

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação da capacidade funcional motora em pacientes
esquizofrênicos**

Michele Fonseca Vieira Szortyka

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre, Outubro de 2014

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Avaliação da capacidade funcional motora em pacientes
esquizofrênicos**

Michele Fonseca Vieira Szortyka

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre, Brasil.
2014

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Fonseca Vieira Szortyka, Michele
Avaliação da capacidade funcional motora em
pacientes esquizofrênicos / Michele Fonseca Vieira
Szortyka. -- 2014.
83 f.

Orientador: Paulo Silva 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. Esquizofrenia. 2. Capacidade funcional motora.
3. Marcadores inflamatórios. I. Silva Belmonte de
Abreu, Paulo, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Catia Fonseca, que sempre se dedicou a minha formação tanto
profissional quanto pessoal.

Ao meu marido, Eduardo Szortyka, que esteve comigo durante toda essa trajetória, me
apoiando e me dedicando todo seu amor.

MENSAGEM

"A mente que se abre a uma nova ideia nunca mais volta ao seu tamanho original."

(Albert Einstein)

AGRADECIMENTOS

Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si,
levam um pouco de nós.

Em especial,

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, pela oportunidade, confiança e pelos ensinamentos.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, aos professores e colegas do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, pelas experiências e amizades formadas.

Ao CNPq e CAPES pela bolsa de pesquisa fornecida, e ao FIPE-HCPA pelo apoio financeiro que permitiu a execução do estudo.

Ao Centro de pesquisa Clínica do HCPA, aos funcionários e aos enfermeiros pelo convívio.

À Prof. Dr. Keila Maria Mendes Ceresér, pelos ensinamentos e pela ajuda prestada.

À minha colega e amiga Viviane Batista Cristiano, que esteve comigo durante toda essa trajetória e juntas idealizamos esse estudo.

À Prof. Dr. Adriana Maisonnave Raffone, pela oportunidade na prática docente, compartilhando seu conhecimento.

Aos pacientes, que me proporcionaram essa experiência única pela qual me encantei e me aproximei da psiquiatria.

E finalmente, à minha família e amigos pelo carinho, incentivo e paciência, trazendo alegrias para minha vida e contribuindo nos momentos de distração. Agradeço a todos.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	07
Resumo	08
Abstract	10
1. APRESENTAÇÃO	12
2. INTRODUÇÃO	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 Esquizofrenia	14
3.2 Capacidade Funcional	18
3.3 Marcadores Inflamatórios	19
3.4 Proteína C reativa	20
3.5 Fator de Von Willebrand	21
3.6 Teste de Caminhada de 6 minutos	21
4. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	26
5. ARTIGO (versão em Inglês)	27
6. ARTIGO (versão em Português)	43
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
9. ANEXOS	
a. Projeto de Pesquisa	66
b. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa	83

ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	American Thoracic Society
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividade de vida diária
BARS	Brief Adherence Rating Scale
BLS	Suporte Básico de Vida
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DP	Distância Prevista no Teste de Caminhada de 6 Minutos
DSM- II	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Second Edition
DSM- IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fourth Edition
DTC6M	Distância do Teste de Caminhada de 6 Minutos
FC	Frequência Cardíaca
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
FR	Frequência Respiratória
FvW	Fator de Von Willebrand
GPPG	Grupo de Pesquisa em Pós-Graduação do HCPA
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPA	Hipotálamo Pituitária Adrenal
IL-6	Interleucina 6
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PANSS	The Positive and Negative Syndrome Scale
PCR	Proteína C reativa
PRODESQ	Programa de Esquizofrenia e Demência do HCPA
TC6M	Teste de Caminhada de 6 Minutos
5HT2	Serotoninérgico

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno mental grave e debilitante, que afeta o paciente tanto na sua saúde física como na diminuição de sua capacidade funcional, causando um grande comprometimento ao longo da vida. Apesar de ser possível que o prejuízo em motricidade e prejuízo cognitivo possam representar expressão de um mesmo processo inflamatório sistêmico, pouco se sabe sobre a relação entre motricidade e esquizofrenia.

Objetivos: Avaliar a capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos correlacionando com marcadores inflamatórios, gravidade de doença e tratamento medicamentoso.

Métodos: Estudo transversal, por amostra de conveniência, aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram recrutados 40 indivíduos com esquizofrenia estabilizada, em tratamento no ambulatório do HCPA. Foi avaliada a capacidade funcional motora através do Teste de Caminhada de 6 Minutos. 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 21.0).

Resultados: A amostra foi estratificada por anos de doença através do percentil 25, onde apresentou significância no estado civil apresentando uma maior frequência de solteiros e separados em pacientes com o maior tempo de doença ($p=0.022$). As médias das variáveis funcionais e clínicas laborais que comparadas com médias populacionais apresentaram significância foram: frequência cardíaca ($p=0.004$), pressão arterial diastólica e sistólica ($p=0.001$ e $p<0.001$), frequência respiratória ($p<0.001$), Proteína C reativa ($p=0.015$), borg ($p<0.001$) e Tc6m em homens e mulheres ($p<0.001$ e $p=0.024$). No desempenho funcional e dispneia houve uma correlação com a proteína C reativa ($r=-0,369$ e $r= 0,535$).

Conclusão: O presente estudo mostrou a associação entre o prejuízo funcional com marcadores inflamatórios, principalmente com níveis elevados de PCR. Alterações clínicas foram associadas como reações adversas a utilização de antipsicóticos, apesar de não ser possível descartar também mecanismos inflamatórios antecedendo ambas as alterações. O prejuízo na capacidade funcional associado com aumento da PCR sugere um paciente com sinais de deterioração maior. Todos achados deste estudo apresentam uma contribuição para o entendimento do processo psicótico e abrem caminho para novas intervenções terapêuticas.

