateral head tilt; FHT-RLV = forward head posture on right lateral view; FHT-LLV = forward head posture on left lateral view; SM = shoulder misalignment; HPM = horizontal pelvic tilt; LTT = lateral trunk tilt; SA = scapular asymmetry; VTA-RLV = vertical trunk alignment (thoracic kyphosis) on right lateral view; HPA-RLV = horizontal pelvic alignment on right lateral view; VTA-LLV = vertical trunk alignment (thoracic kyphosis) on left lateral view; HPA-LLV = horizontal pelvic alignment on left lateral view; VV-RLL = degree of varus or valgus alignment of the right knee; VV-LLL = varus or valgus alignment of the left knee; LLLD = lower limb length discrepancy; HATT = horizontal alignment of the tibial tubercles; VV-RF = varus or valgus alignment of the right foot; VV-LF = varus or valgus alignment of the left foot; KA-RLV = angle (flexum or recurvatum) of the right knee; KA-LLV = angle (flexum or recurvatum) of the left knee.  $P^1$  = control vs. reference value;  $P^2$  = early-stage vs. reference value;  $P^3$  = late-stage vs. reference value.

Table 3: Comparison of pain, medication type, CRP levels, and vWF levels between 15 patients with early-stage schizophrenia and 25 patients with late-stage schizophrenia.

<b>Variable</b>	<b>Early-stage (n = 15)</b>	<b>Late-stage (n = 25)</b>	<b>P</b>
<i># No. of painful areas</i>			<b>0.045</b>
One	3 (20.0%)	9 (36.0%)	
Two	0 (0.0%)	6 (24.0%)	
Three or more	1 (6.7%)	2 (8.0%)	
N/A (no pain)	11 (73.3%)	8 (32.0%)	
<i>#Site of pain</i>			
Head	3 (75%)	6 (21%)	<b>&lt;0.001</b>
Spine	0 (0%)	14 (48%)	<b>0.009</b>
Upper extremities	1 (25%)	4 (13.8%)	1.000
Lower extremities	0 (0%)	5 (17.2%)	<b>0.035</b>
<i>#Medication type</i>			<b>&lt;0.001</b>
Clozapine	9 (60.0%)	20 (80.0%)	
Others	6 (40.0%)	5 (20.0%)	
<i>*CRP</i>	4.00 (2.1)	4.00 (1.1)	0.717
<i>*vWF</i>	113.20 (73.4)	101.20 (32.0)	0.586

<sup>#</sup> n (%), \*median (interquartile range). CRP = C-reactive protein; vWF = von Willebrand factor.

Table 4: Results of logistic regression in 40 schizophrenic patients with pain as the response variable, adjusted for age, sex, and sedentary lifestyle.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>
LHT	0.835	0.68 – 1.02	0.079
FHT-RLV	1.038	0.98 – 1.10	0.192
FHT-LLV	0.872	0.68 – 1.12	0.285
SM	0.902	0.70 – 1.16	0.425
HPM	1.054	0.91 – 1.22	0.487
SA	0.976	0.95 – 1.01	0.128
VTA-RLV	0.658	0.47 – 0.92	<b>0.014</b>
HPA-RLV	0.96	0.88 – 1.05	0.374
VTA-LLV	0.702	0.52 – 0.95	<b>0.022</b>
HPA-LLV	0.975	0.89 – 1.06	0.556
VV-RLL	1.009	0.96 – 1.06	0.712
VV-LLL	0.838	0.63 – 1.12	0.225
LLLD	0.977	0.82 – 1.17	0.803
HATT	1.292	1.01 – 1.65	<b>0.041</b>
VV-RF	1.074	0.97 – 1.19	0.183
VV-LF	1.165	1.02 – 1.33	<b>0.020</b>
KA-RLV	0.892	0.76 – 1.05	0.162
KA-LLV	0.856	0.74 – 0.99	<b>0.032</b>

LHT = lateral head tilt; FHT-RLV = forward head posture on right lateral view; FHT-LLV = forward head posture on left lateral view; SM = shoulder misalignment; HPM = horizontal pelvic tilt; SA = scapular asymmetry; VTA-RLV = vertical trunk alignment (thoracic kyphosis) on right lateral view; HPA-RLV = horizontal pelvic alignment on right lateral view; VTA-LLV = vertical trunk alignment (thoracic kyphosis) on left lateral

view; HPA-LLV = horizontal pelvic alignment on left lateral view; VV-RLL = degree of varus or valgus alignment of the right knee; VV-LLL = varus or valgus alignment of the left knee; LLLD = lower limb length discrepancy; HATT = horizontal alignment of the tibial tubercles; VV-RF = varus or valgus alignment of the right foot; VV-LF = varus or valgus alignment of the left foot; KA-RLV = angle (flexum or recurvatum) of the right knee; KA-LLV = angle (flexum or recurvatum) of the left knee.

Table 5: Comparison of the frequency of characteristic postures in the case (n = 40) and control (n = 26) groups.

<b>Variable</b>	<b>Control, n (%) (n=26)</b>	<b>Early-stage, n (%) (n=15)</b>	<b>Late-stage, n (%) (n=25)</b>	<b>P</b>
<b>**Sway-back posture</b>				<b>0.775</b>
Yes	13 (50.0)	6 (40.00)	13 (52.0)	
No	13 (50.0)	9 (60.0)	12 (48.0)	
<b>*Slouched posture</b>				<b>0.901</b>
Yes	3 (11.5)	2 (13.3)	4 (16.0)	
No	23 (88.5)	13 (86.7)	21 (84.0)	
<b>*Flat-back posture</b>				<b>0.664</b>
Yes	1 (3.8)	2 (13.3)	1 (4.0)	
No	25 (96.2)	13 (86.7)	24 (96.0)	
<b>**Scoliosis posture</b>				<b>0.495</b>
Yes	18 (69.2)	13 (86.7)	19 (76.0)	
No	8 (30.8)	2 (13.3)	6 (24.0)	
<b>*Random asymmetries</b>				<b>0.988</b>
Yes	2 (7.7)	1 (6.7)	2 (8.0)	
No	24 (92.3)	14 (93.3)	23 (92.0)	

\*Fisher's exact test; \*\*Chi-square test; significance level:  $P < 0.05$ . Sway-back posture: HPA-RLV and HPA-LLV negative + FHT-RLV and FHT-LLV positive + KA-RLV and KA-LLV positive; slouched posture: VTA-RLV and VTA-LLV positive + FHT-RLV and FHT-LLV positive + KA-RLV and KA-LLV negative + frontal asymmetry (SM and/or HPM, LTT, SA negative or positive); flat-back posture: HPA-RLV and HPA-LLV positive + KA-RLV and KA-LLV negative; scoliosis posture: LHT, SM, HPM, LTT, SA, LLLD, and HATT abnormal, whether positive or negative; random asymmetries: random postural changes that were not consistent with a specific characteristic posture.



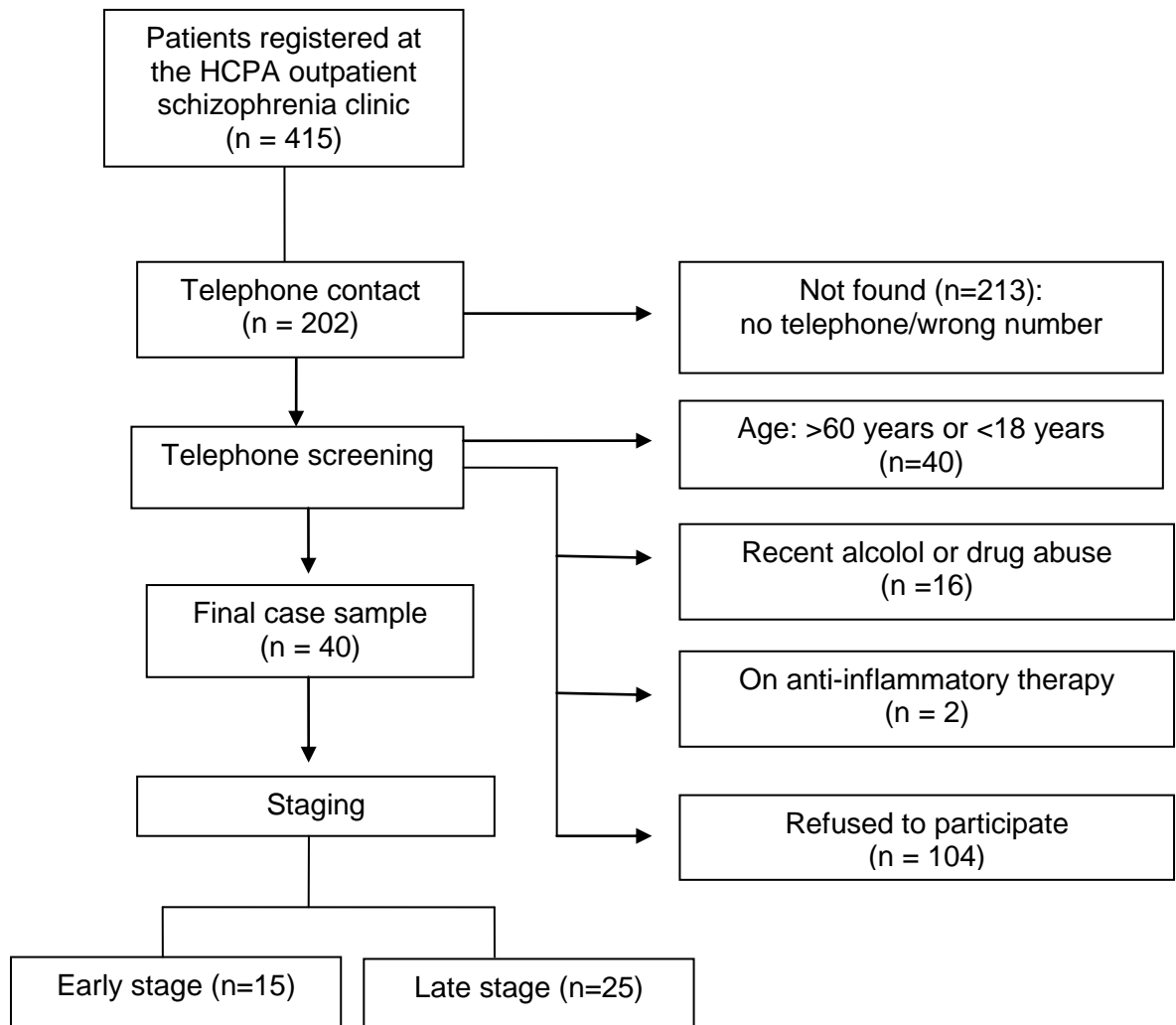
Supplementary table: Between-group comparisons of postural angles

Variable	Control, n (%) (n=26)	Early-stage, n (%) (n=15)	Late-stage, n (%) (n=25)	p
<b>*Degree of lateral head tilt</b>				<b>0.796</b>
Normal	7 (26.9)	2 (13.3)	4 (16.0)	
Mild	16 (61.5)	9 (60.0)	16 (64.0)	
Moderate	3 (11.5)	3 (20.0)	4 (16.0)	
Severe	0	1 (6.7)	1 (4.0)	
<b>*Degree of shoulder misalignment</b>				<b>0.832</b>
Normal	8 (30.8)	4 (26.7)	7 (28.0)	
Mild	15 (57.7)	7 (46.7)	13 (52.0)	
Moderate	3 (11.5)	4 (26.7)	5 (20.0)	
<b>*Degree of pelvic tilt</b>				<b>0.815</b>
Normal	6 (23.1)	5 (33.3)	4 (16.0)	
Mild	16 (61.5)	8 (53.3)	17 (68.0)	
Moderate	4 (15.4)	2 (13.3)	4 (16.0)	
<b>*Degree of lateral trunk tilt</b>				<b>0.299</b>
Normal	6 (23.1)	1 (6.7)	5 (20.0)	
Mild	14 (53.8)	7 (46.7)	11 (44.0)	
Moderate	4 (15.4)	5 (33.3)	9 (36.0)	
Severe	2 (7.7)	2 (13.3)	0	
<b>*Degree of varus or valgus of the right lower limb</b>				<b>0.278</b>
Normal	4 (15.4)	4 (26.7)	8 (32.0)	
Mild varus	4 (15.4)	0	5 (20.0)	
Mild valgus	12 (46.2)	8 (53.3)	12 (48.0)	
Moderate varus	1 (3.8)	0	0	
Moderate valgus	3 (11.5)	2 (13.3)	0	
Severe varus	1 (3.8)	0	0	
Severe valgus	1 (3.8)	1 (6.7)	0	
<b>*Degree of varus or valgus of the left lower limb</b>				<b>†0.038</b>
Normal	5 (19.2)	0	8 (32.0)	
Mild varus	11 (42.3)	8 (53.3)	8 (32.0)	
Mild valgus	5 (19.2)	3 (20.0)	8 (32.0)	
Moderate varus	2 (7.7)	4 (26.7)	0	
Moderate valgus	1 (3.8)	0	1 (4.0)	
Severe varus	-	-	-	
Severe valgus	2 (7.7)	0	0	
<b>*Lower limb length discrepancy</b>				<b>0.729</b>
Normal	5 (19.2)	2 (13.3)	8 (32.0)	
Mild	5 (19.2)	3 (20.0)	6 (24.0)	
Moderate	6 (23.1)	2 (13.3)	4 (16.0)	
Severe	10 (38.5)	8 (53.3)	7 (28.0)	
<b>*Degree of alignment of the tibial tubercles</b>				<b>0.836</b>
Normal	8 (30.8)	5 (33.3)	8 (32.0)	
Mild	17 (65.4)	9 (60.0)	13 (52.0)	
Moderate	1 (3.8)	1 (6.7)	2 (8.0)	
Severe	0	0	2 (8.0)	
<b>*Degree of scapular asymmetry</b>				<b>0.823</b>
Normal	1 (3.8)	0	2 (8.0)	
Mild	3 (11.5)	2 (13.3)	1 (4.0)	
Moderate	4 (15.4)	2 (13.3)	2 (8.0)	
Severe	18 (69.2)	11 (73.3)	20 (80.0)	
<b>*Degree of varus or valgus of the right foot</b>				<b>0.214</b>
Normal	0	1 (6.7)	4 (16.0)	
Mild varus	3 (11.5)	5 (33.3)	4 (16.0)	
Mild valgus	3 (11.5)	1 (6.7)	3 (12.0)	
Moderate varus	7 (26.9)	3 (20.0)	7 (28.0)	
Moderate valgus	0	1 (6.7)	2 (8.0)	
Severe varus	12 (46.2)	3 (20.0)	5 (20.0)	
Severe valgus	1 (3.8)	1 (6.7)	0	
<b>*Degree of varus or valgus of the left foot</b>				<b>0.630</b>
Normal	2 (7.7)	0	1 (4.0)	
Mild varus	1 (3.8)	1 (6.7)	6 (24.0)	
Mild valgus	6 (23.1)	2 (13.3)	2 (8.0)	

Moderate varus	8 (30.8)	5 (33.3)	7 (28.0)	
Moderate valgus	1 (3.8)	1 (6.7)	2 (8.0)	
Severe varus	6 (23.1)	6 (40.0)	6 (24.0)	
Severe valgus	2 (7.7)	0	1 (4.0)	
<b>*Degree of forward head tilt, right lateral view</b>				<b>†&lt;0.001</b>
Normal	0	0	1 (4.0)	
Mild	6 (23.1)	0	2 (8.0)	
Moderate	13 (50.0)	3 (20.0)	2 (8.0)	
Severe	7 (26.9)	12 (80.0)	20 (80.0)	
<b>*Degree of vertical trunk alignment, right lateral view</b>				<b>0.501</b>
Normal	6 (23.1)	3 (20.0)	3 (12.0)	
Mild hyperkyphosis	7 (26.9)	1 (6.7)	5 (20.0)	
Mild reduction of kyphosis	10 (38.5)	6 (40.0)	9 (36.0)	
Moderate hyperkyphosis	1 (3.8)	0	2 (8.0)	
Moderate reduction of kyphosis	2 (7.7)	5 (33.3)	5 (20.0)	
Severe hyperkyphosis	0	0	1 (4.0)	
<b>*Degree of horizontal pelvic alignment, right lateral view</b>				<b>†0.017</b>
Normal	3 (11.5)	1 (6.7)	1 (4.0)	
Mild reduction of lordosis	1 (3.8)	2 (13.3)	0	
Mild hyperlordosis	6 (23.1)	1 (6.7)	5 (20.0)	
Moderate hyperlordosis	9 (34.6)	5 (33.3)	2 (8.0)	
Severe reduction of lordosis	0	1 (6.7)	0	
Severe hyperlordosis	7 (26.9)	5 (33.3)	17 (68.0)	
<b>*Knee angle, right lateral view</b>				<b>0.594</b>
Normal	4 (15.4)	1 (6.7)	3 (12.0)	
Mild flexum	10 (38.5)	2 (13.3)	9 (36.0)	
Mild recurvatum	5 (19.2)	6 (40.0)	9 (36.0)	
Moderate flexum	3 (11.5)	3 (20.0)	2 (8.0)	
Moderate recurvatum	1 (3.8)	1 (6.7)	1 (4.0)	
Severe flexum	3 (11.5)	1 (6.7)	1 (4.0)	
Severe recurvatum	0	1 (6.7)	0	
<b>*Degree of forward head tilt, left lateral view</b>				<b>0.797</b>
Normal	0	0	1 (4.0)	
Mild forward tilt	1 (3.8)	2 (13.3)	1 (4.0)	
Mild backward tilt	1 (3.8)	1 (6.7)	0	
Moderate forward tilt	5 (19.2)	3 (20.0)	5 (20.0)	
Severe forward tilt	19 (73.1)	9 (60.0)	18 (72.0)	
<b>*Degree of vertical trunk alignment, left lateral view</b>				<b>0.331</b>
Normal	5 (19.2)	4 (26.7)	5 (20.0)	
Mild hyperkyphosis	5 (19.2)	1 (6.7)	8 (32.0)	
Mild reduction of kyphosis	11 (42.3)	7 (46.7)	8 (32.0)	
Moderate hyperkyphosis	0	0	1 (4.0)	
Moderate reduction of kyphosis	5 (19.2)	3 (20.0)	1 (4.0)	
Severe reduction of kyphosis	0	0	2 (8.0)	
<b>*Degree of horizontal pelvic alignment, left lateral view</b>				<b>†0.002</b>
Normal	2 (7.7)	0	2 (8.0)	
Mild reduction of lordosis	0	3 (20.0)	0	
Mild hyperlordosis	4(15.4)	1(6.7)	5(20.0)	
Moderate reduction of lordosis	0	1(6.7)	0	
Moderate hyperlordosis	12(46.2)	1(6.7)	3(12.0)	
Severe hyperlordosis	8(30.8)	9(60.0)	15(60.0)	
<b>*Knee angle, left lateral view</b>				<b>0.057</b>
Normal	8(30.8)	1(6.7)	5(20.0)	
Mild flexum	8(30.8)	2(13.3)	5(20.0)	
Mild recurvatum	6(23.1)	4(26.7)	3(12.0)	
Moderate flexum	1(3.8)	4(26.7)	5(20.0)	
Moderate recurvatum	3(11.5)	4(26.7)	2(8.0)	
Severe flexum	0	0	3(12.0)	
Severe recurvatum	0	0	2(8.0)	

\*Fisher's exact test; \*\*Chi-square test; †Significant at the p<0.05 level.