Palavras Chaves: Esquizofrenia, capacidade funcional e Proteína C reativa

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a severe, debilitating mental disorder that affects both the physical health and the functional capacity of patients, causing great impairment throughout the life course. Although physical and cognitive impairments may represent different expressions of a single systemic inflammatory process, little is known about the relationship between motor function and schizophrenia.

Objective: To evaluate physical functional capacity in patients with schizophrenia and ascertain whether it correlates with markers of inflammation, disease severity, and pharmacotherapy.

Methods: Cross-sectional study using a convenience sampling strategy. Forty patients with stable schizophrenia, undergoing treatment, were recruited from the outpatient psychiatry clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary referral center in Southern Brazil. The 6-minute walk test (6MWT) was used to assess physical functional capacity. The significance level was set at 5% for all variables, and all statistical analyses were carried out in SPSS 21.0. The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee.

Results: The sample was homogeneous and normally distributed. Subjects were stratified by disease duration, which was significantly associated only with marital status ($p=0.022$). Comparison of mean functional and clinical variables to population averages showed significant differences in heart rate ($p=0.004$), diastolic ($p=0.001$) and systolic ($p<0.001$) blood pressure, respiratory rate ($p<0.001$), C-reactive protein levels ($p=0.015$), Borg Scale of Perceived Exertion scores ($p<0.001$), and 6MWT distances in men ($p<0.001$) and women ($p=0.024$).

Conclusion: The present study detected an association between functional impairment and markers of inflammation, especially elevated CRP levels, in patients with schizophrenia. Clinical changes were associated with adverse reactions to

antipsychotics, although underlying inflammatory mechanisms could not be ruled out. The loss of functional capacity associated with increased CRP suggests a patient with signs of deterioration increased. The findings of this study contribute to current understanding of the psychotic process and may pave the way for novel therapeutic interventions.

Keywords: Schizophrenia, functional capacity, C-reactive protein

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Avaliação da capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos do HCPA”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 19 de Setembro 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, uma das doenças psiquiátricas mais debilitantes. As evidências mostram que pessoas com esquizofrenia apresentam uma taxa de mortalidade 2,4 vezes maior após a exclusão de mortes por causas não naturais (Saha et al, 2007). Grande parte da mortalidade é devida à maior frequência de doenças comuns (hipertensão, diabetes, AVC entre outros) apresentando um curso mais grave que a população em geral. Devido às alterações tanto no âmbito intrínseco como extrínseco nesses pacientes, está ocorrendo uma maior preocupação com a doença física (Kerling et al, 2013 e Vancampfort et al, 2012a). Esquizofrênicos apresentam de 1,5 a 2 vezes mais chances de estar acima do peso, risco duas vezes maior de diabetes e hipertensão e uma prevalência cinco vezes maior para a dislipidemia em comparação com a população em geral (De Hert et al, 2009).

O papel dos marcadores inflamatórios na esquizofrenia tem tido uma intensa atenção nas últimas duas décadas, sendo gerada uma série de hipóteses para o aumento de citocinas pró-inflamatórias, associado com o mecanismo fisiopatológico da doença (Manu et al, 2014). A Proteína C reativa e o Fator de Von Willenbrand estão entre os marcadores inflamatórios mais estudados, havendo estudos que mostram níveis aumentados destes marcadores no plasma como um preditor de transtornos mentais graves como a esquizofrenia (Andersen et al, 2013).

Apesar de um aumento do risco global de doença em geral nessa população, pacientes com esquizofrenia têm um acesso limitado a cuidados de saúde em geral, com menos oportunidade para prevenção e tratamento do que seria esperado em uma população não-psiquiátrica (Vancampfort et al, 2013). Há um número limitado de tratamentos físicos para os pacientes psiquiátricos, tanto a prática da atividade física, quanto o aumento da capacidade funcional motora na atuação primária ou secundária são de extrema importância nesta população (Vancampfort et al, 2010).

Para avaliarmos o desempenho e comprometimento funcional é necessário uma medida ou um teste para quantificarmos e avaliarmos a capacidade funcional do indivíduo. O Teste de Caminhada de 6 minutos é teste submáximo, fácil de administrar, barato e seguro, avaliando as respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante exercício, incluindo o sistema pulmonar e cardiovascular, circulação sistêmica e periférica, e os sistemas neuromusculares (American Thoracic Society, 2002).

Apesar da existência de estudos mostrando a avaliação da capacidade funcional motora através do teste de caminhada de 6 minutos e inúmeros artigos associando marcadores inflamatórios na esquizofrenia, este é o primeiro estudo correlacionando o prejuízo na capacidade funcional motora com marcadores inflamatórios (Proteína C Reativa e Fator de Von Willebrand).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial, sendo a incidência de um a sete casos novos por ano a cada 10.000 habitantes, dependendo do critério de diagnóstico adotado. Casos novos são raros antes da puberdade e após os cinquenta anos, sendo esta uma doença mental grave, caracterizada por sintomas positivos, negativos e cognitivos que afetam quase todos os aspectos da atividade mental, incluindo a percepção, a atenção, a memória e a emoção (Lieberman et al, 2013).

A expectativa de vida na esquizofrenia é cerca de 20% inferior a da população geral. O número de mortes está aumentando de 1,6 a 3 vezes, sendo que o suicídio é a principal causa de morte prematura em pessoas com esquizofrenia, quase 50% dos pacientes com esquizofrenia tentam suicídio, uma taxa pelo menos 10 vezes maior do

que da população em geral (Hor e Taylor, 2010). A maioria da mortalidade extra é decorrente de causas naturais. Indivíduos com esquizofrenia têm risco aumentado para muitas doenças, em especial o diabetes, as doenças cardiovasculares, as infecciosas, as hepatites e problemas respiratórios (Azevedo et al, 2007). Os fatores que contribuem para o aumento do risco de mortalidade incluem taxas mais elevadas de obesidade, tabagismo e efeitos colaterais de medicamentos (Sharma et al, 2014, Vancampfort et al, 2014b)

A esquizofrenia é um transtorno que se manifesta com sintomas bastante heterogêneos, tanto em sua apresentação individual quanto durante o curso da doença. Crow (1980,1985) descreveu a esquizofrenia de tipo I e II, que ele considerava como síndromes dicotômicas com processos fisiopatológicos relativamente independentes. A síndrome negativa (esquizofrenia tipo II) seria estável, pois acreditava que refletisse anormalidades estruturais do cérebro e hipofunção dopaminérgica, levando a menor capacidade de resposta aos antipsicóticos e a mau prognóstico. O tipo II refletiria um processo degenerativo ou um problema de desenvolvimento. Em contraposição, os pacientes com esquizofrenia positiva (esquizofrenia do tipo I) tinham estruturas cerebrais normais, boa resposta ao tratamento e melhores desfechos (Noto et al, 2012). No entanto, mais tarde, descobriu-se que essa abordagem dicotômica não era válida porque muitos pacientes não podiam ser classificados como pertencentes a qualquer categoria, tendo o conceito se mantido como dimensão, ou seja, todo o paciente tem que estar duas dimensões em diferentes proporções.

Sintomas positivos da esquizofrenia constituem excesso de distorções das funções normais, acréscimos específicos a pensamentos, emoções ou comportamentos normais. Devido a seu reconhecimento relativamente simples e avaliação quantitativa mais fácil. Os sintomas positivos podem estar presentes ao longo das diferentes fases da doença, desde a prodrômica à psicótica aguda e, em menos grau, nas fases pós-psicótica

ou residual, mais estáveis. Os sintomas negativos são uma característica frequente e persistente da esquizofrenia. Podem surgir precocemente, durante a fase prodrômica da doença. Em geral se aceita que existam sintomas negativos primários e secundários. Os primários são sintomas deficitários que podem preceder o início da psicose e costumam persistir entre os episódios. Já os secundários são sintomas não deficitários e existe a hipótese de que se correlacionam a episódios psicóticos, depressão ou desmoralização e a efeitos colaterais de medicamentos (Lieberman et al, 2013).

É considerada a hipótese de que a fisiopatologia da esquizofrenia está associada com varias mudanças neurobiológicas, estas alterações neurobiológicas ocorrem, em particular, no sistema monoaminérgico, processo de neurogênese, no sistema neuroimune e no hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).

Alterações genéticas, moleculares e estudos de neuroimagens continuam contribuindo para o avanço e compreensão das bases neurobiológicas da esquizofrenia (Vancampfort et al, 2014a). No entanto como os resultados de estudos neurobiológicos podem ajudar na melhorar compreensão da evolução clínica e funcional de pessoas com esquizofrenia é incerto. Estudos sobre genes candidatos estão associados a esquizofrenia têm sido difíceis devido à probabilidade de que a esquizofrenia seja poligênica e está associada com interações entre as variantes genéticas e exposições ambientais. A importância de estudar os genes e meio ambiente (por exemplo, fatores de estilo de vida) em esquizofrenia podem provar uma estratégia para identificar variações que podem dar origem a ambos.

Nos últimos anos, tem sido demonstrado na população geral que o estilo de vida de um indivíduo e, em particular, o exercício físico têm efeitos neurobiológicos importantes, a maioria proeminente na neurogênese e sistema neuroimune e no eixo HPA.

A presença de sintomas negativos e de déficits cognitivos na esquizofrenia contribuem para um pior desfecho clínico e um pior funcionamento global dos pacientes. Em muitos indivíduos, o tratamento farmacológico produz melhora, sobretudo dos sintomas positivos, sendo que a dos sintomas negativos e dos cognitivos é mais difícil de ser observada. Em geral, os sintomas positivos oscilam ao longo da doença, enquanto os negativos e os cognitivos tendem a ser mais persistentes.

O tratamento farmacológico é um componente essencial de uma abordagem global para a terapêutica da esquizofrenia. O tratamento farmacológico racional pode contribuir muito para o alívio dos sintomas e para uma recuperação psicossocial mais ampla dos indivíduos afetados. No entanto, os fármacos antipsicóticos não curam a esquizofrenia. Os fármacos antipsicóticos melhoram os sintomas psicóticos, como alucinações, delírios e comportamentos desorganizados. Esses medicamentos reduzem a intensidade dos sintomas, as exacerbações da doença e o risco de recaída (Stroup et al, 2013, Subotnik et al 2014).

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 esquizofrenia, 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 (Schneider et al 2014, Procyshyn et al 2014).

Infelizmente poucos são os estudos sobre a utilização de terapias complementares como o exercício físico, acupuntura, entre outros, 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 (Vieira et al, 2011 e Stubbs et al, 2014).

3.2 Capacidade funcional

Conceitua-se capacidade funcional com a habilidade do indivíduo em executar tarefas físicas, integrar-se socialmente e preservar suas atividades mentais, ou mesmo a potencialidade para desempenhar as atividades diárias, proporcionando qualidade de vida. Além das cardiopatias e pneumopatias, o sedentarismo e outros hábitos de vida, decorrentes do avanço tecnológico, como alimentação inadequada, tabagismo e drogas tem sido associados ao aumento da mortalidade, bem como ao declínio da capacidade funcional (Vancampfort et al, 2011a e Vancampfort et al, 2011c).

A preocupação com o funcionamento global nos pacientes com esquizofrenia tem se mostrado crescente ao longo dos anos, sendo considerado, na atualidade, um importante indicador de desfecho na esquizofrenia (Vancampfort et al, 2011b). Vários instrumentos têm sido elaborados para orientar a mensuração da gravidade e melhorar o entendimento de causas relacionadas às perdas do paciente na execução de atividades sociais (Henry et al, 2010).