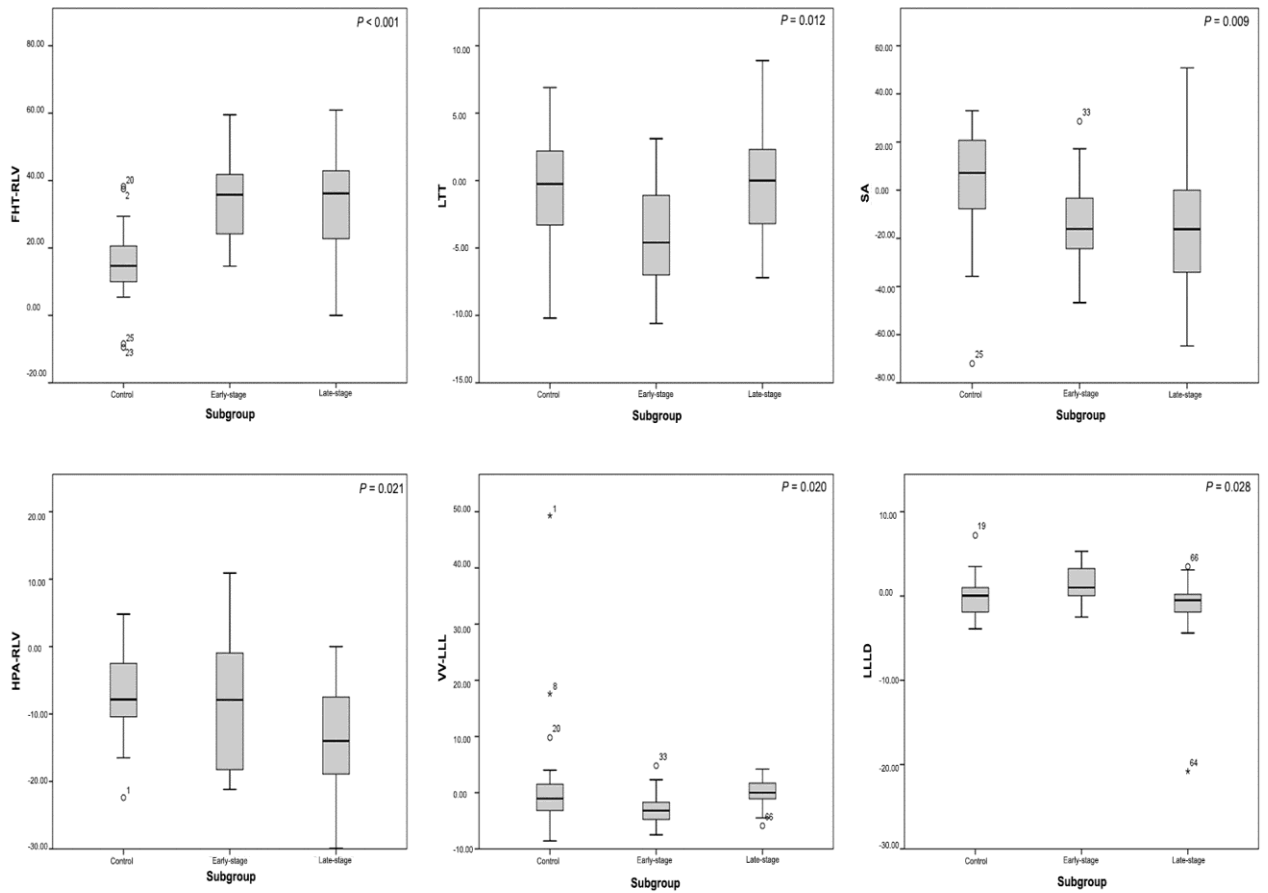
## FIGURES



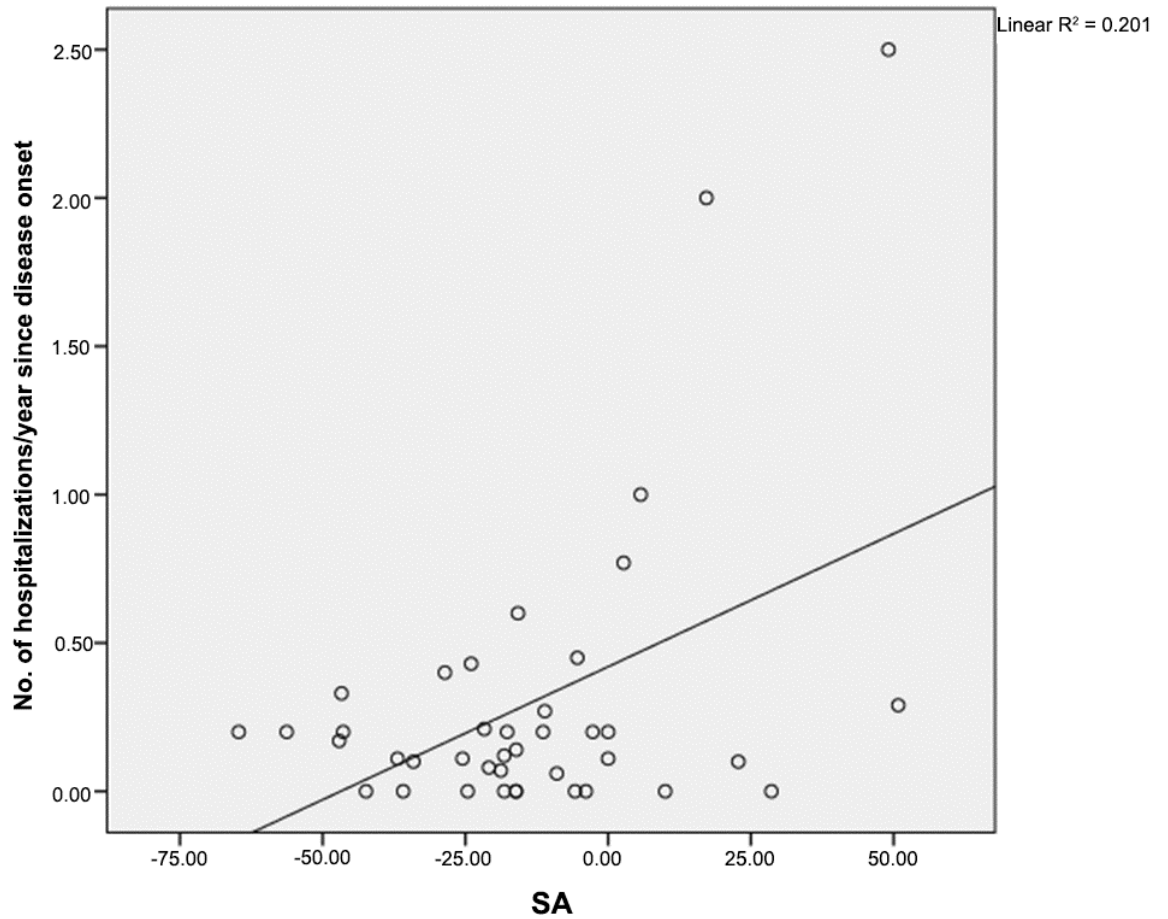
**Figure 1: Case group recruitment flowchart.** Cases who met the inclusion criteria were stratified into two subgroups on the basis of disease duration: early-stage (<10 years since first episode, n=15) or late-stage ( $\geq 10$  years since first episode, n=25).



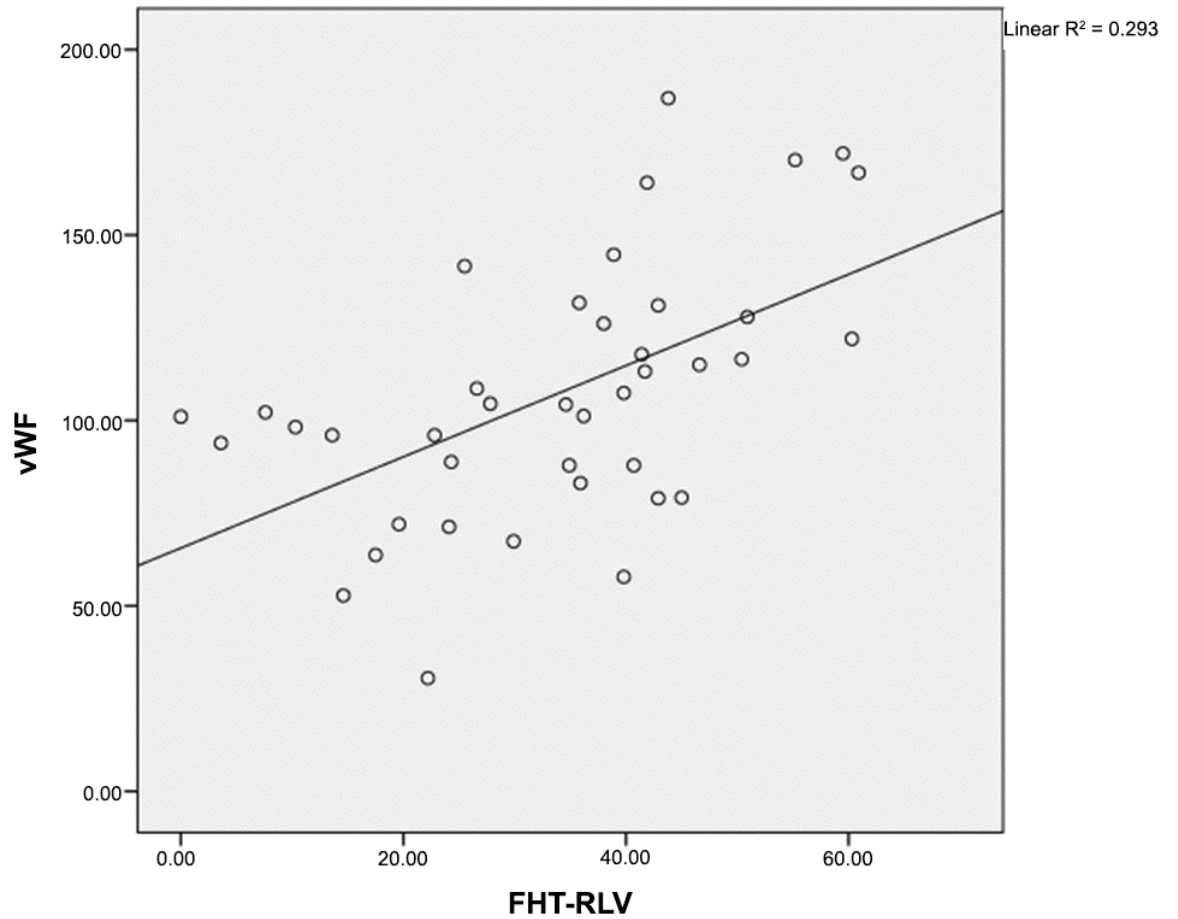
**Figure 2. Anatomical landmarks used for biophotogrammetry analysis.** Tragus (1), acromion (2), anterior superior iliac spine (3), greater trochanter of the femur (4), joint line of the knee (5), medial aspect of the patella (6), tibial tubercle (7), lateral malleolus (8), medial malleolus (9), midpoint between the heads of the second and third metatarsals (10), spinous process of C7 (11), spinous process of T3 (12), inferior angle of the scapula (13), posterior superior iliac spines (14), midline of calf (15), point over the calcaneal tendon at the mid-height level of the malleoli (16), and calcaneus (17). All landmarks were bilateral.



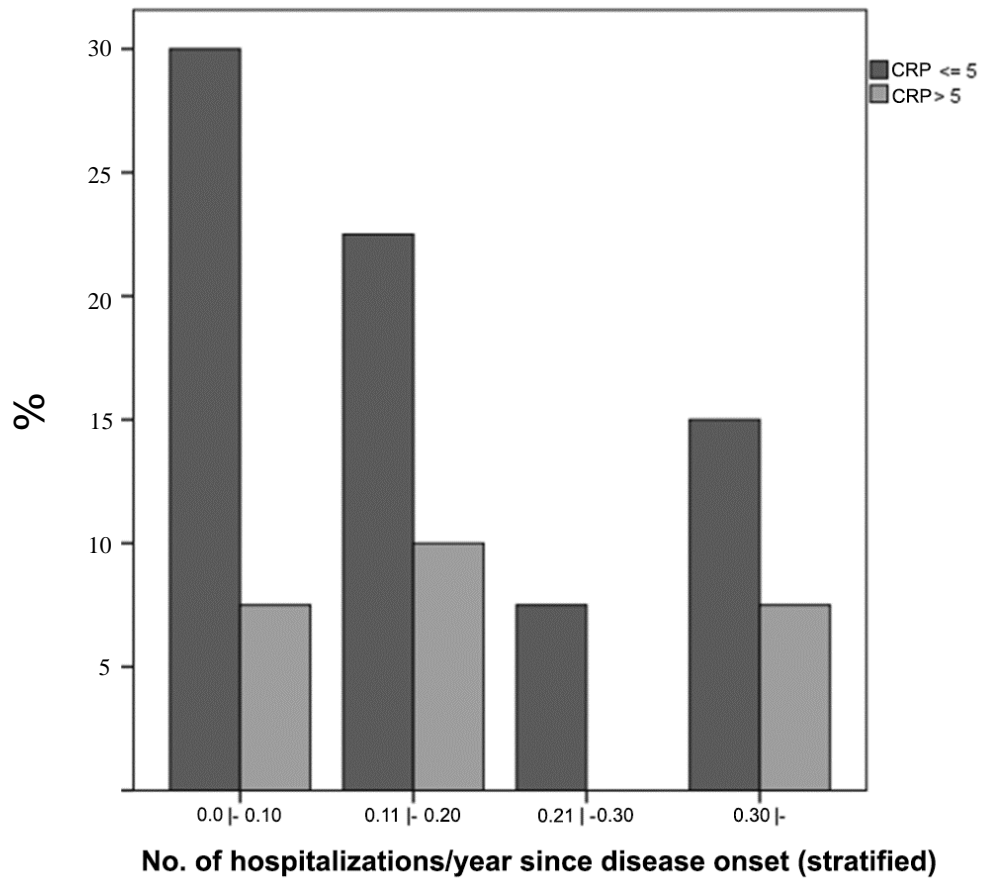
**Figure 3. Comparison of postural angles in cases vs. controls.** FHT-RLV, forward head posture on right lateral view; LTT, lateral trunk tilt; SA, scapular asymmetry; HPA-RLV, horizontal pelvic alignment on right lateral view; VV-LLL, varus or valgus alignment of the left knee; LLLD, lower limb length discrepancy.



**Figure 4. Scatterplot of disease severity vs. scapular asymmetry.** Disease severity (expressed by the number of hospitalizations per year since disease onset) was significantly associated with scapular asymmetry, a marker of scoliosis ( $P = 0.004$ ).



**Figure 5. Scatterplot of von Willebrand factor levels vs. forward head posture (right lateral view).** Levels of vWF, a marker of inflammation, were significantly associated with this postural angle ( $P < 0.001$ ).



**Figure 6. Bar chart of linear regression results for disease severity vs. C-reactive protein levels.** Disease severity (expressed by the number of hospitalizations per year since disease onset) was stratified into four categories (0–0.10, 0.11–0.20, 0.21–0.30, and > 0.31). Levels of CRP, a marker of inflammation, were stratified dichotomously as  $\leq 5$  or  $> 5$ . Disease severity was significantly associated with CRP ( $P = 0.004$ ).



## 6. ARTIGO (versão em Português)

### ALTERAÇÕES POSTURAS NOS DIFERENTES ESTÁGIOS DA ESQUIZOFRENIA E SUA RELAÇÃO COM A INFLAMAÇÃO E A DOR

Viviane Batista Cristiano, Mestranda em Psiquiatria pela UFRGS;

Paulo Belmonte de Abreu, Professor e orientador do PPG em Psiquiatria - UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

**Submetido ao periódico Plos One.**

#### Resumo

**Introdução:** Na maior parte dos pacientes a esquizofrenia leva a uma deterioração progressiva, que apresenta marcadores inflamatórios e oxidativos próprios, em geral difíceis de perceber seus efeitos específicos. Em contrapartida a postura é dependente da harmonia de inúmeros sistemas para nos manter na posição ereta. Pouco se sabe sobre o efeito de prejuízos bioquímicos da esquizofrenia sobre a postura. **Objetivo:** Verificar a relação entre a postura na esquizofrenia e sua relação com marcadores de resposta inflamatória (PCR, FvW). **Método:** Foram recrutados 40 indivíduos com esquizofrenia (estabilizados) em tratamento no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e subdivididos em 2 subgrupos: estágio inicial n=15 menos de 10 anos do 1º surto e estágio tardio n=25 10 anos ou mais do 1º surto, comparados com o grupo controle (n=26) recrutado através de uma rede social (Facebook®). Todos os indivíduos foram submetidos a biofotogrametria para avaliar a postura e apenas os casos coletaram sangue. O nível de significância adotado foi de 5% para todas as variáveis e as análises foram realizadas no programa SPSS, versão 18.0. **Resultados:** Não houve perdas, em relação à postura o grupo estágio inicial apresentou 15 ângulos com diferenças significativas quando comparado aos valores de referência, enquanto o grupo estágio tardio apenas 7 ângulos foram significativos. Na comparação com o grupo controle apenas 6 ângulos foram significativos num total de 19, sendo que os marcadores inflamatórios (PCR e FvW) não mostraram diferença entre os estágios inicial e tardio da doença. Entretanto os níveis de PCR foram maiores nos casos de maior gravidade da doença e o FvW mostrou associação com a protusão da cabeça para frente. A variável dor também apresentou correlação com 5 ângulos posturais, 2 da coluna e 3 dos membros inferiores, sendo que os pacientes em estágio tardio tinham mais dor quando comparado ao estágio inicial. **Conclusões:** Através deste estudo foi possível observar que existe um padrão postural comum na esquizofrenia caracterizado principalmente da protusão da cabeça, hiperlordose e escoliose, sendo que no início da doença é mais intenso e no estágio mais tardio se estabiliza. Este padrão pode ser explicado por dois fenômenos da doença: aumento de peso e o enfraquecimento muscular. Adicionalmente, ou em decorrência disto, temos a influência da dor e dos fatores inflamatórios, onde a PCR se associou a gravidade da doença, reforçando a evidência de neuroinflamação em psicose e

esquizofrenia. Por outro lado, o FvW e a dor se associaram aos ângulos posturais de projeção da cabeça, lordose e escoliose, sugerindo relação entre inflamação vascular e dor com a postura influenciando nessa doença. Os achados mostram que a postura de certa forma “espelha” o que se passa no cérebro na esquizofrenia, e que os primeiros dez anos de doença demonstram mais atividade inflamatória e prejuízo na postura que os mais tardios. Estudos adicionais com populações maiores e com medidas prospectivas repetidas ao longo da doença são necessários para confirmar e detalhar o processo físico e central da esquizofrenia.