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. A qualidade de vida está fortemente relacionada com a capacidade funcional (Sierra et al, 2011 e Vancampfort et al, 2012a).

Apesar dos melhores esforços atuais, a recuperação funcional nos pacientes com esquizofrenia é alcançada em apenas uma minoria, assim, há uma enorme necessidade de pesquisas sobre tratamentos que promovam a recuperação clínica e funcional sustentada (Vancampfort et al, 2012b).

3.3 Marcadores inflamatórios

A esquizofrenia parece estar relacionada com um desequilíbrio nos níveis de citocinas, provocando supressão de alguns fatores e ativação de outros. Nesse sentido, existem evidências de aumento de células Th1 e Th2 que são linfócitos T auxiliares que estão diretamente relacionados com a produção de interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interferon- γ , bem como dos níveis de citocinas em pacientes esquizofrênicos (Aguiar et al, 2010).

A elevação de citocinas pró-inflamatórias (tais como IL1 β , IL6, TGF β e TNF α) e quimiocinas (CCL2 e CCL4) têm sido encontradas em pacientes com esquizofrenia. Estes níveis elevados de marcadores inflamatórios no plasma têm sido relacionados com o estado da doença, fatores metabólicos e medicação antipsicótica. Citocina neurotrófica, S100B encontrado em esquizofrênicos podem representar um potencial marcador ligando disfunção neuronal e resposta imunitária (Connell et al, 2014).

Indivíduos com doenças autoimunes e infecções graves têm níveis persistentes ou agudamente elevados de biomarcadores inflamatórios em seu plasma, e em tais indivíduos foi encontrado um risco aumentado de esquizofrenia em um recente estudo prospectivo de 3,6 milhões indivíduos (Andersen et al, 2013). Além disso, principalmente em estudos caso-controle, há cada vez mais evidências de que os

pacientes com esquizofrenia apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, incluindo citocinas, proteína c reativa, fator de Von Willebrand entre outros (Muller et al, 2013). Estes resultados sugerem que a inflamação pode estar envolvida na patogênese da esquizofrenia (Feigenson et al, 2013 e Meyer 2011).

3.4 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 ou infecções. Sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas por células inflamatórias, principalmente a IL-6. A elevação dos níveis de PCR pode ser encontrada em diversas situações clínicas, como, por exemplo, em doenças reumáticas e cardiovasculares, infecções e neoplasias (Singh et al, 2014).

A PCR é um espectador ou participante ativo na aterogênese; um estudo recente comparando variantes genéticas da PCR, apresenta que indivíduos com um elevado PCR devido à variação genética tinham um risco aumentado de doença cardiovascular em comparação com aqueles com níveis normais ou baixos (Mainar et al, 2011).

Vários estudos têm reportado anormalidades nas reações imunes em pacientes esquizofrênicos, sugerindo que a resposta inflamatória e reações imunes podem ter um papel crucial na patogênese da esquizofrenia (Vuksan-Cura et al, 2010). Os níveis elevados de PCR em pacientes esquizofrênicos apresentam uma associação com o desenvolvimento da síndrome metabólica, sendo ele um importante preditor de doenças cardiovasculares e diabetes tipo II (Sing et al, 2014 e Mainar et al, 2011)

Ainda não foi claramente entendido se os níveis elevados de PCR são um produto da fisiopatologia da esquizofrenia ou contribuinte direto nas manifestações clínicas da doença (Fan et al, 2007).

3.5 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 (Potapova et al, 2010). 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 (Hope et al, 2009, Hope et al, 2013).

3.6 Teste de Caminhada de 6 minutos

O Teste de Caminhada de 6 minutos foi desenvolvido com o objetivo de verificar o nível de condicionamento físico de soldados das forças armadas americanas. Em sua forma original, o teste consiste em correr a maior distância possível em 12 minutos. Na década de 70, McGavin e colaboradores modificaram o teste de corrida de Cooper para um teste de caminhada de 12 minutos com o objetivo de avaliar a tolerância de pacientes com bronquite crônica ao exercício (Britto, 2007). O teste de caminhada de 12 minutos foi adaptado para distâncias mais curtas (isto é, dois e 6 minutos), principalmente por ser extenuante para os pacientes. Por outro lado, o teste de dois minutos apresentou responsividade limitada, sobretudo para pacientes menos debilitados. Nesse sentido, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) se tornou o mais popular entre os testes com duração controlada e consiste em caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos.

O TC6M foi originalmente desenvolvido para avaliar a capacidade funcional, monitorar a efetividade de tratamentos diversos e estabelecer o prognóstico de pacientes com doenças cardiorrespiratórias. Pacientes com tais disfunções apresentam intolerância ao exercício devido ao mau funcionamento dos sistemas respiratório e/ou cardiovascular e à disfunção dos músculos esqueléticos periféricos e respiratórios (Pires et al, 2007).

Os indivíduos desmotivados, com prejuízo cognitivo, com artrite e outros distúrbios musculoesqueléticos também apresentam redução da DTC6M. Força muscular, sintomas de depressão, prejuízo da qualidade de vida relacionada à saúde, uso de medicamentos, inflamação sistêmica e função pulmonar alterada são outros atributos que influenciam a performance no teste.

É considerado um teste submáximo, visto que os indivíduos escolhem a sua própria intensidade de exercício e não alcançam a capacidade máxima, refletindo melhor a capacidade funcional para as AVD (Enright, 2013).

O TC6M tem indicações para serem utilizadas com diferentes objetivos, principalmente na avaliação de pacientes crônicos com intervenções médicas pré e pós, na avaliação da capacidade funcional ou como preditor de morbidade e mortalidade.