Palavras-chave: esquizofrenia, postura, dor, proteína C reativa, fator de Von Willebrand

## 1. Introdução

A esquizofrenia é um transtorno mental grave de dois impactos, com o primeiro na gestação, pela alteração da neurogênese e outro de vida adulta com um impacto ambiental sobre a vulnerabilidade do cérebro (Organização Mundial da Saúde CID-10, 2007; Alencar A., Fonseca R, 2007). Este transtorno mental reduz a expectativa de vida de seu portador em 20 a 30%, tendo como principal causa a mortalidade associada à maior obesidade e diabetes melitus. Essas condições, por sua vez, ocorrem tanto pela característica da própria doença e do tratamento. Associado a isso os pacientes portadores deste transtorno mental grave apresentam níveis sanguíneos de fatores pró-inflamatórios elevados a ponto de se postular a doença como um transtorno neuroinflamatório. Isto tem sido alvo de muitos estudos com varias evidências de alterações na esquizofrenia da proteína C reativa (PCR) e do fator Von Willebrand (FvW) (Aguilar E, Coronas R, Caixa A, 2012; Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW, 2012). Adicionalmente, marcadores de estresse oxidativo e de marcadores inflamatórios progressivamente tem sido usados para o estadiamento da esquizofrenia (Pedrini M, et al., 2012).

Por outro lado, a postura do indivíduo depende de uma alta interação entre o corpo e a mente, pois é “uma maneira característica de alguém sustentar seu corpo” (Kisner e Colby, 1987). Pensando desta forma, seria plausível que uma doença mental possa gerar

alterações posturais características, de certa forma expondo o estado mental e cerebral do seu portador. Além disso, é possível que estas alterações estejam associadas à gravidade e ao tempo de evolução da doença no indivíduo, e ao grau de atividade inflamatória, que possa existir na doença. Em função destas hipóteses, o objetivo deste estudo foi o de verificar, através de uma avaliação postural minuciosa, prováveis alterações comuns na esquizofrenia e sua relação com marcadores de resposta inflamatória (PCR e FvW) em diferentes estágios e formas de gravidade na esquizofrenia, controlando para efeito da idade, sedentarismo e o índice de massa corporal (IMC).

## **2. Materiais e Métodos**

Trata-se de um estudo do tipo transversal com a composição da amostra por conveniência. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sob o número de registro 110083 em novembro de 2011. Foram recrutados 40 indivíduos com esquizofrenia estabilizados e em tratamento no ambulatório de esquizofrenia do HCPA (figura 1). Todos os indivíduos tinham diagnóstico de Esquizofrenia (CID-10 e DSMIVTR), efetuado em pelo menos 4 consultas envolvendo paciente e família, com idade entre 18 e 60 anos, em tratamento medicamentoso ajustado de acordo com o quadro clínico. Foram excluídos casos com abuso de álcool ou outras drogas no último mês, traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática, doenças sistêmicas ou neurológicas, ou de uso corrente de medicamentos capazes de induzir manifestações psicopatológicas, risco de suicídio no momento do estudo, gestantes ou lactentes, não concordar em participar do estudo, ter doenças autoimunes ou estar utilizando medicamento esteroide anti-inflamatório.

O grupo controle foi recrutado através de uma rede social (Facebook®) e contou com uma amostra final de 26 indivíduos todos estes sem transtorno mental e com idade entre 18 e 60 anos.

Ambos os grupos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e após preencheram um questionário com informações sociodemográficas e clínicas. Na sequência foram submetidos à Biofotogrametria, que é um método que consiste na aplicação da fotogrametria à curta distância, para extrair medidas das formas e dimensões do corpo humano (Lunes DH, et al., 2008).

O método de extração das fotos utilizou dois fios de prumo a uma distância de 62 centímetros entre eles (o indivíduo se posicionava nesse espaço) a uma altura de 2 metros cada; a máquina fotográfica digital (Cyber-Shot – Sony) era colocada sobre um tripé a uma altura de 1,25 metros do chão com uma distância de 2,5 metros do indivíduo. As fotos foram retiradas em quatro planos com o indivíduo de frente, costas e dos lados direito e esquerdo. Os pontos anatômicos eram marcados com esferas de isopor de diâmetro de 3cm e fita dupla face, sendo sempre posicionados pelo mesmo avaliador (figura 2).

As imagens capturadas eram transferidas para o computador onde foi feita a análise pelo software SAPO versão 0.67 (Ferreira EAG, et al., 2010). O Software para Avaliação Postural (SAPO) é um aplicativo que, a partir de fotografias digitalizadas, permite a análise e quantificação de alterações posturais.

No total foram medidos 18 ângulos e uma distância livre: GILA (grau de inclinação lateral da cabeça), GDPAC-VLD (Grau de desalinhamento postero-anterior da cabeça em vista lateral direita), GDPAC-VLE (Grau de desalinhamento postero-anterior da cabeça em vista lateral esquerda), GDO (Grau de desnivelamento dos ombros), GDQ (Grau de desnivelamento do quadril com relação a horizontal), GILT (Grau de inclinação lateral do tronco), GAE (Grau de assimetria horizontal das escápulas em relação à terceira vertebra torácica), GAVT-VLD (Grau de alinhamento vertical do tronco em vista lateral direita), GAHP-VLD (Grau de alinhamento horizontal da pélvis em vista lateral direita), GAVT-VLE (Grau de alinhamento vertical do tronco em vista lateral esquerda),

GAHP-VLE (Grau de alinhamento horizontal da pélvis em vista lateral esquerda), GVV-MID (Grau de valgismo ou varismo do membro inferior direito), GVV-MIE (Grau de valgismo ou varismo do membro inferior esquerdo), DCMI (diferença de comprimento entre os membros inferiores), GATT (Grau de alinhamento horizontal das tuberosidades da tíbia), GVV-PD (Grau de valgismo ou varismo do pé direito), GVV-PE (Grau de valgismo ou varismo do pé esquerdo), GAJ-VLD (Grau do ângulo do joelho em vista lateral direita), GAJ-VLE (Grau do ângulo do joelho em vista lateral esquerda). Os resultados estão apresentados em graus ou centímetros, dependendo da variável analisada, nos quais os ângulos positivos são anti-horários, significando que o lado esquerdo está mais elevado do que o direito, sendo os valores de referência para todos os ângulos é zero.

Cada variável postural expressa em ângulo foi a seguir categorizada em normal (valor exato de referência – zero - ou até 9% acima da referência), leve (de 10% a 25% acima do valor referência) moderada (de 26% a 50% acima do valor de referência) e grave (acima de 51% do valor de referência); e após classificada em 5 padrões: 1 - Postura lordótica (GAHP-VLD e GAHPA-VLE negativos) + (GDPAC-VLD e GDPAC-VLE positivos) + (GAJ-VLD e GAJ-VLE positivos); 2 - Postura relaxada (GAVT-VLD e GAVT-VLE positivos) + (GDPAC-VLD e GDPAC-VLE positivos) + (GAJ-VLD e GAJ-VLE negativos) + assimetria frontal (GDO e/ou GDQ, GILT,GAE negativos ou positivos); 3 - Postura de achatamento lombar (GAHP-VLD e GAHPA-VLE positivos) + (GAJ-VLD e GAJ-VLE negativos); 4 - Postura escoliótica (GILA, GDO, GDQ, GILT,GAE e DCMI e GATT alterados tanto positivos ou negativos); 5 - Postura de assimetrias aleatórias (alterações aleatórias que não se enquadram em nenhuma postura característica).

A coleta de sangue foi feita logo após a biofotogrametria, no Serviço de Patologia Clínica do HCPA, seguindo a técnica padrão do serviço (PCR: técnica Nefelometria,

valor de referência:  $< 5,0$  mg/L = Não Reagente e  $=$  ou  $>5,0$  mg/L = Reagente; FvW: técnica imunoturbidimetria, valor de referência 50 a 160%).

A apresentação das variáveis foi feita através das tabelas (média $\pm$ desvio-padrão e/ou mediana e intervalo interquartilico). Para testar a suposição de normalidade dos dados, foi aplicado o teste de Shapiro-wilk; e para comparar a diferença aos valores de referência e ao grupo controle, foi aplicado o teste ANOVA para as variáveis paramétricas e o teste de Kruscal-Wallis ou Mann-Whitney para variáveis não-paramétricas. Para comparação entre os grupos de variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de fisher, Para verificar correlações foi realizado regressão linear para variáveis contínuas e regressão logística para variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de 5% para todas as variáveis e as análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 18.0).

### 3. Resultados

Os dados sociodemográficos e clínicos dos grupos estão expressos na tabela 1. Não houve perdas e não houve diferenças entre os grupos em relação a idade e a lateralidade, porém os grupos foram significativamente diferentes nas demais variáveis (sexo, escolaridade, estado civil, atividade física, IMC, internações e dor).

Na tabela 2 esta descrita a comparação dos resultados dos ângulos posturais do grupo estágio inicial e estágio tardio e do controle com os valores de referência (zero). Podemos observar que o grupo estágio inicial apresentou maiores alterações em relação ao estágio tardio e ao controle.

Já na figura 3, são descritos os ângulos posturais que mostraram diferenças significativas na comparação dos casos (estágio inicial e estágio tardio) com o grupo controle, com diferenças significativas no desalinhamento da cabeça em vista lateral direita (GDPAC-VLD  $p<0,001$ ), inclinação do tronco (GILT  $p=0,012$ ), assimetria das

escápulas (GAE  $p=0,009$ ), alinhamento pélvico (GAHP-VLD  $p=0,021$ ), verismo-valgismo (GVV-MIE  $p=0,020$ ) e diferença de comprimento de MsIs (DCMI  $p=0,028$ ).

Em relação a graduação da gravidade da alteração de cada ângulo (normal, leve, moderado e grave) houve diferença significativa entre os grupos em 4 parâmetros: grau de valgismo ou varismo do MIE  $P=0,038$ , no grau de desalinhamento pósterio-anterior da cabeça em vista lateral direita  $P<0,001$ , no grau de alinhamento horizontal da pélvis em vista lateral direita  $p=0,017$  e no grau de alinhamento horizontal da pélvis em vista lateral esquerda  $p=0,002$ ; em quase todos eles o estágio tardio e inicial apresentou maior gravidade se comparado aos controles (tabela anexa).

Os resultados referentes a dor, medicamento e os fatores de resposta inflamatória do grupo caso estão representados na tabela 4, e estão divididos de acordo com o estágio da doença (inicial: primeiros 10 anos de doença e tardio: após 10 anos de doença). Podemos observar que os pacientes em estágio inicial apresentaram menos dor e quando presente, essa dor era específica de uma região apenas (cabeça), enquanto pacientes no estágio tardio apresentaram maior prevalência e extensão dor em mais regiões, sendo a mais prevalente a dor na coluna vertebral. Outra diferença significativa entre os grupos foi em relação ao medicamento, onde o estágio tardio na sua maioria utiliza clozapina, enquanto o estágio inicial ocorre utilização homogênea de antipsicóticos.

Para verificar a relação dos ângulos posturais com a gravidade da doença e com os fatores de resposta inflamatória foi realizada análise de regressão linear, para controle de efeito de idade, sedentarismo e IMC (figura 4, 5 e 6). Já para verificar a relação dos ângulos posturais frente a dor foi realizada a regressão logística e os resultados significativos estão representados na tabela 5. Na tabela 6 temos a comparação das posturas características (5 no total) entre os 40 casos e os 26 controles, não havendo diferenças significativas entre os grupos.

#### 4. Discussão

Os nossos resultados sugerem a ocorrência de importantes alterações posturais na esquizofrenia, principalmente na fase inicial da doença quando comparados com os valores de referência para a população, porém essas alterações não se mantiveram quando comparadas ao grupo controle, sendo explicável através de duas possibilidades, uma são os valores de referência propostos por Kendall (1995) não serem os mais adequados para a comparação desta população (esquizofrênicos) com os controles saudáveis e a outra é o grupo controle ter sido heterogêneo demais aos casos.

As alterações nos ângulos quando comparado aos valores de referência considerados normais para a população em geral mostraram diferenças entre o estágio inicial, tardio e também os controles. O estágio inicial apresentou 15 ângulos com alterações significativas, já o estágio tardio apenas 7 ângulos, e o controle 8 ângulos. Estas diferenças vistas separadamente dos demais resultados representam um estado postural de maior comprometimento inicial que se reduz com o passar dos anos. As causas mais comuns dessas alterações de acordo com estudos anteriores apontam para o desuso dos músculos de suporte postural, por desleixo, fadiga ou fraqueza muscular (Kisner e Colby, 2005), sendo uma provável associação de todos estes fatores a causa das alterações encontradas no presente estudo na esquizofrenia.

No estágio tardio o número de alterações posturais foram menores que as apresentadas pelo próprio controle, porém os valores totais destas alterações no estágio tardio foram enquadradas em graves, enquanto que nos controles as alterações foram na maioria leves ou moderadas, sendo que as causas dessas alterações no estágio tardio estão associadas à má postura sustentada, gestação, obesidade e músculos abdominais fracos (Kisner e Colby, 2005); é possível que o IMC mais elevado neste estágio possa ter sido um fator importante.

Os controles e os casos do estágio tardio também apresentaram uma PL (postura



lordótica) sendo que, as alterações dos controles foram menores quando comparados com esquizofrênicos. A PL é mais comum nas mulheres (Santos A, 2001) e como no grupo controle a maioria foi feminina essa característica em PL pode ser explicada pelo gênero.

Quando comparado os indivíduos esquizofrênicos com o grupo controle houve apenas seis ângulos que apresentaram significância, que na prática clínica representam uma inclinação lateral do tronco (GILT  $p=0,012$ ), à esquerda mais acentuada no estágio inicial; uma assimetria lateral do tronco (GAE  $p=0,009$ ), mais acentuada no estágio tardio; uma anteriorização da cabeça (GDPAC-VLD  $p<0,001$ ) nos dois estágios (inicial e tardio); acompanhados de desalinhamento pélvico (GAHP-VLD  $p=0,021$ ), estes achados definem uma hiperlordose lombar (anteversão pélvica) no o estágio tardio; um joelho em valgo no estágio inicial (GVV-MIE  $p=0,020$ ) e uma diferença de comprimento entre os MsIs (DCMI  $p=0,028$ ) com sentidos opostos entre estágio inicial (MID maior que o MIE) e o estágio tardio (MIE maior que o MID).

Na análise de diferentes graus de alterações (leve, moderada e grave), foram poucas as diferenças estatísticas entre os grupos, porém pôde-se observar que os pacientes tinham alterações mais graves, independente do estágio da doença, sendo a característica mais comum aos dois estágios a hiperlordose lombar e a anteriorização da cabeça. Estas duas alterações definem uma postura lordótica, mas comum nas mulheres, porém como os casos são na sua grande maioria compostas por homens, é possível atribuir essas alterações à doença esquizofrenia, e também ao IMC uma vez que o peso mais elevado costuma levar a uma postura lordótica.

Outra postura bastante prevalente nos casos foi a escoliótica, caracterizada por fraqueza muscular e encurtamentos independentes do IMC, isto pode ser atribuído a possíveis alterações nas conexões cerebelares, em reforço a estudos recentes onde se utilizou uma análise gráfica para investigar a organização topológica de estrutura e redes cerebelares na esquizofrenia. Podemos concluir que pacientes com esquizofrenia

mostraram intacta a organização da rede cerebelar; porém a organização modular do cerebelo nos pacientes esquizofrênicos apresentou-se alterada; esses resultados em conjunto, apoiam a hipótese de que a arquitetura e as estruturas das redes do cerebelo estão interrompidos em pacientes com esquizofrenia, levando a redução da conectividade local (Kim DJ, et al., 2014). Além disso, outra possível explicação seria uma alteração direta no músculo presente na esquizofrenia, uma hipótese já levantada em outro recente estudo que verificou alterações genéticas (diminuição da expressão) de uma importante proteína muscular (actina) na esquizofrenia. Associado a isto também foi encontrada a mesma alteração em outro gene, o TB10, que é o gene da proteína de ligação da actina, sugerindo assim mudanças na organização do citoesqueleto. Outros resultados deste estudo também são de suma importância na esquizofrenia e confirmam que o córtex visual primário mostra alterações moleculares na esquizofrenia, ampliando assim as evidências de uma fisiopatologia cortical generalizada, ao invés de foco, envolvendo uma participação consistente de oligodendrócitos nesta desordem psiquiátrica (Matthews PR, et al. 2012).

As diferenças socio-demográficas e clínicas entre os casos e os controles pode ter interferido em alguns resultados, porém algumas das diferenças entre os grupos são secundárias à doença, como a escolaridade e o estado civil, uma vez que a esquizofrenia tem início na adolescência e prejudica a continuidade dos estudos e de manter e expandir o convívio social, comparado aos indivíduos do mesmo grupo social que não desenvolveu a doença, resultando em menor escolaridade menor taxa de casamento na esquizofrenia. Em relação à atividade física e o IMC, os esquizofrênicos comprovadamente apresentem um IMC elevado tanto em consequência do tratamento com antipsicóticos quanto aos hábitos de vida - mais sedentários (Aguilar E, Coronas R, Caixa A,2012). Esse aumento de peso também influencia nas alterações de ângulos posturais, principalmente em relação à pelve (Santos A, 2001).

Essa característica de aumento de peso (IMC alto) normalmente vem associada ao diabetes mellitus e com isso ao risco de desenvolver uma doença cardíaca (Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, William W, 2012), pensando desta forma que utilizamos dois marcadores de resposta inflamatória (PCR e FVW) ambos também são utilizados como marcadores de risco cardíaco e em estudos anteriores foram associados à esquizofrenia, em ambos os casos não houve associação significativa entre estes fatores e os estágios da doença, o que acreditamos que com um tamanho amostral maior possa se alterar. Foi o que aconteceu em estudos com um maior número de participantes, como na pesquisa de Sicras-Mainar A., et al., 2013, por exemplo, onde verificaram a PCR como marcador de risco de desenvolver uma doença cardiovascular em 700 esquizofrênicos, e onde chegaram a conclusão de que níveis de PCR acima do normativo estão associados a maior risco de desenvolver um evento de doença cardiovascular (DCV) em 10 anos, o que sugere que a PCR poderia ser um marcador de doença cardiovascular nesta desordem psiquiátrica. Adicionalmente, a PCR também pode ser indicativo de risco de esquizofrenia como prova em outro estudo (Wium Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG, 2013), que mediu os níveis plasmáticos de base antes da doença e demonstraram que a PCR estava elevada antes da doença, aumentando em 6 - 11 o risco de desenvolver a esquizofrenia.