São Contraindicações absolutas para utilização do TC6M o paciente estar apresentando uma angina instável ou ter ocorrido um infarto agudo do miocárdio recentemente. As contraindicações relativas que devem ser avaliadas são: frequência cardíaca de repouso maior que 120 bpm ou elevação da pressão arterial sistólica maior que 180mmHg e pressão arterial diastólica maior que 100 mmHg. Além disso, antes da realização do teste, deve ser investigada a presença de arritmias graves nos últimos seis meses.

O teste de caminhada de seis minutos constitui um instrumento seguro de avaliação da capacidade funcional motora. O índice de complicações relacionado à

aplicação do teste é baixo e normalmente não se correlaciona com eventos graves (Pereira et al, 2012).

Durante a realização do teste, não é necessária a presença médica, porém o profissional responsável pela aplicação do instrumento deverá ser treinado em técnicas de ressuscitação, como, por exemplo, o Suporte Básico de Vida (BLS). Além disso, a segurança é maior quando o local de realização da avaliação é de fácil acesso a serviços de emergência e quando estão disponíveis oxigênio e medicamentos como broncodilatadores e antianginosos.

O teste deverá ser interrompido imediatamente, caso durante a realização dele o paciente apresente dor torácica, dispneia intolerável, sudorese, palidez, tontura e/ou cãimbras.

Equipamentos necessários:

- cronômetro;
- cones para delimitação do circuito;
- esfigmomanômetro;
- estetoscópio;
- oxímetro de pulso adequado para realização de atividade física.

Há vários protocolos, o presente estudo seguiu o Guidelines da American Thoracic Society. O teste deverá ser realizado pelo menos duas horas após as refeições. Os pacientes deverão ser instruídos a usar roupas e calçados confortáveis, além de manter medicação usual. Antes da realização do teste, os pacientes deverão fazer um período de repouso no mínimo 10 minutos. Durante esse período, deverão ser avaliadas as contraindicações, dados de pressão arterial, oximetria de pulso (saturação periférica de oxigênio), nível de dispneia (Escala de Borg), frequência cardíaca e respiratória.

O teste deverá ser realizado em um corredor com temperatura confortável, podendo ser um ambiente fechado ou ao ar livre, desde que o mesmo tenha piso

nivelado em toda extensão, que seja livre de circulação de pessoas, ruídos externos, com sinalização do início e o final do percurso e cadeiras para que o paciente sente se houver necessidade. De acordo com o protocolo proposto pela ATS, o avaliador não deverá caminhar junto com o paciente. O objetivo do teste é caminhar em ritmo próprio o mais longe possível durante os seis minutos, orientar e esclarecer as possíveis alterações cardiorrespiratórias que podem surgir, sendo permitido andar devagar, parar, relaxar quando necessário retornando à caminhada quando sentir-se apto a reassumir a caminhada. Deve caminhar sem falar com as pessoas que estão ao seu redor até as demarcações e fazer a volta rapidamente continuando assim a caminhada sem hesitação. O caminho deve ser demonstrado ao paciente pelo examinador.

Durante a realização dos testes, frases de encorajamento podem ser utilizadas em períodos de tempos. Segundo a ATS, o encorajamento deverá ser feito a cada minuto, por meio de frases padronizadas: “você está indo bem”, continue com o bom trabalho”, “mantenha o bom trabalho”, “Você está indo bem. Você está na metade do percurso”, “Mantenha o bom trabalho. Você tem somente dois minutos”, não devendo ser usado outras expressões ou linguagem corporal para acelerar o ritmo do paciente. Caso perceba-se que o paciente precisa descansar pode ser dito: “Você pode encostar-se na parede se quiser, continue a caminhada quando se sentir capaz”, mas nesse instante da parada o relógio continua marcando os seis minutos.

No terceiro minuto o avaliador anda no mesmo ritmo do paciente e aferi a oximetria de pulso. No final do teste é aferido novamente a PA, FC, FR, Oximetria de pulso e escala de borg.

A interpretação dos resultados ocorre através de fórmulas. Enright sugere que pessoas saudáveis possam caminhar, durante o TC6M, distâncias variando entre 400 e 700 metros (Dourado, 2010). Existem, na literatura, algumas fórmulas que podem

predizer, com base em sexo, peso, altura e idade, qual a distância caminhada esperada durante o teste. As fórmulas seguintes foram propostas por Enright e Sherrill, 2013.

Homens:

$$DP = (7.57 \times \text{altura cm}) - (5.02 \times \text{idade}) - (1.76 \times \text{peso Kg}) - 309\text{m.}$$

Subtrair 153m para obter o limite inferior de normalidade

Mulheres:

$$DP = (2.11 \times \text{altura cm}) - (2.29 \times \text{peso Kg}) - (5.78 \times \text{idade}) + 667\text{m.}$$

Subtrair 139m para obter o limite inferior de normalidade

DP = distância prevista no teste de caminhada de 6 minutos

Escala de Borg

Ao desempenhar qualquer tipo de exercício ou programa de reabilitação é importante o indivíduo observar vários indicadores perceptivos, como esforço geral percebido, dispneia, fadiga muscular ou dores articulares, sendo essas as principais manifestações referidas pelos pacientes durante o exercício ou nas atividades diárias (American Thoracic Society, 2006). Escala de Borg ou Tabela de Borg é uma escala numérica criada pelo fisiologista sueco Gunnar Borg que permite avaliar a intensidade do exercício em termos de determinações de índices subjetivos, conforme a percepção do indivíduo, proporcionando diretamente uma medida individualizada de percepção da dispneia, fadiga ou dor ao exercício (American Thoracic Society, 2002).