No presente estudo, apesar dos níveis séricos da PCR não terem sido significativos na comparação entre os grupos, nos resultados da regressão linear a proteína apresentou associação com a gravidade da doença, o que reforça ainda mais a evidência de maior atividade inflamatória, junto com maior estresse oxidativo nos casos mais graves da doença. Por outro lado, contrário ao esperado, a PCR não mostrou associação com nenhum ângulo postural (GILA, GDPAC-VLD, GDPAC-VLE, GDO GDQ, GILT, GAE, GAVT-VLD, GAHP-VLD, GAVT-VLE, GAHP-VLE, GVV-MID,

GVV-MIE, DCMI, GATT, GVV-PD, GVV-PE, GAJ-VLD e GAJ-VLE) no modelo de regressão linear.

Já o FvW foi associado em um estudo recente (Hope S, et al., 2009) ao transtorno bipolar e esquizofrenia, com evidência de níveis sanguíneos do FvW mais elevados nestes indivíduos em comparação com controles saudáveis, indicando presença de alterações específicas de processos inflamatórios relacionados ao endotélio, tanto no transtorno bipolar como na esquizofrenia.

Assim como a PCR, o FvW não apresentou diferenças entre os grupos, porém no modelo de regressão linear apresentou associação com anteriorização da cabeça (GDAC-VLD). O significado dessa associação do FvW com a anteriorização da cabeça abre o questionamento sobre um leque de possibilidades sobre o estado inflamatório vascular da circulação cerebral. Poderia a circulação cerebral dos indivíduos deste transtorno estar alterada devido a um grau elevado de anteriorização da cabeça (protusão), secundariamente a alteração de fluência da artéria vertebral em sua passagem por entre as vertebbras cervicais, como evidenciado em achados prévios (Kisner e Colby, 2005). Outra possibilidade seria a de alteração muscular primária na esquizofrenia, uma hipótese que recentemente ganhou força através dos achados do estudo de Bechter K. (2013), que evidenciou em aproximadamente 50% dos casos lesões anatomopatológicas de fibras musculares sutis que lembravam as lesões encontradas na meningoencefalite. Essas lesões musculares podem ser replicadas e, por conseguinte, atribuída a uma anomalia genética.

A gravidade da doença também apresentou associação com a escoliose, pelo ângulo postural GAE, este ângulo caracteriza uma assimetria lateral da coluna vertebral, originado por fraquezas e encurtamentos musculares do eixo central da coluna. Este achado mais intenso nos casos mais graves pode significar que o transtorno psicótico mais grave ocasiona alterações centrais de maior sinal tônico para a área motora, que por

sua vez levariam a essas fraquezas e encurtamentos musculares, ou então mostrar o efeito concomitante de um mesmo processo sistêmico inflamatório-autoimune sobre a musculatura e sobre o cérebro na esquizofrenia, ou por ultimo, efeito simultâneo de psicose em duas áreas cerebrais (motora e límbica).

Outro fator determinante avaliado foi a presença ou não de dor, nos indivíduos de ambos os grupos, devido ao seu efeito incapacitante, que interfere no condicionamento do indivíduo e influência na expressão de posturas antálgicas. Os pacientes em estágio inicial apresentaram menor prevalência de dor quando comparado aos controles e aos de estágio tardio. Esta diferença entre os pacientes em estágio tardio independe da idade e pode ser atribuída a alguns fatores como o uso crônico de medicamentos e alterações posturais progressivas. Este segundo fator foi controlado através do modelo de regressão logística, onde foram evidenciados 5 ângulos significativos na associação com a dor. Dos 5 ângulos significativos, 3 deles se referem aos membros inferiores (MsIs) e 2 a coluna vertebral, sendo que a ocorrência de dor no estágio tardio foi mais frequentemente localizada na coluna vertebral e em terceiro lugar nos MsIs, fortalecendo ainda mais a influência destes ângulos na presença da dor.

As alterações posturais são comuns e afetam diretamente a coluna vertebral, e isto pode ser comprovado através deste estudo, pois o estágio tardio apresentou maior porcentagem de dor lombar quando comparado ao estágio inicial que apresentou como local de maior prevalência a dor de cabeça. Em ambos os casos a má postura leva a apresentar essas dores, sendo que no estágio tardio as alterações de hiperlordose estaria provavelmente ocasionando dor lombar e no estágio inicial a inclinação e anteriorização da cabeça estaria ocasionando uma tensão excessiva da musculatura cervical, que por sua vez deveria levar às dores de cabeça (Santos A, 2001).

Em relação ao medicamento, os pacientes em estágio tardio quase em sua totalidade utilizam clozapina (80%), enquanto os de estágio inicial mostram uso equilibrado (60%

com clozapina, 40% com outros), o que pode mostrar tanto um processo de resistência progressiva, quanto o perfil de atendimento (manutenção por mais tempo dos pacientes mais graves). Para verificar estas diferenças e se os medicamentos poderiam estar interferindo nos resultados de postura e de marcadores inflamatórios, foi realizada a comparação dos grupos divididos através do tipo medicamento com a presença de dor e com os fatores de resposta inflamatória, e em ambos os casos não houve diferença significativa, o que nos faz acreditar que não houve interferência do tipo de medicamento.

A presença de dor foi comparada com os fatores de resposta inflamatória (PCR e FvW) e com o IMC. E apesar de os resultados não terem sido significativos a PCR apresenta uma tendência a mostrar níveis mais elevados no estágio inicial ( $p=0,074$ ), e a uma associação com dor, onde os indivíduos com dor obtiveram uma mediana de PCR (7,20) quase o dobro comparado com os sem dor (4,0). Se a amostra fosse maior poderíamos esperar que essa diferença seria significativa, confirmando assim uma noção de que a dor pode estar representando uma maior atividade inflamatória nos primeiros 10 anos da doença o que depois é estabilizado com tratamento antipsicótico e talvez pelo tipo de antipsicótico, uma vez os de estágio tardio usam mais clozapina.

Todos estes achados que pela busca efetuada possuem ineditismo, são de suma importância para o atendimento e inovação de tratamento para a esquizofrenia, pois através deste estudo poderemos tanto definir condutas inovadoras de identificação quanto de tratamento de psicose e de alterações posturais diferenciadas para cada estágio da doença.

Apesar do tamanho amostral pequeno, nossos resultados foram expressivos, e sugerem a necessidade de estudos com um tamanho amostral maior para a confirmação dos efeitos. O manejo complicado dos indivíduos durante a avaliação foi uma de nossas principais restrições para o aumento do tamanho da amostra, porém foi possível superá-la pela abordagem parcimoniosa e detalhada.

Apoio Financeiro: Fundo de incentivo à pesquisa e eventos (FIPE/HCPA) e a Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior (CAPES).

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aguilar E, Coronas R, Caixa A. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. *Medicina Clinica (Barc)*. 2012;139(12):542–546.

Alencar A., Fonseca R. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista Psiquiatria Clínica* 34, supl 2; 198-203, 2007.

Bechter K. Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 42 (2013) 71–91.

Ferreira EAG, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP. Postural Assessment Software (PAS/SAPO): Validation and Reliability. *Clinics* 2010;65(7):675-81.

Hope S, et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disorders*, Volume 11, Issue 7, pages 726–734, November 2009.

Kendall FP, McCreary KE, Provence PG. *Músculos: provas e funções*. São Paulo: Manole; 1995.

Kim DJ, Kent JS, Bolbecker AR, Sporns O, et al. Disrupted modular architecture of cerebellum in Schizophrenia: A graph theoretic analysis. *Schizophrenia Bulletin Advance Access* published April 29, 2014.

Kisner C, Colby LAA. *Exercícios terapêuticos*. São Paulo: Manole; 2005.

Lunes DH, Monte-Raso V, Santos CBA et al. A influência postural do salto alto em mulheres adultas: análise por biofotogrametria computadorizada. *Revista Brasileira de Fisioterapia* Setembro 2008.

Matthews PR, Eastwood SL, Harrison PJ. Reduced Myelin Basic Protein and Actin-Related Gene Expression in Visual Cortex in Schizophrenia. *PLoS ONE* 7(6): e38211, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0038211

Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007.

Pedrini M, Massuda R, Fries GR, de Bittencourt Pasquali MA, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J. Psychiatr. Res.* 46 (6), 819-824.

Santos A. Diagnóstico Clínico Postural. São Paulo – SP, Summus editorial, 2001.

Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Blanca-Tamayo M. C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *European Psychiatry* 28 (2013) 161–167.

Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, William W. Eaton. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 142 (2012) 183–187.

Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein Associated With Late- and Very-Late-Onset Schizophrenia in the General Population: A Prospective Study. *Schizophrenia Bulletin* Advance Access published August 31, 2013.



## FIGURAS E TABELAS

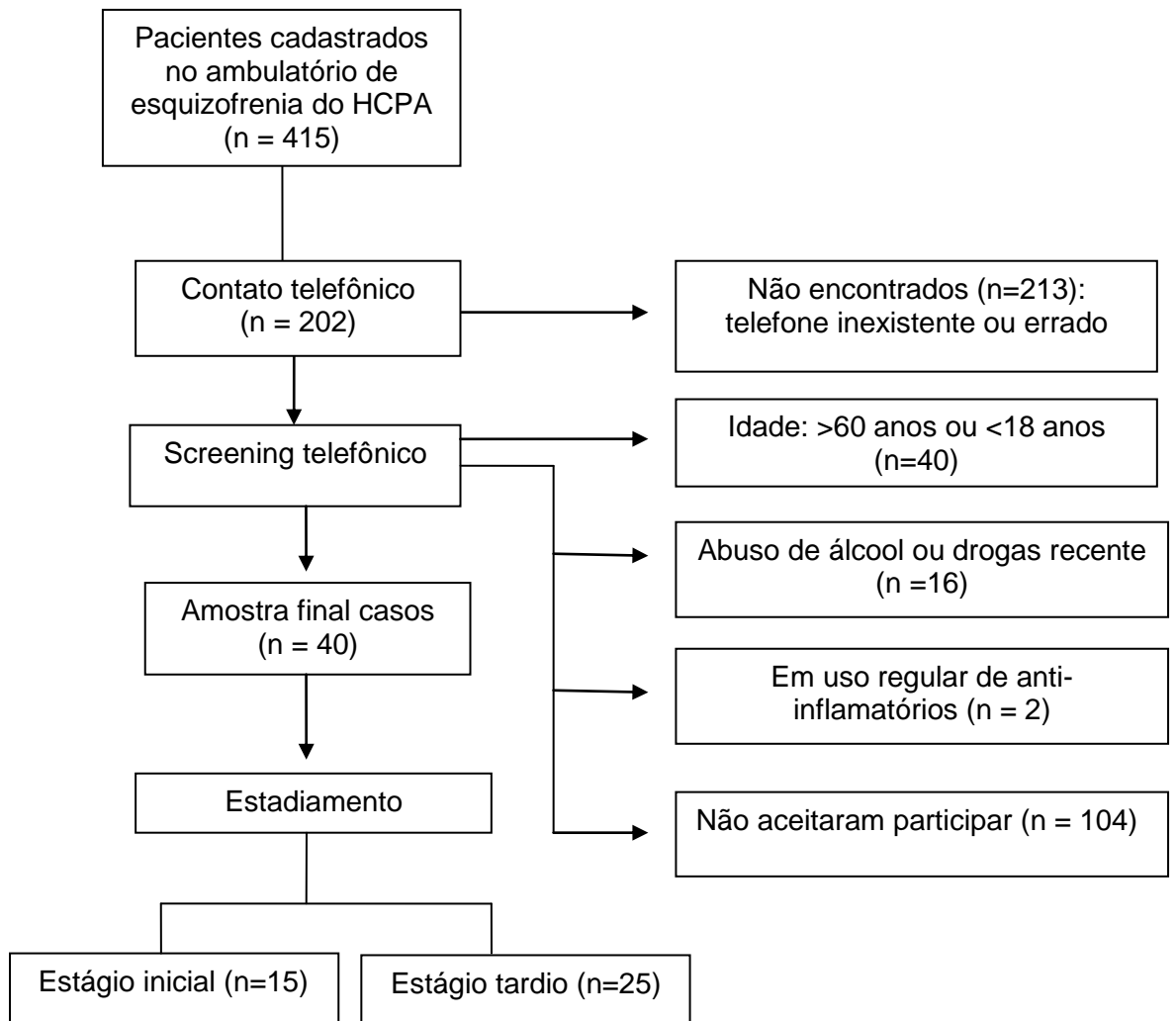


Figura 1: Recrutamento do grupo caso



Figura 2. Pontos anatômicos utilizados: Tragos (1), acrômios (2), espinhas ílicas ântero-superiores (3), trocânter maior do fêmur direito e esquerdo (4), linhas articulares dos joelhos (5), pontos mediais das patelas (6) tuberosidades das tíbias (7), maléolos laterais (8), maléolos mediais (9), ponto entre a cabeça do 2° e 3° metatarso direito e esquerdo (10), processo espinhoso C7(11), processo espinhoso T3 (12), ângulo inferior da escapula direita e esquerda (13), espinhas ílicas póstero-superiores (14), ponto sobre a linha média das pernas (15), ponto sobre os tendões de Aquiles na altura média dos dois maléolos (16), calcâneos direito e esquerdo (17).

Tabela 1: Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes e controles

Variável	Controles (n = 26)	Estágio inicial (n = 15)	Estágio tardio (n = 25)	p
* <b>Sexo</b> (Masculino)	10 (38,5%)	12 (80,0%)	21 (84,0%)	<b>&lt;0,001</b>
* <b>Escolaridade</b>				<b>&lt;0,001</b>
Fundamental	0 (0%)	07 (46,7%)	13 (52,0%)	
Médio	10 (38,5%)	07 (46,7%)	11 (44,0%)	
Superior	16 (61,5%)	01 (6,6%)	01 (4,0%)	
* <b>Estado civil</b>				<b>&lt;0,001</b>
Solteiro	10 (38,5%)	12 (80,0%)	25 (100,0%)	
Casado	12 (46,2%)	03 (20,0%)	0 (0,0%)	
Divorciado	04 (15,4%)	00 (0%)	0 (0,0%)	
* <b>Lateralidade</b> (Destro)	25 (96,2%)	13 (86,7%)	24 (96,0%)	0,406
* <b>Atividade física</b> (Sim)	25 (96,2%)	04 (26,7%)	08 (32,0%)	<b>&lt;0,001</b>
* <b>Idade</b>	38,88±13,30	32,40±7,25	38,80±8,50	0,119
** <b>Índice de Massa Corporal</b>	24,04 (3,75) <sup>a</sup>	28,66(8,79) <sup>b</sup>	27,00(5,04) <sup>b</sup>	<b>0,012</b>
** <b>Internações</b>	Não se aplica	01(1,0)	02(2,5)	<b>0,011</b>
* <b>Dor</b> (Sim)	18 (69,2%)	04 (26,7%)	17 (68,0%)	<b>0,015</b>

\*média±desvio-padrão,

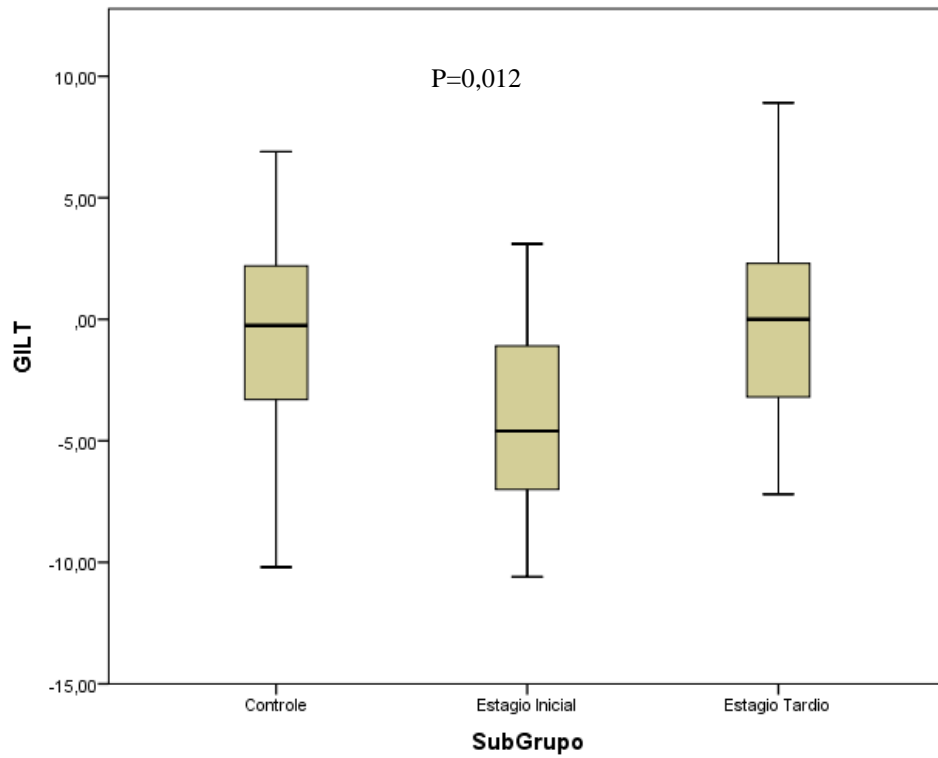
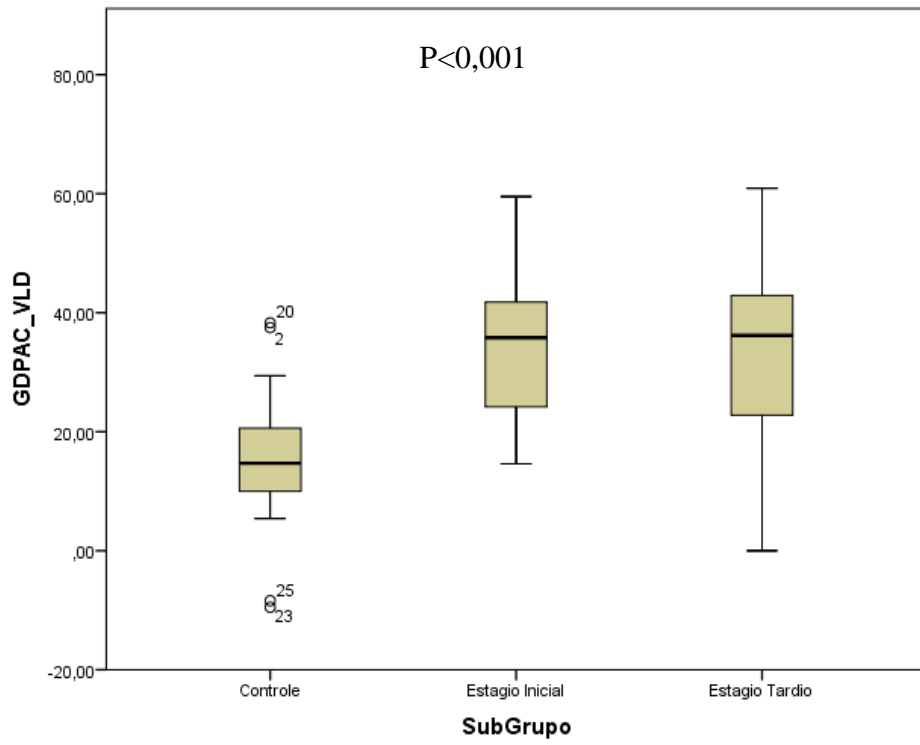
\*\*mediana (intervalo interquartilico)

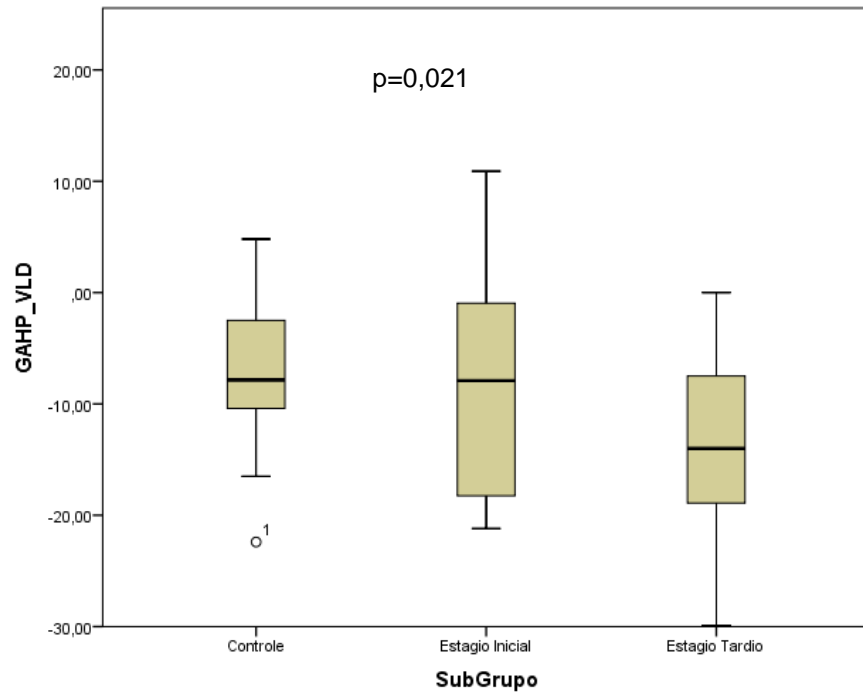
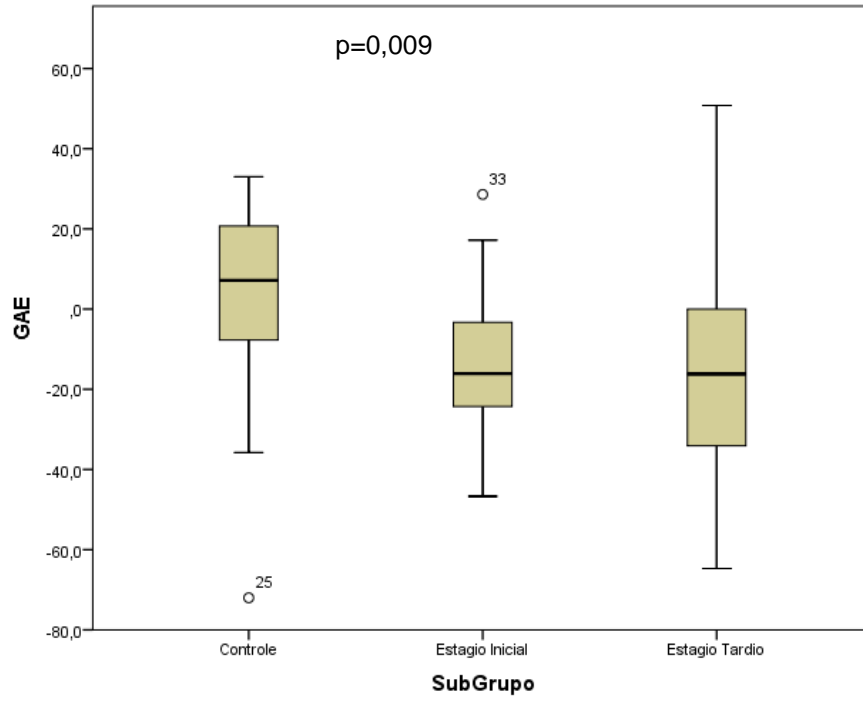
<sup>ab</sup> representação das diferenças entre os grupos

Tabela 2: Comparação postural entre 40 casos e 26 controles com os valores de referencia considerados normais (zero).

Variável	Controles (n = 26)	P <sup>1</sup>	Estágio Inicial (n=15)	P <sup>2</sup>	Estágio Tardio (n =25)	P <sup>3</sup>
*GILA	0,99±2,82	0,085	2,66±4,22	<b>0,029</b>	0,45±4,25	0,619
*GDPAC-VLD	15,51±10,95	<b>&lt;0,001</b>	33,35±12,70	<b>&lt;0,001</b>	33,91±17,0	<b>&lt;0,001</b>
*GDPAC-VLE	24,87±11,06	<b>&lt;0,001</b>	24,74±15,57	<b>&lt;0,001</b>	29,93±13,86	<b>&lt;0,001</b>
*GDO	0,16±2,95	0,788	2,43±2,95	<b>0,007</b>	0,63±3,21	0,336
*GDQ	-0,27±3,43	0,689	-1,81±2,77	<b>0,024</b>	-0,62±3,07	0,326
*GILT	-0,42±4,28	0,619	-4,23±4,22	<b>0,002</b>	-0,01±4,75	0,990
**GAE	5,20 (29,20)	0,313	-16,10(21,90)	<b>0,036</b>	-16,20(35,0)	<b>0,016</b>
*GAVT-VLD	-0,71±3,32	0,283	-3,21±3,24	<b>0,002</b>	-0,71±4,70	0,456
*GAHP-VLD	-7,36±6,14	<b>&lt;0,001</b>	-8,36±9,76	<b>0,005</b>	-13,27±7,74	<b>&lt;0,001</b>
*GAVT-VLE	-2,06±2,99	<b>0,002</b>	-2,59±2,89	<b>0,004</b>	-1,54±4,06	0,070
*GAHP-VLE	-8,18±4,78	<b>&lt;0,001</b>	-10,16±10,97	<b>0,003</b>	-11,51±7,53	<b>&lt;0,001</b>
**GVV-MID	-1,90(3,86)	0,082	-2,70(4,0)	<b>0,003</b>	-0,40(2,95)	0,218
**GVV-MIE	-1,05(4,90)	0,288	-3,20(4,10)	<b>0,013</b>	0,0(3,05)	0,738
**DCMI	0,50 (3,15)	0,627	1,00(3,50)	<b>0,038</b>	-0,50(2,60)	0,119
*GATT	0,63±2,74	0,252	0,83±2,94	0,294	1,02±4,14	0,231
*GVV-PD	8,87±8,02	<b>&lt;0,001</b>	4,61±8,73	0,060	4,76±6,89	<b>0,002</b>
*GVV-PE	5,19±9,77	<b>0,012</b>	7,48±7,82	<b>0,002</b>	4,54±7,14	<b>0,004</b>
*GAJ-VLD	2,45±5,03	<b>0,020</b>	-0,60±7,22	0,975	0,74±4,04	0,366
*GAJ-VLE	-0,21±3,31	0,748	-0,49±5,89	0,754	1,58±6,63	0,244

\*média±desvio-padrão, \*\*mediana (intervalo interquartilico), GILA: inclinação lateral da cabeça, GDPAC-VLD: protusão da cabeça em vista lateral direita, GDPAC-VLE: protusão da cabeça em vista lateral esquerda, GDO: desnivelamento dos ombros, GDQ: desnivelamento do quadril, GILT: inclinação lateral do tronco, GAE: assimetria das escápulas, GAVT-VLD: cifose torácica em vista lateral direita, GAVT-VLE: cifose torácica em vista lateral esquerda, GAHP-VLD: alinhamento da pélvis em vista lateral direita, GAHP-VLE: alinhamento da pélvis em vista lateral esquerda, GVV-MID: valgismo ou varismo do joelho direito, GVV-MIE: varismo ou valgismo do joelho esquerdo, DCMI: diferença de comprimento dos membros inferiores, GATT: alinhamento das tuberosidades da tíbia, GVV-PD: valgismo ou varismo do pé direito, GVV-PE: valgismo ou varismo do pé esquerdo, GAJ-VLD: flexo ou recurvatum do joelho direito, GAJ-VLE: flexo ou recurvatum do joelho esquerdo. P<sup>1</sup>: controle x referencia p<sup>2</sup> =estagio inicial x referencia p<sup>3</sup> = estagio tardio x referencia.





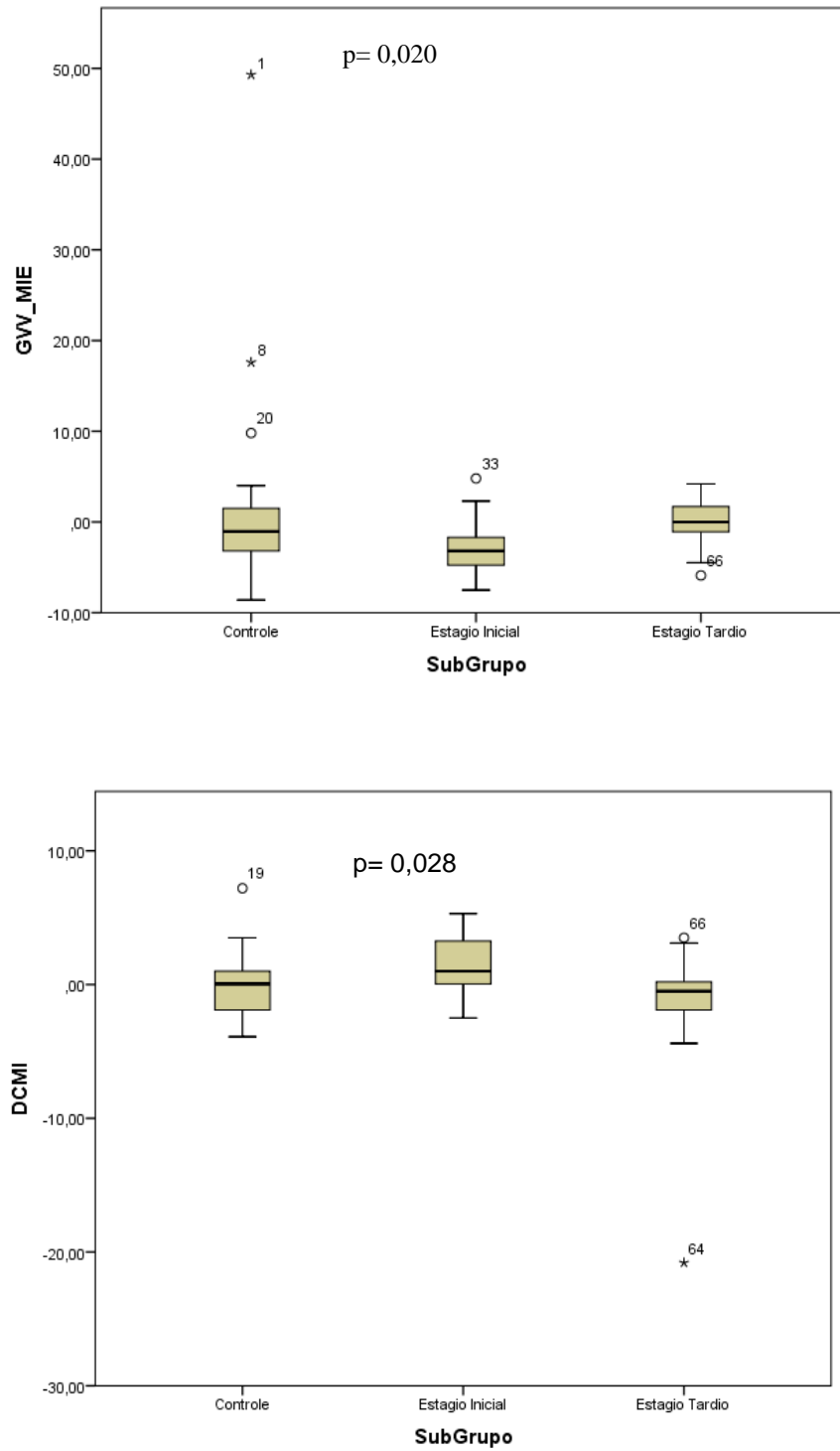


Figura 3. Comparação postural entre 40 pacientes (estagio inicial n=15 e estagio tardio n=25) com 26 controles. GDPAC-VLD: protusão da cabeça em vista lateral direita, GILT: inclinação lateral do tronco, GAE: assimetria das escápulas, GAHP-VLD: alinhamento da pélvis em vista lateral direita, GVV-MIE: varismo ou valgismo do joelho esquerdo, DCMI: diferença de comprimento dos membros inferiores.

Tabela 4: Comparação entre 15 pacientes com esquizofrenia no estágio inicial e 25 no estágio tardio relação a dor , tipo de medicamento, PCR e FvW.

<b>Variável</b>	<b>Estágio inicial (n = 15)</b>	<b>Estágio tardio (n = 25)</b>	<b>p</b>
<b># N°de regiões com dor</b>			<b>0,045</b>
Uma região	03 (20,0%)	09 (36,0%)	
Duas regiões	0 (0,0%)	06 (24,0%)	
Três ou mais regiões	01 (6,7%)	02 (8,0%)	
Não se aplica (sem dor)	11 (73,3%)	08 (32,0%)	
<b># Local da dor</b>			
Cabeça	03 (75%)	06 (21%)	<b>&lt;0,001</b>
Coluna	0 (0%)	14 (48%)	<b>0,009</b>
MsSs	01 (25%)	04 (13,8%)	1,000
Msls	0 (0%)	05 (17,2%)	<b>0,035</b>
<b># Medicamento</b>			<b>&lt;0,001</b>
Clozapina	09 (60,0%)	20 (80,0%)	
Outros	06 (40,0%)	05 (20,0%)	
<b>*PCR</b>	4,00 (2,1)	4,00 (1,1)	0,717
<b>*FvW</b>	113,20 (73,4)	101,20 (32,0)	0,586

# frequência relativa n (frequência relativa), \*mediana (intervalo interquartílico)



Tabela 5: Resultados do modelo de regressão logística em 40 pacientes esquizofrênicos tendo como resposta a condição de dor, sendo ajustado para idade, sexo e sedentarismo.

<b>Graus e Distância</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>
GILA	0,835	0,68 - 1,02	0,079
GDPAC-VLD	1,038	0,98 - 1,10	0,192
GDPAC-VLE	0,872	0,68 - 1,12	0,285
GDO	0,902	0,70 - 1,16	0,425
GDQ	1,054	0,91 - 1,22	0,487
GAE	0,976	0,95 - 1,01	0,128
GAVT-VLD	0,658	0,47 - 0,92	<b>0,014</b>
GAHP-VLD	0,96	0,88 - 1,05	0,374
GAVT-VLE	0,702	0,52 - 0,95	<b>0,022</b>
GAHP-VLE	0,975	0,89 - 1,06	0,556
GVV-MID	1,009	0,96 - 1,06	0,712
GVV-MIE	0,838	0,63 - 1,12	0,225
DCMI	0,977	0,82 - 1,17	0,803
GATT	1,292	1,01 - 1,65	<b>0,041</b>
GVV-PD	1,074	0,97 - 1,19	0,183
GVV-PE	1,165	1,02 - 1,33	<b>0,020</b>
GAJ-VLD	0,892	0,76 - 1,05	0,162
GAJ-VLE	0,856	0,74 - 0,99	<b>0,032</b>

GILA: inclinação lateral da cabeça, GDPAC-VLD: protusão da cabeça em vista lateral direita, GDPAC-VLE: protusão da cabeça em vista lateral esquerda, GDO: desnivelamento dos ombros, GDQ: desnivelamento do quadril, GILT: inclinação lateral do tronco, GAE: assimetria das escápulas, GAVT-VLD: cifose torácica em vista lateral direita, GAVT-VLE: cifose torácica em vista lateral esquerda, GAHP-VLD: alinhamento da pélvis em vista lateral direita, GAHP-VLE: alinhamento da pélvis em vista lateral esquerda, GVV-MID: valgismo ou varismo do joelho direito, GVV-MIE: varismo ou valgismo do joelho esquerdo, DCMI: diferença de comprimento dos membros inferiores, GATT: alinhamento das tuberosidades da tíbia, GVV-PD: valgismo ou varismo do pé direito, GVV-PE: valgismo ou varismo do pé esquerdo, GAJ-VLD: flexo ou recurvatum do joelho direito, GAJ-VLE: flexo ou recurvatum do joelho esquerdo.

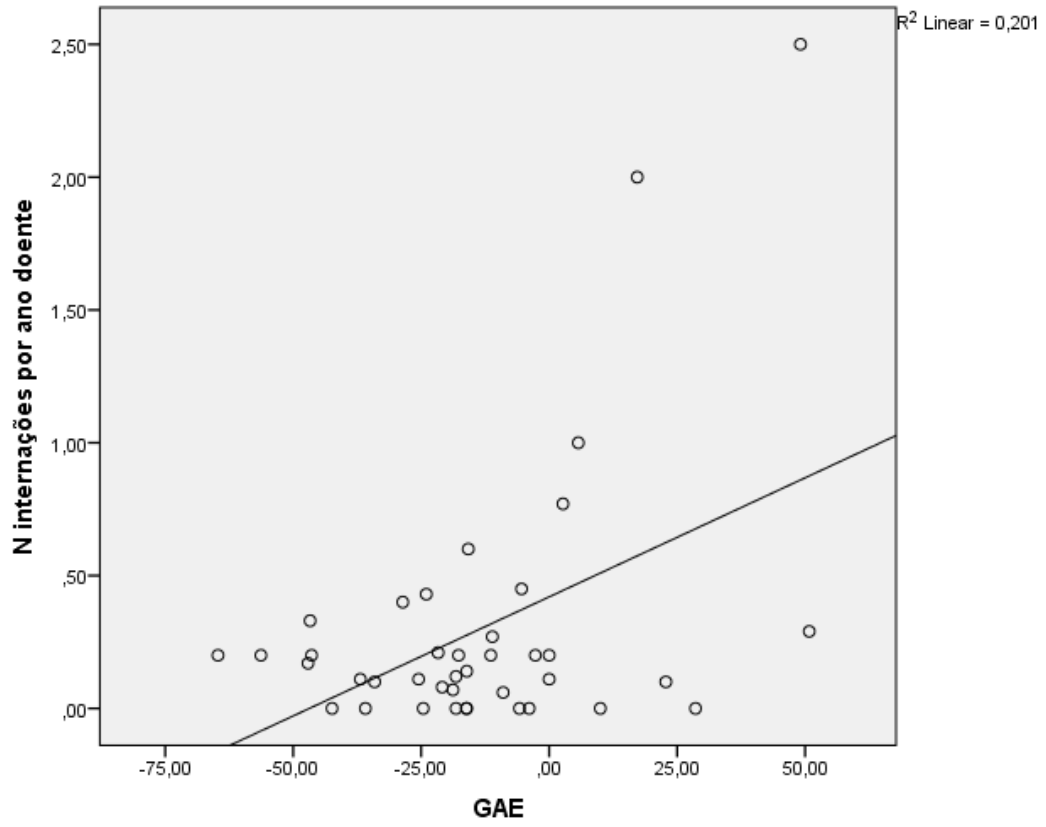


Figura 4. Gráfico de dispersão da gravidade de doença com o ângulo postural GAE (assimetria das escapulas=escoliose),  $p=0,004$ .