ESCALA DE BORG

0	→	TOTALMENTE AUSENTE
0.5	→	EXTREMAMENTE LEVE
1	→	MUITO LEVE
2	→	LEVE
3	→	MODESTA
4	→	MODERADA
5	→	FORTE
6	→	FORTE +
7	→	MUITO FORTE
8	→	MUITO FORTE ++
9	→	MUITO FORTE +++
10	→	MÁXIMA

4. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

4.1 Justificativa

Sabe-se que pacientes esquizofrênicos apresentam um maior risco cardiovascular devido a fatores como estilo de vida sedentário. A deterioração da doença pode estar sendo externizada pela apresentação de uma diminuição da capacidade funcional motora. A literatura traz poucos estudos mostrando a avaliação da capacidade funcional através do TC6M, porém não existem estudos correlacionados com marcadores inflamatórios.

4.2 Objetivos

Objetivo Geral

- Avaliar a capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos correlacionando com marcadores inflamatórios.

Objetivos Específicos

- Avaliar a capacidade funcional dos pacientes esquizofrênicos que se encontram em tratamento no Prodesq/HCPA.

- Relacionar o tratamento medicamentoso com variáveis preditoras de risco cardiovascular.

- Avaliar os marcadores inflamatórios (Proteína C reativa e fator de Von Willebrand) com o tempo de doença.

5. ARTIGO (versão em inglês) – Submetido ao periódico PLOS ONE**Evaluation of physical functional capacity and its association with inflammatory markers in patients with schizophrenia: a cross-sectional study**

Short tile: Functional capacity in patients with schizophrenia

Michele Fonseca Vieira Szortyka,¹ Viviane Batista Cristiano,² Keila Maria Ceresér³
Lenise Petter Francesconi,⁴ Maria Inês Lobato,⁵ Clarissa Gama,⁶ Paulo Belmonte
Abreu⁷

¹ Master's candidate in Psychiatry, Schizophrenia Program, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

² Post-Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

³ Post-Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴ Post-Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵ Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁶ Laboratory of Molecular Psychiatry, INCT for Translational Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁷ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) School of Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Michele Fonseca Vieira Szortyka

Ernani Silveira, 259- Bairro Olaria

96180-000 - Camaquã, RS

Brazil

michele.fvieira@yahoo.com.br

Telephone: +55-51-8483-2299

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a severe, debilitating mental disorder that affects both the physical health and the functional capacity of patients, causing great impairment throughout the life course. Although physical and cognitive impairments may represent different expressions of a single systemic inflammatory process, little is known about the relationship between motor function and schizophrenia.

Objective: To evaluate physical functional capacity in patients with schizophrenia and ascertain whether it correlates with markers of inflammation, disease severity, and pharmacotherapy.

Methods: Cross-sectional study using a convenience sampling strategy. Forty patients with stable schizophrenia, undergoing treatment, were recruited from the outpatient psychiatry clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary referral center in Southern Brazil. The 6-minute walk test was used to assess physical functional capacity. The significance level was set at 5% for all variables, and all statistical analyses were carried out in SPSS 21.0. The study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee.

Results: Subjects were stratified by disease duration, which was significantly associated only with marital status ($p=0.022$). Comparison of mean functional and clinical variables to population averages showed significant differences in heart rate ($p=0.004$),

diastolic ($p=0.001$) and systolic ($p<0.001$) blood pressure, respiratory rate ($p<0.001$), C-reactive protein levels ($p=0.015$), Borg Scale of Perceived Exertion scores ($p<0.001$), and 6-minute walk test distances in men ($p<0.001$) and women ($p=0.024$).

Conclusion: The present study detected an association between functional impairment and markers of inflammation, especially elevated C reactive protein (CRP) levels, in patients with schizophrenia. Clinical changes were associated with adverse reactions to antipsychotics, although underlying inflammatory mechanisms could not be ruled out. The findings of this study contribute to current understanding of the psychotic process and may pave the way for novel therapeutic interventions.

Keywords: Schizophrenia, functional capacity, C-reactive protein

INTRODUCTION

Schizophrenia is a severe, debilitating mental disorder, characterized by two-hit pathogenesis, with one hit occurring during pregnancy, due to alterations in neurogenesis, and the other occurring in adulthood, due to an environmental impact on the vulnerable brain; it affects approximately 1% of the population worldwide [1]. Persons with schizophrenia are at increased risk of obesity, due to such factors as sedentary lifestyle, inappropriate dietary choices, and adverse effects of psychopharmaceuticals [2]. Evidence shows that the mortality rate among people with schizophrenia is 2.4-fold higher than in the general population after excluding death from unnatural causes [3]. Furthermore, studies show that patients with schizophrenia have limited access to general health care and fewer opportunities for prevention and treatment than would be expected in a non-psychiatric population [4].

The etiology of schizophrenia is still unclear, but several patients have reported abnormalities of immune response in patients with the condition, and have suggested that the inflammatory response to immune reactions may play a crucial role in the

pathogenesis of schizophrenia [5]. There are strong hypotheses arguing for an increase in inflammatory markers due to changes in microglia, causing abnormal neurogenesis, neural degradation and white matter abnormalities, and thus playing a major role in the pathogenesis of schizophrenia [6], [7]. An increase in proinflammatory cytokines, such as C-reactive protein (CRP), may also correlate with risk of metabolic disease and disease severity [8], [9]. Patients with schizophrenia can be administered the 6-minute walk test (6MWT), an inexpensive, easy, and rapid test that provides relevant data on functional capacity [10], [11]. Functional capacity can be conceptualized as one's ability to carry out physical tasks, integrate into society, and preserve one's mental activities, or even as one's potential to carry out the activities of daily living (ADL), and is thus associated with quality of life [12]. The objective of the present study was to assess physical functional capacity in patients with schizophrenia and ascertain whether it correlates with inflammatory markers. The study hypothesis was that patients with schizophrenia would exhibit raised levels of these markers.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study recruited a convenience sample of stable patients with schizophrenia who were undergoing treatment at the outpatient psychiatry clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

All participants had a confirmed International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) and Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR) diagnosis of schizophrenia, established over the course of at least four encounters involving both the patient and their family members, were aged 18 to 60 years, and were on psychopharmacological therapy tailored to their clinical condition. Patients were excluded if they had a history of alcohol or other drug abuse during the preceding month, a history of head trauma with posttraumatic amnesia, systemic or neurologic disease, current use of medicines capable of inducing

psychopathological manifestations, 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 participants filled out a questionnaire designed to collect sociodemographic and clinical data, completed the 6MWT, and underwent blood collection for measurement of the inflammatory markers of interest: CRP and von Willebrand factor (vWF).

Physical functional capacity was assessed by the 6MWT. This submaximal test was carried out in accordance with American Thoracic Society guidelines, along a hallway containing minimal external stimuli, with demarcated turnaround points, by two previously trained technicians. Participants were instructed to walk as briskly as possible, without running, during the 6-minute test period. They were allowed to stop as necessary, but were notified that the timer would continue to run down. During the test, the technicians used standard words of encouragement. Blood pressure, heart rate, respiratory rate, peripheral oxygen saturation, and Borg Perceived Exertion Scale scores were measured at the start and at the end of the test. Heart rate and oxygen saturation were also measured at minute 3. Results were interpreted by means of the Enright and Sherrill reference equations, which compute the predicted 6MWD and its upper and lower limits on the basis of sex, height, age, and weight.

All statistical analyses were carried out in the SPSS 21.0 software environment. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test variables for normality of distribution. A *t*-test for independent samples or the Mann–Whitney *U* test were used as appropriate for comparison of means between groups, and Student’s *t*-test was used to compare sample means to population means. The chi-square test was used to analyze categorical variables. Pearson or Spearman correlation coefficients were used as appropriate to test for associations among variables. The significance level was set at 0.05.

Ethics statement

The study was approved by the HCPA Research Ethics Committee with registry number 110083 in November 2011. Patients who agreed to take part in the study provided written informed consent. Furthermore, all patients were required to bring a chaperone or legal guardian. This person signed the consent form if necessary and observed all data collection procedures.

RESULTS

The study universe comprised 415 patients with schizophrenia listed in the HCPA Schizophrenia and Dementia Program registry. Of these, 213 could not be located. The 202 remaining patients completed a telephone-based screening interview, which excluded a further 162 patients for a final sample size of 40. A flowchart of patient recruitment is shown in Figure 1. The sociodemographic characteristics of the sample were normally distributed and homogeneous across the two disease duration subgroups (≤ 7 years and > 7 years), as shown in Table 1. The only significant difference was found in marital status: patients in the > 7 -year disease duration group were more likely to be single or separated (Table 1).

Mean respiratory rate, oxygen saturation, diastolic and systolic blood pressure, and 6MWD in male and female patients alike were below the corresponding average values in the general population. Heart rate and CRP and vWF levels were higher in our sample than in the general population (Table 2).

Patients were stratified by disease duration (25th percentile). Medications taken by the patients were stratified dichotomously as clozapine (second-generation) or other antipsychotics (first-generation).

As shown in Figure 2, the participants' actual 6MWD ranged from 0 m to 610 m. The expected upper and lower limits of predicted 6MWD were 379.29–796.37 m and 240.29–643.37 m respectively. Only 7.5% of patients (3 of 40) were able to walk

the minimum predicted distance. The mean 6MWD of male subjects was 385 m, significantly less than the population average of 576 m ($p < 0.001$), and that of female subjects was 404 m, which was also significantly less than the population average of 494 m ($p = 0.024$).

Correlation analysis of functional performance variables showed that impaired 6MWD (difference between actual and predicted distance) and dyspnea on the Borg scale correlated positively with CRP ($r = -0.369$ ($p = 0.019$) and $r = -0.376$ ($p = 0.017$) and $r = 0.354$ ($p = 0.025$) and $r = 0.535$ ($p < 0.001$), respectively). These associations were stronger after controlling for smoking, age, and sex.

DISCUSSION

Although studies have assessed physical functional capacity in patients with schizophrenia by the 6MWT and countless publications have demonstrated the role of inflammatory markers in schizophrenia, this was the first study to correlate functional capacity (as measured by heart rate, diastolic and systolic blood pressure, oxygen saturation, respiratory rate, and predicted 6MWD) and inflammatory markers (CRP and vWF).

Levels of vWF, a reliable marker of endothelial dysfunction, were not significantly different from population averages in this sample. This stands in contrast to the findings of Hope et al. [18], who found raised levels of vWF in patients with schizophrenia as compared with healthy controls ($p < 0.05$). The authors also correlated this increase in vWF with a minor increment in CRP levels, and showed that changes in both markers are present in patients with greater disease severity. In the present sample, no such association was found on comparison of vWF and CRP levels.

Body mass index, diastolic blood pressure, and systolic blood pressure were not significantly associated with physical functional capacity, which suggests that the patients in this sample, all of whom were undergoing treatment, were stable and well

informed about their disease and its potential metabolic consequences. It bears noting that the treatment provided includes dietary guidance.

In the sample of patients with schizophrenia included in this study, males and females had 30% and 20% reductions in functional capacity respectively. This corroborates the findings of Vancampfort et al. [19], who reported that patients with schizophrenia had reductions of up to 20% in 6MWD as compared with healthy controls ($p < 0.001$). Martín-Sierra et al. [20] noted that this impairment in functional performance may be associated with excess weight, metabolic complications, poor muscle fitness, smoking, negative symptoms of schizophrenia, depressive symptoms, antipsychotic therapy, and reduced quality of life. In the present study, smoking and antipsychotic use were not associated with differences in functional performance.