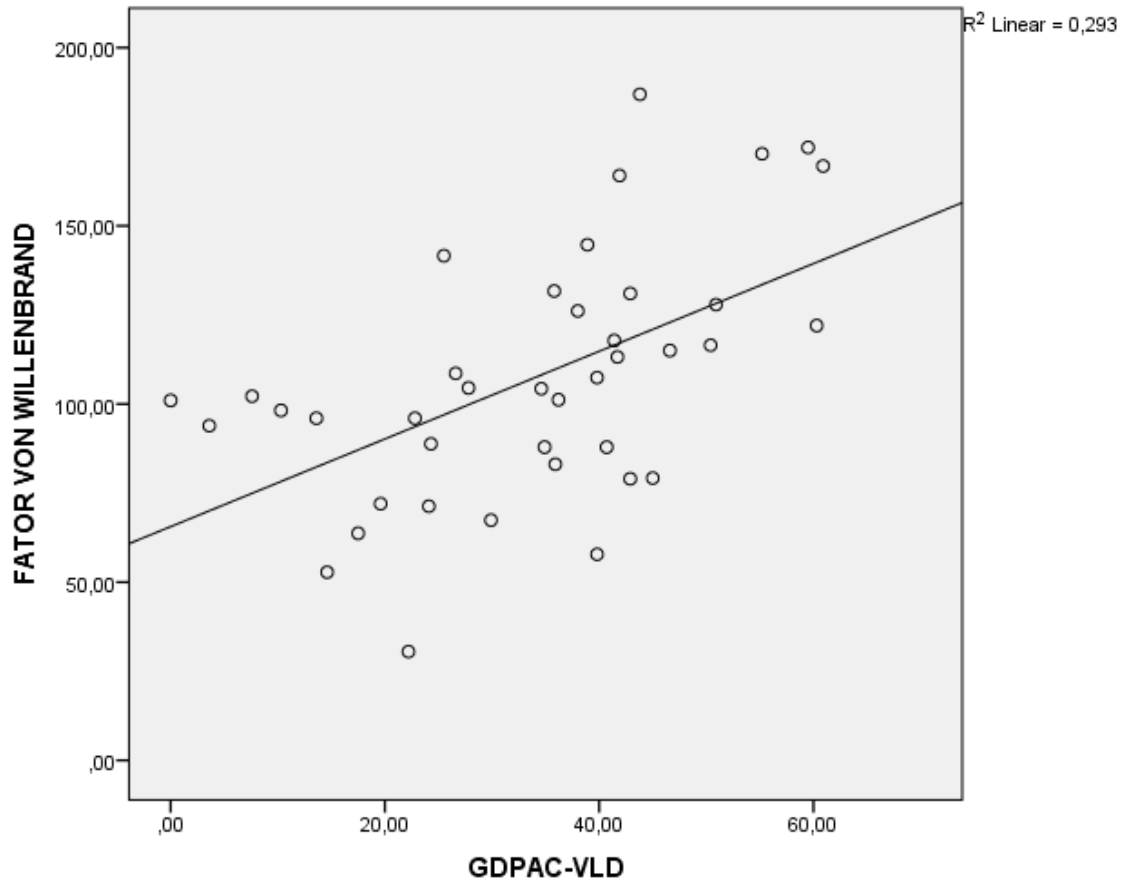


Figura 5. Gráfico de dispersão do marcador inflamatório FvW com o ângulo postural GDPAC-VLD (anteriorização da cabeça em vista lateral direita),  $p < 0,001$ .

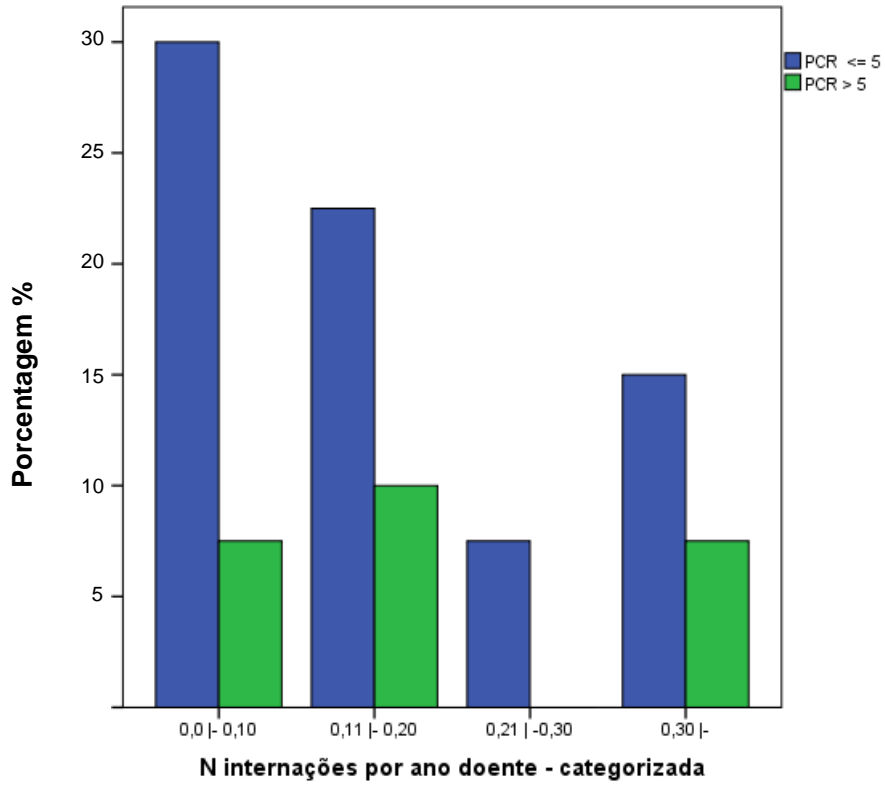


Figura 6. Representação gráfica dos resultados do modelo de regressão linear da gravidade da doença (número de internações dividido por ano doente) categorizado da seguinte forma= de 0 até 0,10 categoria 1; de 0,11 a 0,20 categoria 2, de 0,21 a 0,30 categoria 3, e maior que 0,31 a categoria 4 versus os resultados da PCR (menor ou igual a 5 > categoria 1 e maior que 5 > categoria 2),  $p=0,004$ .

Tabela 6: Comparação das posturas características entre os 40 casos e os 26 controles.

Variável	Controle n(%) (n=26)	Estágio inicial n(%) (n=15)	Estágio tardio n(%) (n=25)	p
<b>**Postura lordótica</b>				<b>0,775</b>
Sim	13(50,0)	6(40,0)	13(52,0)	
Não	13(50,0)	9(60,0)	12(48,0)	
<b>*Postura relaxada</b>				<b>0,901</b>
Sim	3(11,5)	2(13,3)	4(16,0)	
Não	23(88,5)	13(86,7)	21(84,0)	
<b>*Postura de achatamento lombar</b>				<b>0,664</b>
Sim	1(3,8)	2(13,3)	1(4,0)	
Não	25(96,2)	13(86,7)	24(96,0)	
<b>**Postura escoliótica</b>				<b>0,495</b>
Sim	18(69,2)	13(86,7)	19(76,0)	
Não	8(30,8)	2(13,3)	6(24,0)	
<b>*Postura de assimetrias aleatórias</b>				<b>0,988</b>
Sim	2(7,7)	1(6,7)	2(8,0)	
Não	24(92,3)	14(93,3)	23(92,0)	

\*Teste exato de Fisher; \*\*Qui-quadrado; Significativo ( $p < 0,05$ ), Postura lordótica= tronco 6 e 8 negativos, cabeça 2 e 3 positivos e MsIs 7 e 8 positivos; Postura relaxada= tronco 5 e 7 positivos, cabeça 2 e 3 positivos, MsIs 7 e 8 negativos e assimetria frontal tronco 1 e/ou 2,3,4 positivo ou negativo; Postura de achatamento lombar= tronco 6 e 8 positivos e MsIs 7 e 8 negativos; Postura escoliótica= cabeça 1, tronco 1,2,3,4 e MsIs 3 e 4 alterados tanto positivo como negativo; Postura de assimetrias aleatórias= alterações posturais aleatórias não se enquadram em um postura característica.

Tabela Anexa: Comparação dos ângulos posturais entre grupos

Variável	Controle n(%) (n=26)	Estágio inicial n(%) (n=15)	Estágio tardio n(%) (n=25)	p
<b>*Grau de inclinação da cabeça</b>				<b>0,796</b>
Normal	7(26,9)	2(13,3)	4(16,0)	
Inclinação leve	16(61,5)	9(60,0)	16(64,0)	
Inclinação moderada	3(11,5)	3(20,0)	4(16,0)	
Inclinação grave	0	1(6,70)	1(4,0)	
<b>*Grau de desnivelamento dos ombros</b>				<b>0,832</b>
Normal	8(30,8)	4(26,7)	7(28,0)	
Desnivelamento leve	15(57,7)	7(46,7)	13(52,0)	
Desnivelamento moderado	3(11,5)	4(26,7)	5(20,0)	
<b>*Grau de desnivelamento do quadril</b>				<b>0,815</b>
Normal	6(23,1)	5(33,3)	4(16,0)	
Desnivelamento leve	16(61,5)	8(53,3)	17(68,0)	
Desnivelamento moderado	4(15,4)	2(13,3)	4(16,0)	
<b>*Grau de inclinação lateral do tronco</b>				<b>0,299</b>
Normal	6(23,1)	1(6,7)	5(20,0)	
Inclinação leve	14(53,8)	7(46,7)	11(44,0)	
Inclinação moderada	4(15,4)	5(33,3)	9(36,0)	
Inclinação grave	2(7,7)	2(13,3)	0	
<b>*Grau de valgismo ou varismo do MID</b>				<b>0,278</b>
Normal	4(15,4)	4(26,7)	8(32,0)	
Varo leve	4(15,4)	0	5(20,0)	
Valgo leve	12(46,2)	8(53,3)	12(48,0)	
Varo moderado	1(3,8)	0	0	
Valgo moderado	3(11,5)	2(13,3)	0	
Varo grave	1(3,8)	0	0	
Valgo grave	1(3,8)	1(6,7)	0	
<b>*Grau de valgismo ou varismo do MIE</b>				<b>†0,038</b>
Normal	5(19,2)	0	8(32,0)	
Varo leve	11(42,3)	8(53,3)	8(32,0)	
Valgo leve	5(19,2)	3(20,0)	8(32,0)	
Varo moderado	2(7,7)	4(26,7)	0	
Valgo moderado	1(3,8)	0	1(4,0)	
Varo grave	-	-	-	
Valgo grave	2(7,7)	0	0	
<b>*Diferença do comprimento do Msis</b>				<b>0,729</b>
Normal	5(19,2)	2(13,3)	8(32,0)	
Leve	5(19,2)	3(20,0)	6(24,0)	
Moderada	6(23,1)	2(13,3)	4(16,0)	
Grave	10(38,5)	8(53,3)	7(28,0)	
<b>*Grau de alinhamento da tuberosidade da tíbia</b>				<b>0,836</b>
Normal	8(30,8)	5(33,3)	8(32,0)	
Leve	17(65,4)	9(60,0)	13(52,0)	
Moderado	1(3,8)	1(6,7)	2(8,0)	
Grave	0	0	2(8,0)	
<b>*Grau de assimetria de escápulas</b>				<b>0,823</b>
Normal	1(3,8)	0	2(8,0)	
Leve	3(11,5)	2(13,3)	1(4,0)	
Moderada	4(15,4)	2(13,3)	2(8,0)	
Grave	18(69,2)	11(73,3)	20(80,0)	
<b>*Grau de valgismo ou varismo do pé direito</b>				<b>0,214</b>
Normal	0	1(6,7)	4(16,0)	
Varo leve	3(11,5)	5(33,3)	4(16,0)	
Valgo leve	3(11,5)	1(6,7)	3(12,0)	
Varo moderado	7(26,9)	3(20,0)	7(28,0)	
Valgo moderado	0	1(6,7)	2(8,0)	
Varo grave	12(46,2)	3(20,0)	5(20,0)	
Valgo grave	1(3,8)	1(6,7)	0	

(continuação)

Variável	Controle n(%) (n=26)	Estágio inicial n(%) (n=15)	Estágio tardio n(%) (n=25)	p
<b>*Grau de valgismo ou varismo do pé esquerdo</b>				<b>0,630</b>
Normal	2(7,7)	0	1(4,0)	
Varo leve	1(3,8)	1(6,7)	6(24,0)	
Valgo leve	6(23,1)	2(13,3)	2(8,0)	
Varo moderado	8(30,8)	5(33,3)	7(28,0)	
Valgo moderado	1(3,8)	1(6,7)	2(8,0)	
Varo grave	6(23,1)	6(40,0)	6(24,0)	
Valgo grave	2(7,7)	0	1(4,0)	
<b>*Grau de desalinhamento postero-anterior da cabeça em vista lateral direita</b>				<b>†&lt;0,001</b>
Normal	0	0	1(4,0)	
Anteriorização leve	6(23,1)	0	2(8,0)	
Anteriorização moderada	13(50,0)	3(20,0)	2(8,0)	
Anteriorização grave	7(26,9)	12(80,0)	20(80,0)	
<b>*Grau de alinhamento vertical do tronco em vista lateral direita</b>				<b>0,501</b>
Normal	6(23,1)	3(20,0)	3(12,0)	
Hipercifose leve	7(26,9)	1(6,7)	5(20,0)	
Retificação da cifose leve	10(38,5)	6(40,0)	9(36,0)	
Hipercifose moderada	1(3,8)	0	2(8,0)	
Retificação moderada	2(7,7)	5(33,3)	5(20,0)	
Hipercifose grave	0	0	1(4,0)	
<b>*Grau de alinhamento horizontal da pelvis em vista lateral direita</b>				<b>†0,017</b>
Normal	3(11,5)	1(6,7)	1(4,0)	
Retificação lombar leve	1(3,8)	2(13,3)	0	
Hiperlordose leve	6(23,1)	1(6,7)	5(20,0)	
Hiperlordose moderada	9(34,6)	5(33,3)	2(8,0)	
Retificação lombar grave	0	1(6,7)	0	
Hiperlordose grave	7(26,9)	5(33,3)	17(68,0)	
<b>*Grau do ângulo do joelho em vista lateral direita</b>				<b>0,594</b>
Normal	4(15,4)	1(6,7)	3(12,0)	
Flexo de joelho leve	10(38,5)	2(13,3)	9(36,0)	
Recurvatum leve	5(19,2)	6(40,0)	9(36,0)	
Flexo de joelho moderado	3(11,5)	3(20,0)	2(8,0)	
Recurvatum moderado	1(3,8)	1(6,7)	1(4,0)	
Flexo de joelho grave	3(11,5)	1(6,7)	1(4,0)	
Recurvatum grave	0	1(6,7)	0	
<b>*Grau de desalinhamento postero-anterior da cabeça em vista lateral esquerda</b>				<b>0,797</b>
Normal	0	0	1(4,0)	
Anteriorização leve	1(3,8)	2(13,3)	1(4,0)	
Posteriorização leve	1(3,8)	1(6,7)	0	
Anteriorização moderada	5(19,2)	3(20,0)	5(20,0)	
Anteriorização grave	19(73,1)	9(60,0)	18(72,0)	
<b>*Grau de alinhamento vertical do tronco em vista lateral esquerda</b>				<b>0,331</b>
Normal	5(19,2)	4(26,7)	5(20,0)	
Hipercifose leve	5(19,2)	1(6,7)	8(32,0)	
Retificação da cifose leve	11(42,3)	7(46,7)	8(32,0)	
Hipercifose moderada	0	0	1(4,0)	
Retificação da cifose moderada	5(19,2)	3(20,0)	1(4,0)	
Retificação da cifose grave	0	0	2(8,0)	
<b>*Grau de alinhamento horizontal da pelvis em vista lateral</b>				<b>†0,002</b>
Normal	2(7,7)	0	2(8,0)	
Retificação lombar leve	0	3(20,0)	0	

(continuação)

Variável	Controle n(%) (n=26)	Estágio inicial n(%) (n=15)	Estágio tardio n(%) (n=25)	p
Hiperlordose leve	4(15,4)	1(6,7)	5(20,0)	
Retificação lombar moderada	0	1(6,7)	0	
Hiperlordose moderada	12(46,2)	1(6,7)	3(12,0)	
Hiperlordose grave	8(30,8)	9(60,0)	15(60,0)	
<b>*Grau do ângulo do joelho em vista lateral esquerda</b>				<b>0,057</b>
Normal	8(30,8)	1(6,7)	5(20,0)	
Flexo de joelho leve	8(30,8)	2(13,3)	5(20,0)	
Recurvatum leve	6(23,1)	4(26,7)	3(12,0)	
Flexo de joelho moderado	1(3,8)	4(26,7)	5(20,0)	
Recurvatum moderado	3(11,5)	4(26,7)	2(8,0)	
Flexo de joelho grave	0	0	3(12,0)	
Recurvatum grave	0	0	2(8,0)	

\*Teste exato de Fisher; \*\*Qui-quadrado; †Significativo (p&lt;0,05)



## 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os achados desta pesquisa são de suma importância para a população esquizofrênica, pois através deste estudo podemos definir um provável padrão postural nos esquizofrênicos em diferentes fases da doença. O estágio inicial com maiores alterações e uma PR característica que apresenta uma inclinação pélvica com desvio anterior, resultando assim em extensão do quadril e um desvio do segmento torácico posteriormente, resultando em flexão do tórax na coluna lombar alta. Isso causa aumento da lordose lombar baixa e da cifose na região torácica e geralmente uma anteriorização da cabeça. Normalmente apresenta uma assimetria associada no plano frontal e as causas mais comuns são o desuso dos músculos que nos provém suporte, isto por atitude de desleixo, fadiga ou fraqueza muscular (Kisner e Colby, 2005).

Já o estágio tardio com menos alterações e com uma PL característica, onde apresenta um aumento no ângulo lombossacral, um aumento da lordose lombar e um aumento da inclinação pélvica anterior e da flexão do quadril. Esta postura é comumente associada ao aumento da cifose torácica e anteriorização da cabeça, sendo assim passada a se chamar postura cifolordótica e tendo como principais causas a má postura sustentada, gestação, obesidade e músculos abdominais fracos (Kisner e Colby, 2005).

Porém, todas essas alterações não se mantiveram quando foram enquadradas em escala de gravidade (normal, leve, moderado e grave) e também ao ser enquadrados um a um em uma postura característica. Na associação através da regressão linear pode-se observar que a gravidade da doença interfere na PCR, sendo este achado semelhante a de outros autores, demonstrando assim o perfil pró-inflamatório deste transtorno. Outra associação da gravidade da doença foi em relação a um ângulo postural que caracteriza desvio lateral da coluna alta (região escapular) e pode representar uma escoliose, que é ocasionada por fraqueza e encurtamentos musculares, assim a gravidade da doença ocasionando um declínio musculoesquelético destes indivíduos. Ainda na regressão linear foi observado a

associação do FvW a um ângulo postural específico da cabeça e cervical, onde avalia a protusão das mesmas, essa associação nos abre um leque de possibilidades, dentre elas estão alterações na circulação cerebral entre outras.

A dor foi um capítulo a parte, nossos achados demonstram o alto nível de prevalência de dor no estágio tardio da doença, sendo o local mais prevalente a coluna vertebral, já no estágio inicial além de ter menor prevalência, o local também diferiu do estágio tardio, a cefaleia (dor de cabeça) foi a dor mais referida no estágio inicial. Realizamos uma regressão logística com a dor e os ângulos posturais e 5 ângulos apresentaram associação, dois que avaliam a coluna e 3 os membros inferiores, cabe salientar que a dor nos membros inferiores se apresentou em 3 escalas de prevalência no estágio tardio.

A partir daqui podemos definir condutas que auxiliem melhor no tratamento destes indivíduos que sofrem não apenas de problemas mentais, mais também apresentam alterações posturais características deste transtorno, que ocasionam dor e desconforto e agravam ainda mais a sua qualidade de vida. Através deste estudo pode-se buscar novos meios de intervenções com o enfoque nos diferentes estágios da doença, pois como foi visto nos resultados há diferentes alterações em cada estágio da doença.

Apesar do tamanho amostral pequeno nossos resultados foram expressivos, o que acreditamos que com um tamanho amostral maior seriam ainda mais importantes. Planejamos em estudo futuros um maior tamanho da amostra, com seguimento ao longo da doença, antes e depois do tratamento com outros marcadores – como as citocinas (IL-6, IL-2, IL-8, etc.).

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilar E, Coronas R, Caixa A. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. *Medicina Clinica (Barc)*. 2012;139(12):542–546.

Alencar A., Fonseca R. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista Psiquiatria Clínica* 34, supl 2; 198-203, 2007.

Barbosa F, Cunha R, Barbosa L. Doença de von Willebrand e Anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 315 Vol. 57, No 3, Maio-Junho, 2007.

Briccot B. Posturologia. São Paulo: Ícone, 2004.

Cipriano J. Testes Ortopédicos e Neurológicos. São Paulo: Manoel, 2005.

Clark S, Rose DJ, Fujimoto K. Generalizability of the limits of stability test in the evaluation of dynamic balance among older adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78: 1078-84.

Ferreira EAG, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP. Postural Assessment Software (PAS/SAPO): Validation and Reliability. *Clinics* 2010;65(7):675-81.

Hope S, et. al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disorders*, Volume 11, Issue 7, pages 726–734, November 2009.

Kane JM. An evidence-based strategy for remission in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69:25-30.

Kendall FP, McCreary KE, Provenca PG. Músculos: provas e funções. São Paulo: Manole; 1995.

Kim DJ, Kent JS, Bolbecker AR, Sporns O, et al. Disrupted modular architecture of cerebellum in Schizophrenia: A graph theoretic analysis. *Schizophrenia Bulletin Advance Access* published April 29, 2014.

Kisner C, Colby LAA. Exercícios terapêuticos. São Paulo: Manole; 2005.

Laruelle M, Abi-Dargham A, Van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(17):9235-40.

Lunes DH, Monte-Raso V, Santos CBA et al. A influência postural do salto alto em mulheres adultas: análise por biofotogrametria computadorizada. *Revista Brasileira de Fisioterapia* Setembro 2008.

Maes M, Bosmans E, Kenis G, Jong RD, Smith RS, Meltzer HY. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, Volume 26, Issues 2-3, Pages 221–225, August 29, 1997.

Meyer, J. et al. Inflammatory Markers in Schizophrenia: Comparing Antipsychotic Effects in Phase 1 of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study. *Society of Biological Psychiatry*, junho 2009; 66:1013–1022.

Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biological Psychiatry*, Volume 70, Issue 7, Pages 663–671, October 1, 2011.

Mondelli V, et. al. Stress and inflammation reduce BDNF expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry*. Dec 2011; 72(12): 1677–1684.

Müller N, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, November 1997, Volume 247, Issue 6, pp 308-313.

Müller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz M. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*,

December 1999, Volume 249, Issue 4 Supplement, pp S62-S68.

Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz M. The Immune System and Schizophrenia: An Integrative View. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 917, Issue 1, Article first published online: 25 JAN 2006.

Neto Rosa N e Carvalho J. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. *Revista Brasileira Reumatologia* 2009;49(4):413-30.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007.

Pedrini M, Massuda R, Fries GR, et al. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *Journal of Psychiatric Research* Volume 46, Issue 6, June 2012, Pages 819–824.

Pollmächer T, Schuld A, Kraus T, Haack M, Hinze-Selch D. On the clinical relevance of clozapine-triggered release of cytokines and soluble cytokine-receptors. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2001; 69(SH2): 65-74.

Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Kraus T, Hinze-Selch D. Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks. *Journal of Psychiatric Research*, Volume 34, Issue 6, December 2000, Pages 369–382.

Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biological Psychiatry*, Volume 63, Issue 8, 15 April 2008, Pages 801–808.

Santos A. *Diagnóstico Clínico Postural*. São Paulo – SP, Summus editorial, 2001.

Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P. Possible implications of the dopamine D<sub>3</sub> receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Research Reviews*, Volume 31, Issues 2–3, March 2000, Pages 277–287.

Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R, Blanca-Tamayo M. C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *European Psychiatry* 28 (2013) 161–167.

Souza JA, Pasinato F, Basso D, Corrêa ECR, Silva AMT. Biofotogrametria Confiabilidade das medidas do protocolo do software para avaliação postural (SAPO). *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011;13(4):299-305.

Suvisaaria J, et. al. Inflammation in psychotic disorders: A population-based study. *Psychiatry Research*, Volume 189, Issue 2, 30 September 2011, Pages 305–311.

Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 142 (2012) 183–187.

Tanaka KF, Shintani F, Fujii Y, Yagi G, Asai M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Research*, Volume 96, Issue 1, 25 September 2000, Pages 75–80.

Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch Ch, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* August 1996, Volume 246, Issue 5, pp 279-284

Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nordestgaard BG. Elevated C-Reactive Protein Associated With Late- and Very-Late-Onset Schizophrenia in the General Population: A Prospective Study. *Schizophrenia Bulletin* Advance Access published August 31, 2013.

Woodard ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Desconectividade tálamo-cortical na esquizofrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169:1092-1099.

**9. ANEXOS****Anexo A**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA  
PROJETO DE PESQUISA

**TÍTULO:**

Avaliação da associação entre prejuízo de postura e da capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos com marcadores de resposta inflamatória.

Alunas: Viviane Batista Cristiano  
Michele Fonseca Vieira

**ORIENTADOR:**

Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu

## 1. Identificação

1 Título do Projeto: Avaliação da associação entre prejuízo de postura e da capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos com marcadores de resposta inflamatória.

1.1 Identificação das Pesquisadoras: Ft. Viviane Batista Cristiano e Ft. Michele Fonseca Vieira

1.2 – Orientador: Dr. Paulo Belmonte de Abreu

1.3- Colaboradores: Dr. Maria Inês Lobato, Dr. Clarissa Gama

1.4- Local de Origem: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

1.5- Local de Realização: Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## 2. Introdução

A esquizofrenia é um transtorno que envolve diferentes áreas do funcionamento do indivíduo (cognição, sensopercepção, vontade, ânimo, iniciativa, atividade) e estima-se que 1% da população mundial é esquizofrênica<sup>1</sup>, sendo assim um dos transtornos psiquiátricos mais desafiadores e complexos que afligem a humanidade, pois leva a um sofrimento pessoal, além de prejuízos físicos associados, mas apesar desta gama de alterações presentes no indivíduo esquizofrênico seu tratamento está focado na sintomatologia psíquica e acaba negligenciando sintomas motores existentes<sup>2,3</sup>. Por isso a importância deste estudo, pois a partir de uma avaliação da capacidade funcional motora e da própria postura poderemos delinear um perfil físico e motor destes pacientes, e a partir daí então quem sabe propor novas terapias complementares para auxiliar no tratamento da esquizofrenia, com um enfoque de equipe interdisciplinar, pois quem cuida do corpo automaticamente cuida da mente e vice-versa.

Assim este estudo original tem por objetivo central avaliar a postura e a capacidade funcional motora e aeróbia de pacientes esquizofrênicos, com resposta inflamatória (fator de Von Willebrand e proteína C reativa).

*"Equilíbrio perfeito entre corpo e mente é aquela qualidade do homem civilizado, que não somente dá a ele uma superioridade sobre o reino selvagem e*



*animal, mas também provê ao mesmo todos os poderes físicos e mentais que são indispensáveis para atingir o objetivo da humanidade – Saúde e felicidade".* Joseph Pilates, 1934.

## 2.1- Revisão da Literatura

### 2.1.1- Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental, de origem multifatorial onde os fatores genéticos e ambientais parecem estar associados a um aumento no risco de desenvolver a doença<sup>1,2</sup>. Surgindo na fase mais tardia da adolescência ou no início da idade adulta, sua prevalência ao longo da vida é de aproximadamente 1 caso a cada 100 pessoas (1%) na população geral, as taxas médias para homens e mulheres são aproximadamente similares, mas a idade média de início é cerca de 5 anos maior para as mulheres do que para os homens<sup>1,2,3</sup>.

O surgimento pode ser de forma abrupta, o quadro mais frequente se inicia de maneira insidiosa. Sintomas podrômicos pouco específicos, incluindo perda de energia, iniciativa e interesses, humor depressivo, isolamento, comportamento inadequado, negligência com a aparência pessoal e higiene, podem surgir e permanecer por algumas semanas ou até meses antes do aparecimento de sintomas mais característicos da doença. Os quais podem ser divididos em sintomas positivos e negativos, os sintomas positivos são de maneira abrangente, incluem delírios e ideação delirante, alucinações, distúrbios das associações, sintomas catatônicos, agitação, vivências de influência externa e desconfiança. Já os sintomas negativos referem-se ao estreitamento e à redução das expressões emocionais, com diminuição da produtividade do pensamento e da fala, retraimento social e diminuição dos comportamentos direcionados a metas<sup>2, 4, 5, 6</sup>.

Os critérios diagnósticos atualmente utilizados para classificação da esquizofrenia (DSM-IV e CID-10) a definem como uma categoria distinta. O diagnóstico de esquizofrenia depende da exclusão de doença cerebral orgânica e da ocorrência de um conjunto de sintomas característicos, que devem estar presentes durante a maior parte do tempo no último mês ou por um período

menor se o quadro foi tratado com sucesso, de acordo com a CID-10, ou por pelo menos 6 meses, segundo os critérios do DSM-IV<sup>2,3</sup>.

### 2.1.2- Tratamento Convencional

Não existe tratamento etiológico, e sim sintomático, envolvendo uma complexa gama de medicamentos que possuem ação limitada (tamanho de efeito variando de 0,2 a 0,5), e efeitos adversos significativos (distonias, tremores, sonolência e ganho de peso). O tratamento da esquizofrenia visa o controle dos sintomas e a reintegração do paciente requerendo duas abordagens: medicamentosa e psicossocial. Os antipsicóticos são eficazes no alívio dos sintomas da esquizofrenia em 70% dos casos, representando o principal tratamento para pacientes com esquizofrenia. A descoberta dos antipsicóticos de primeira geração (APG), na década de 1950, trouxe grande benefício para pacientes com esquizofrenia, na medida em que tais medicamentos mostraram eficácia no combate aos sintomas psicóticos e, como consequência, possibilidade de tratamento em regime ambulatorial e redução da permanência hospitalar, bem como do número de internações<sup>7,8,9,10</sup>.

Antipsicóticos típicos inibem fortemente os receptores D2 da Dopamina das vias dopaminérgicas ligadas ao sistema límbico do cérebro, e o seu sucesso constitui uma forte evidência da importância das alterações bioquímicas na patogenia da doença conhecida como hipótese, por exemplo haloperidol e a clorpromazina. Antipsicóticos atípicos ou de segunda geração são geralmente preferidos para o tratamento inicial, tendo o mecanismo do antagonismo da serotonina e dopamina, fazendo o bloqueio aos receptores 5HT2 (serotoninérgicos), por exemplo, clozapina e risperidona, sendo mais eficazes que os antipsicóticos típicos quanto à redução da psicopatologia ou quanto à redução do número de recaídas e consequentes re-hospitalizações, embora haja a maior probabilidade de induzir o ganho de peso e doenças relacionadas à obesidade estes antipsicóticos ainda produzem menor efeito colateral<sup>7,8,9,10</sup>.

Infelizmente poucos são os estudos sobre a utilização de terapias complementares como o exercício físico, acupuntura, etc para a esquizofrenia, mas os estudos existentes trazem bons resultados, claro que ainda faltam

maiores comprovações, mas já podemos pensar em tratamento conjunto de terapias medicamentosas e complementares<sup>11,12,13</sup>.

### 2.1.3-Postura

A postura está intimamente relacionada ao tônus muscular, principalmente da musculatura antigravitária, que por sua vez apresenta influências emocionais, físicas e psíquicas, por isso, quando se têm alguma alteração no sistema nervoso central ou periférico, a postura acaba sofrendo alterações<sup>14</sup>, no caso específico da esquizofrenia além da alteração no sistema nervoso temos os efeitos colaterais da medicação, por isso, a importância de se avaliar a postura destes indivíduos<sup>2</sup>.

Já quando temos uma alteração/desvio da postura em longo prazo temos problemas articulares, ligamentares e musculares, com conseqüente inflamação e dor crônica<sup>14, 15</sup>.

A avaliação da postura é um método utilizado na fisioterapia para estudar o alinhamento das partes do corpo. A partir dela, é montado o tratamento que tem por objetivo levar o paciente ao nível mais próximo possível do padrão de referência considerado como ideal<sup>14, 15</sup>.

### 2.1.4- Capacidade Funcional motora

O comprometimento funcional decorrente da evolução da esquizofrenia representa um imenso desafio para o paciente, seus familiares e cuidadores. A esquizofrenia é tida como um transtorno caracterizado por promover grave deterioração funcional em várias esferas da vida e tem mobilizado inúmeros recursos com a meta de minimizar esses danos<sup>16</sup>.

Os conceitos de funcionamento e qualidade de vida possuem algumas áreas de avaliação sobrepostas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu qualidade de vida como a percepção do indivíduo a respeito de sua posição na vida, dentro do contexto, da cultura e do sistema de valores no qual ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. É um conceito de caráter multidimensional e abrangente, que incorpora, de uma forma

complexa, domínios como a saúde física, o estado psicológico, o nível de independência, os relacionamentos sociais, as crenças pessoais (espirituais e religiosas) e relações desses domínios com características ambientais<sup>5, 6</sup>.

Um efeito colateral muito importante ocasionado pela medicação é o aumento de peso, por esse motivo é de suma importância à avaliação da capacidade aeróbica destes indivíduos, pois ela influenciará e muito na capacidade funcional geral, além disto à própria doença leva a uma perda de vontade em realizar atividades físicas, sociais e familiares, o que conseqüentemente poderá levar a ganho de peso e diminuição da capacidade aeróbica<sup>16</sup>.

#### 2.1.5- Proteína C reativa

A Proteína C Reativa (PCR) é um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas. É produzida pelo fígado a fim de combater a invasão de antígenos em um processo inflamatório agudo. Sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas por células inflamatórias, principalmente a IL-6. Elevação dos níveis de PCR pode ser encontrada em diversas situações clínicas, como, por exemplo, em doenças reumáticas e cardiovasculares, infecções e neoplasias<sup>17,18</sup>.

#### 2.1.6- Fator de Von Willebrand

É uma glicoproteína multimérica que possui papel fundamental na hemostasia primária formando pontes entre glicoproteínas plaquetárias e estruturas do endotélio vascular, sendo o único fator da coagulação que não é produzido pelo fígado. Uma proteína plasmática de alto peso molecular, produzida por células endoteliais e megacariócitos que é parte do complexo fator VIII/fator von Willebrand. A disfunção endotelial com a inflamação persistente parece ter um papel importante na iniciação e na propagação da arteriosclerose envolvendo moléculas de adesão, citocinas, enzimas proteolíticas, com conseqüente destruição e também com desestabilização de placas arterioscleróticas, estimulando fatores de coagulação como o FVW<sup>4, 19</sup>.

### 3. Objetivos

3.1- Geral – Avaliar a relação entre postura e capacidade funcional motora com marcadores de resposta inflamatória em pacientes esquizofrênicos.

3.2- Específicos:

- Comparar os resultados da avaliação postural com os resultados de dois marcadores de resposta inflamatória (proteína C reativa e fator de Von Willebrand);

- Verificar se indivíduos com alteração de amplitude de movimento e força apresentam maior prevalência ou não de desvios posturais;

- Verificar se medicamentos de maior potência antipsicótica (clozapina) apresentam maior potência antiinflamatória.

## 4. Casuística e Métodos

### 4.1- Delineamento do estudo

Estudo transversal.

### 4.2- População

Pacientes com diagnóstico clínico (CID-10)<sup>1</sup> de Esquizofrenia, em tratamento no ambulatório no HCPA, onde serão recrutados para a avaliação ao comparecerem a consulta ambulatorial de rotina. Também deverão estar em uso de medicamentos, pois após a inclusão à pesquisa segundo os critérios serão divididos em dois grupos de tratamento (clozapina e outros antipsicóticos), pois queremos testar a hipótese de que drogas com maior potência antipsicótica também possuem maior potência antiinflamatória e menor efeito sobre prejuízo funcional motor, ou seja, este estudo não tem caráter de intervenção farmacológica.

### 4.3- Local de realização do estudo:

3.3.1- Ambulatório de psiquiatria do hospital das Clínicas de Porto Alegre.

### 4.4- Amostra e amostragem

#### 4.4.1- Critérios de Inclusão:

- Diagnóstico de Esquizofrenia (CID-10)<sup>1</sup>;
- Idade de 18 a 60 anos;
- Em tratamento medicamentoso.

#### 4.4.3. Critérios de Exclusão para ambos grupos

- História atual de abuso de álcool ou outras drogas;
- História de traumatismo crânio-encefálico com amnésia pós-traumática;
- História atual de outras doenças sistêmicas ou neurológicas, ou de uso de medicamentos capazes de induzir manifestações psicopatológicas;
- Risco de suicídio no momento do estudo;
- Gestantes ou lactentes;
- Não concordar em participar do estudo;
- Doenças auto-imunes;

- Utilizando medicamento esteróide antiinflamatório.

#### 4.5- Cálculo do tamanho da amostra

Estima-se no mínimo 63 pacientes em cada grupo: grupo 1 pacientes em uso de antipsicóticos de primeira geração e grupo 2 pacientes em uso de clozapina, num total de 126 pacientes (cálculo realizado no programa WinPepi com a avaliação de 5 co-variáveis) .