The rate of dyspnea (Borg scale) in the present sample was 121% higher than the national average. Vancampfort et al. [19] found that patients with severe mental disorders exhibited reductions in forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and forced vital capacity (FVC) as compared with healthy controls. Impairments in these pulmonary function parameters are also associated with metabolic complications [21].

Among the various biomarkers of inflammation, CRP holds a prominent position in severe psychiatric conditions, and particularly in schizophrenia. In the present study, elevated CRP levels were associated with functional impairment. In a 2014 review, Singh et al assessed the current evidence for the role of CRP in schizophrenia. CRP levels were raised in 14 of the 16 studies included. Vuksan-Cusa et al. [22] reported that elevated CRP levels were associated with risk of developing the metabolic syndrome. In the present sample, CRP levels were not associated with Body Mass Index (BMI). No other factors associated with risk of metabolic disease were assessed.

Dickerson et al. [23], using a high-sensitivity CRP test (unlike conventional CRP testing as used in the present study), found elevated levels of CRP in patients with

schizophrenia as compared with healthy controls ($p < 0.001$). A comparison of patients with bipolar disorder versus controls revealed no significant difference. After logistic regression, the results remained the same.

Diastolic and systolic blood pressure measurements were below the population average in the present sample. These results are explained by the findings of Mackin [24], who reviewed the cardiac effects of antipsychotic agents and reported that clozapine therapy may be associated with orthostatic hypotension, secondary to a potent antagonist effect on cholinergic and $\alpha 1$ -adrenergic receptors, and with abnormalities of cardiac repolarization (specifically, prolonged ventricular repolarization). This study also showed that clozapine may cause bradycardia, and may thus be associated with the decrease in heart rate observed in the present sample.

Overall, 51.32% of potential participants were lost during the recruitment period, particularly due to a lack of up-to-date telephone numbers in hospital records. Of the 162 patients excluded, 64% did not participate due to failure to attend medical appointments (only family members attended), recent participation in other studies, or some physical disability.

Limitations of the present study include the small sample size, failure to include psychiatric scales (BARS, PANSS, depression scales, etc.), the use of conventional rather than high-sensitivity CRP assays, and the lack of assessment of metabolic variables (such as glucose, cholesterol, and triglyceride levels). Furthermore, there was no record of specific medications used other than clozapine, and potentially relevant markers of inflammation other than CRP and vWF, including cytokines and chemokines, were not analyzed. It is advisable that future studies include psychiatric scales, additional inflammatory markers, and assessment of metabolic parameters.

In summary, the present study revealed an association between impaired physical functional capacity and inflammatory markers in patients with schizophrenia, a

multifaceted, complex condition with both physical and mental consequences. It also revealed the need for multidisciplinary treatment of patients with severe mental illness. Involvement of physical therapists, who can assess and treat functional impairments and thus contribute to an improved understanding and management of mental and physical health, is particularly important in the care of these patients.

REFERENCES

1. Araripe Neto AGA, Bressan RA, Busatto Filho G (2007) Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev Psiq Clín* 34: 198-203.
2. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobatto MI, Belmonte-de-Abreu P (2007) Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev Psiq Clín* 34: 184-188.
3. Saha S, Chant D, McGrath J (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64: 1123-1131.
4. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, et al. (2011) Reliability, minimal detectable changes, practice effects and correlates of the 6-min walk test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 187: 62-67.
5. Singh B, Chaudhuri TK (2014) Role of C-reactive protein in schizophrenia: an overview. *Psychiatry Res* 216: 277-285.
6. Manu P, Correll CU, Wampers M, Mitchell AJ, Probst M, et al. (2014) Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation. *World Psychiatry* 13: 189-192.
7. Vancampfort D, Probst M, De Hert M, Soundy A, Stubbs B, et al. (2014) Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disabil Rehabil*.

8. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM (2014) Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 38: 72-93.
9. Vancampfort D, Probst M, Stubbs B, Soundy A, De Herdt A, et al. (2014) Associations between expiratory spirometry parameters and limitations in daily life activities in patients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry* 36: 172-176.
10. Dourado VZ (2011) Equações de Referência para o Teste de Caminhada de Seis Minutos em Indivíduos Saudáveis. *Arq Bras Cardiol*. Available: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2011000600022&script=sci_arttext. Accessed 13 Ago 2014.
11. American Thoracic Society (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 111-117.
12. Fernandes PM, Pereira NH, Santos ACBC, Soares SM (2012) Teste de Caminhada de Seis Minutos: avaliação da capacidade funcional de indivíduos sedentários. *Rev Bras Cardiol* 25: 185-191.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia (2002) IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. Available: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/Diretriz%20HA.pdf>. Accessed 13 Ago 2014.
14. Carrara D, Avelar AFM, Kusahara D, Pedreira MLG (2009) Oximetria de Pulso Arterial. Câmara técnica do Coren SP. Available: <http://inter.coren-sp.gov.br/sites/default/files/oximetria%2022-12.pdf> Accessed 13 Ago 2014.
15. de Barros ALBL (2010) Anamnese e exame físico. Porto Alegre: Artmed.
16. Pires SR, Oliveira AC, Parreira VF, Britto RR (2007) Teste de caminhada de seis minutos em diferentes faixas etárias e índices de massa corporal. *Rev bras fisioter* 11: 147-151.
17. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory care* 48, 8. 2003.783-785

18. 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.
19. Vancampfort D, Probst M, De Herdt A, Corredeira RM, Carraro A, et al. (2013) An impaired health related muscular fitness contributes to a reduced walking capacity in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 13: 5.
20. Martín-Sierra A, Vancampfort D, Probst M, Bobes J, Maurissen K, et al. (2011) Walking capacity is associated with health related quality of life and physical activity level in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Actas Esp Psiquiatr* 39: 211-216.
21. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, et al. (2004) Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 161: 2317-2319.
22. Vuksan-Cusa B, Sagud M, Jakovljevic M (2010) C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub* 22: 275