#### 4.6- Variáveis em estudo (em anexo):

4.6.1- Postura – Biofotogrametria computadorizada (anexo 2): É um método que consiste em aplicações da fotogrametria à curta distância, geralmente para extrair medidas das formas e dimensões do corpo humano, é utilizado em avaliações posturais devido às vantagens e efetividade de sua aplicação clínica. Dentre as vantagens temos o baixo custo no sistema de imagem e fotointerpretação, a alta precisão e reprodutibilidade dos resultados, bem como a ausência de contato com o paciente e o uso de luz visível, o que evita a exposição à radiação.

4.6.2- Amplitude de movimento – Goniometria (anexo 3) é uma técnica de avaliação usada para determinar a ADM (amplitude de movimento), a amplitude, ou quantidade, de movimento que uma articulação consegue realizar constitui uma função da morfologia da articulação, da cápsula e dos ligamentos, assim como dos músculos ou tendões que cruzam essa articulação. Através de um goniômetro se obtém essa amplitude por meio de graus, no presente estudo será realizada a goniometria de grandes articulações (quadril, joelhos, ombros e cotovelos).

4.6.3- Capacidade aeróbica: através do teste de caminhada de 6 minutos (anexo 4) – É um exame submáximo realizado em um corredor plano com extensão entre 20 e 30 metros, solicita-se que o indivíduo caminhe durante seis minutos, em ritmo próprio, com o objetivo de cobrir a maior distância possível, dentro do tempo proposto. Antes e imediatamente depois da conclusão do teste 0' e 6' , são aferidas a frequência cardíaca, a pressão arterial, a oximetria e a intensidade do cansaço, esta última por meio de um questionário padronizado – a escala de Borg, no 3' é verificado a oximetria e frequência cardíaca. A distância total percorrida determina o índice de desempenho físico, em comparação com um

padrão de normalidade adequado para cada indivíduo, de acordo com variáveis antropométricas.

#### 4.6.4- Marcadores de resposta inflamatória: PCReativa e FvW

Muitos dos estudos de fatores inflamatórios em transtornos mentais são pequenos, e foram realizados em amostras selecionadas. Além disso, o número de fatores imunológicos investigados é muitas vezes limitada, tornando difícil tirar conclusões sobre os mecanismos imunes envolvidos. Selecionamos um marcador geral de ativação imune PCReativa sendo uma proteína de fase aguda e o fator de Von Willebrand um marcador de ativação celular endotelial.

#### 4.7- Coleta das amostras e análise bioquímica:

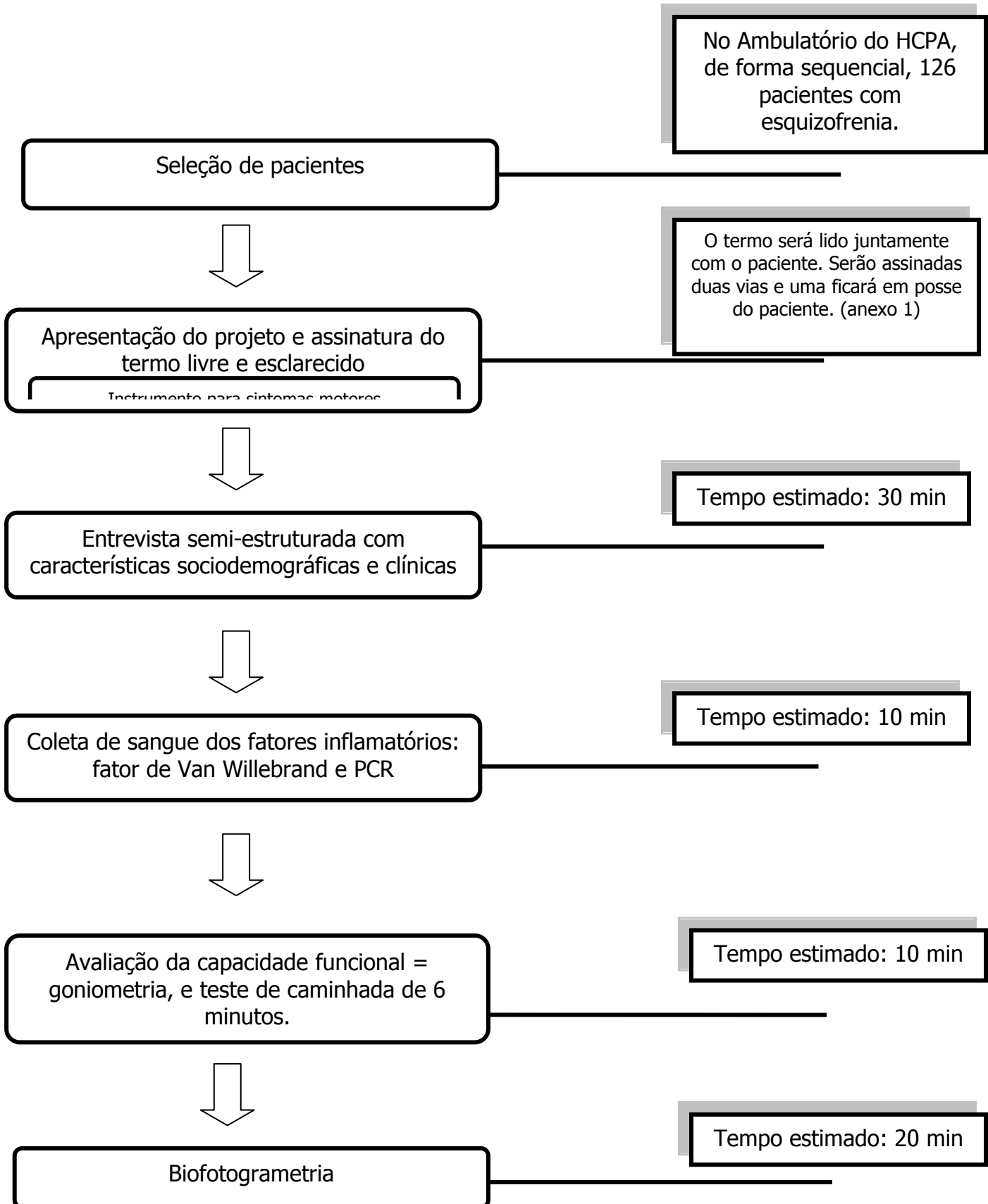
As amostras serão colhidas após o devido consentimento do paciente por um técnico especializado em coleta de sangue. Serão coletados 5 ml de sangue total em tubos de ensaios, devidamente etiquetados com as etiquetas com código de barra, para a PCR será utilizado soro coletado em tubos com gel separador, enquanto que para o FvW as amostras deverão ser coletadas em tubos contendo citrato.

As dosagens plasmáticas da proteína C reativa e do fator de von Willebrand serão feitas pelo Serviço de Patologia Clínica do HCPA, seguindo a técnica padrão.



4.8- Logística

4.8.1- Fluxograma da Seleção de pacientes e dos Procedimentos a que serão submetidos:



#### 4.8.2- Codificação dos dados

4.8.3- Digitação dos dados: Será realizada dentro de um banco de dados do programa SPSS.

4.8.4- Apresentação dos resultados e divulgação: Os resultados serão apresentados como projeto de pesquisa junto ao Grupo de Pesquisa (GPPG) do HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serão publicados em revistas nacionais ou internacionais reconhecidas no meio científico e de grande circulação, independente dos resultados encontrados confirmarem ou não as hipóteses dos autores.

#### 4.8.5- Pessoal envolvido

Autoras principais: Viviane Batista Cristiano e Michele Fonseca Vieira

Orientador: Paulo Belmonte de Abreu

Colaboradores: Maria Inês Lobato, Clarissa Gama

#### 4.9- Processamento dos dados

##### 4.9.1- Codificação das variáveis

4.9.2 - Digitação - utilizar-se-á o banco de dados do SPSS.

4.9.3- Limpeza de dados - atentar-se-á para erros de amplitude e erros de consistência; tentar corrigir os erros identificados.

##### 4.9.4 - Edição dos dados

#### 4.10- Análise dos dados

A análise estatística será realizada inicialmente pelo cálculo das frequências e distribuições de cada variável em cada grupo para posterior comparação.

Serão utilizados testes paramétricos (como o teste "t" de student, correlação linear), quando se tratarem de variáveis com distribuição normal. Testes não-paramétricos (como Mann-Whitney e correlação de Spearman) poderão ser utilizados para variáveis sem distribuição normal.

Além disso, será efetuado estudo multivariado de ajuste do efeito de clozapina sobre a associação entre prejuízo funcional e marcadores inflamatórios, para testar a hipótese de que drogas com maior potência antipsicótica também possuem maior potência antiinflamatória e menor efeito sobre prejuízo funcional motor.

Para tal será utilizado um computador Pentium Dual-Core, onde os dados serão analisados de acordo com o programa SPSS.

#### 4.11- Considerações éticas

A participação no estudo será somente mediante autorização dos entrevistados, através de um termo de consentimento em que é garantida plena liberdade para interromper a participação quando o desejar, sem implicar em perdas ou prejuízos no atendimento prestado aos pacientes nos serviços. Nesse documento estão explicados os objetivos, as justificativas e os riscos e desconfortos desta pesquisa (anexo 1).

Todas as informações e dados colhidos serão mantidos sigilosos e serão usados apenas para este estudo.

Uma vez que utilizar-se-á procedimentos habituais na colheita de sangue (punção venosa), e a aplicação de testes físicos e avaliação da postura que não manipularão a conduta dos participantes, e que vários estudos têm sido realizados no nosso meio com risco semelhante utilizando esses instrumentos, o Conselho Nacional de Saúde poderia classificar este estudo na categoria com risco mínimo.

Ainda assim os autores se responsabilizam por dar atendimento sem ônus para o paciente que se sentir diretamente prejudicado pela pesquisa e que comprovar tal prejuízo, respeitando e acatando as normas e regulamentações da Declaração de Helsinque e da resolução 196/96 do CNS do Ministério da Saúde.



## 6 - Orçamento

<b>Pesquisador Responsável</b>	<b>Paulo Silva Belmonte de Abreu</b>				
<b>Classificação do Estudo</b>	<b>Pesquisa em Seres Humanos</b>				
<b>Financiado por:</b>	<b>FIPE//Pesquisador//</b>				
<b>N (Número de Sujeitos de Pesquisa)</b>	<b>126</b>				
<b>Exames Clínicos - Sangue</b>					
<b>Exames</b>		<b>Financiador</b>	<b>Quantidade</b>	<b>V.U</b>	<b>Valor Total</b>
Determinação Quantitativa de Proteína C Reativa	0	FIPE	126	R\$ 9,25	R\$ 1.165,50
Determinação Quantitativa do fator de Von Willebrand	0	FIPE	126	R\$ 9,25	R\$ 1.165,50
Coleta de Sangue (Exames Séricos)	0	FIPE	126	R\$ 5,00	R\$ 630,00
<b>SUBTOTAL (Exames)</b>					<b>R\$ 2.961,00</b>
<b>Consultas</b>					
<b>Consultas</b>		<b>Financiador</b>	<b>Quantidade</b>	<b>V.U</b>	<b>Valor Total</b>
Sala para consultas no prédio de pesquisa	0	FIPE	126	R\$ 7,55	R\$ 951,30
<b>SUBTOTAL (consultas)</b>					<b>R\$ 951,30</b>
<b>Materiais de escritório</b>					
<b>Materiais de escritório</b>		<b>Financiador</b>	<b>Quantidade</b>	<b>V.U</b>	<b>Valor Total</b>
Papel Ofício (Tam. A4)Caixas 5000 folhas	0	FIPE	2	R\$ 100,00	R\$ 200,00
Envelopes pardos (Tam. Ofício A4)	0	FIPE	50	R\$ 0,25	R\$ 12,50
Pasta-Arquivo (A a Z)	0	FIPE	10	R\$ 4,00	R\$ 40,00
Fotocópias	0	FIPE	3.500	R\$ 0,15	R\$ 525,00
Pastas (pranchetas)	0	FIPE	5	R\$ 2,00	R\$ 10,00
<b>SUBTOTAL (Materiais de escritório)</b>					<b>R\$ 787,50</b>
Total do projeto: R\$4.699,80					
<b>FIPE</b>					<b>R\$ 4.699,80</b>

7 - Bibliografia
------------------

1. Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007.
2. Alencar A., Affonseca R. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista Psiquiatria Clínica* 34, supl 2; 198-203, 2007;
3. Muller Norbert, Schwarz Markus. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev.* Agosto 2010; 6(3): 213–220;
4. Hope et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and Von Willebrand factor. *Bipolar Disorders* Novembro 2009: 726–734;
5. Galuppi A. et al. Schizophrenia and quality of life: how important are symptoms and functioning? *International Journal of Mental Health Systems* 2010;
6. Cruz B., Salgado J., Rocha F. Associações entre déficits cognitivos e qualidade de vida na esquizofrenia. *Revista de psiquiatria Clínica* 2010; 37(5): 233-9;
7. Nyhuis Allen, Faries, Haya Ascher-Svanum, Stauffer Virginia, Kinon Bruce. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2010, 10:75;
8. Falkai P. et al. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia. Parte 2: tratamento de longo prazo. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2006;
9. Melnik T., Soares B., Puga M., Atallah A. Eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona, aripiprazol, paliperidona) em comparação com um placebo ou medicamentos antipsicóticos típicos no tratamento da esquizofrenia refratária: overview de revisão sistemática. *São Paulo Med. J.* vol.128 no.3 São Paulo Maio 2010;
10. Durão A. M. S., Souza M. C. B. M., Miasso A. I. Cotidiano de portadores de esquizofrenia após uso de clozapina e acompanhamento grupal. *Rev Esc Enferm USP* 2007; 41(2):251-7;

11. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*. 2005;18(2):189-93;
12. Vectore C. Psicologia e Acupuntura: Primeiras Aproximações. *Psicologia ciência e profissão*, 2005, 25 (2), 266-285;
13. Rathbone J, Xia J. Acupuntura para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
14. Santos A. *Diagnóstico Clínico Postural*. São Paulo – SP, Summus editorial, 2001.
15. Lunes DH, Monte-Raso V, Santos CBA et al. A influência postural do salto alto em mulheres adultas: análise por biofotogrametria computadorizada. *Revista Brasileira de Fisioterapia* Setembro 2008;
16. Canonici A.P., Tanaka K., Ferreira F., Stella F., Gobbi S. Análise comparativa da capacidade funcional de idosos esquizofrênicos institucionalizados. *Revista Movimenta*; Vol 1, N 1 2008;
17. Meyer J. et al. Inflammatory Markers in Schizophrenia: Comparing Antipsychotic Effects in Phase 1 of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study. *Society of Biological Psychiatry*, junho 2009; 66:1013–1022;
18. Neto Rosa N. e Carvalho J. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. *Revista Brasileira Reumatologia* 2009;49(4):413-30;
19. Barbosa F., Cunha R., Barbosa L. Doença de von Willebrand e Anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 315 Vol. 57, No 3, Maio-Junho, 2007;

## **Termo de Consentimento Livre e esclarecido (Anexo 1 do projeto)**

Esta é uma pesquisa para identificar o perfil físico e postural de pacientes esquizofrênicos que fazem uso de diferentes medicamentos, de autoria da Ft. Viviane Batista Cristiano, Ft. Michele Fonseca Vieira e do Dr. Paulo Belmonte de Abreu, com a participação das Dr<sup>as</sup> Maria Inês Lobato e Clarissa Gama.

Nesta pesquisa você passará por entrevistas de aproximadamente 30 minutos, onde você deverá responder a questionários sobre características sócio-demográficas e condições clínicas da sua doença. Será também realizada uma avaliação física (teste de caminhada de 6 minutos e mediação de força de preensão das mãos através de um aparelho - o dinamômetro) e graduação da postura (através da marcação de pontos anatômicos do corpo com bolinhas de isopor, onde após a marcação serão retiradas fotos que posteriormente serão avaliadas em um programa de computador, verificando assim a postura do indivíduo fotografado), além de um exame de sangue.

O estudo tem por objetivo avaliar a sua postura, a sua capacidade funcional motora, além de substâncias encontradas no sangue que caracterizam uma inflamação (marcadores de resposta inflamatória).

Justifica-se sua realização para entendermos melhor essas características e pelas facilidades que isso pode gerar no planejamento de seu tratamento e de outras pessoas que sofrem desta doença, tanto do ponto de vista medicamentoso, como pessoal e social, além de ajudar no acompanhamento de sua evolução clínica.

Sua participação consiste em responder aos questionários, realizar a coleta de sangue venoso e os testes físicos (teste de caminhada de 6 minutos, medição de força e marcação de pontos anatômicos para fotografar – avaliação da postura). Não há riscos à saúde física ou mental em responder os questionários. Já a realização dos testes provê riscos mínimos, principalmente a graduação da força e marcação dos pontos anatômicos, em relação ao teste de caminhada como você deverá caminhar no maior ritmo possível durante 6 minutos você poderá se sentir cansado, o que após alguns minutos de repouso cessa. Sendo que a qualquer momento durante o teste poderá interrompê-lo, além de que você estará sendo monitorado a todo o momento pelos pesquisadores que acompanharão os testes. A identificação dos questionários com o nome do paciente e o endereço visa, caso



necessário, verificar ou complementar informações para a pesquisa. A coleta de sangue pode causar algum desconforto no momento da picada da agulha. O local será devidamente coberto com um curativo. O sangue retirado será congelado e depois será realizada a análise biológica.

Fica desde já comunicado o caráter confidencial destas informações e/ou imagens, ou seja, seu nome ou fotos não serão divulgados em momento algum. Todas as informações (questionários, testes físicos (incluindo as fotos) e teste de sangue) serão utilizadas apenas para este estudo.

Este documento é parte integrante do projeto "Avaliação da associação entre prejuízo de postura e da capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos com marcadores de resposta inflamatória". Você o estará assinando em duas vias, a qual uma via ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Eu,

\_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento.

O profissional \_\_\_\_\_, certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado que caso existam danos à minha pessoa ou saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei facilitado meu acesso a tratamento médico adequado.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do investigador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável

\_\_\_\_\_  
Local e data

Endereço do Pesquisador: Dr. Paulo Belmonte de Abreu  
Pesquisa  
HCPA - Ramiro Barcelos nº 2400 - 4º andar – Psiquiatria  
90035-003 - Porto Alegre – RS Fone: (51) 3316-5588

Endereço do Comitê de Ética em  
Pesquisa  
Rua Ramiro Barcelos, 2350/ sala 2227 –  
Porto Alegre – RS Tel/Fax: 51 3359-7640



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

**COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 110083

**Data da Versão do Projeto:** 21/09/2011

**Data da Versão do TCLE:** 24/06/2011

**Pesquisadores:**

MARIA INES RODRIGUES LOBATO

VIVIANE BATISTA CRISTIANO

MICHELE FONSECA VIEIRA

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

**Título:** Avaliação da associação entre prejuízo de postura e capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos com marcadores de resposta inflamatória.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 09 de novembro de 2011.

  
Profª Nadine Clausell  
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA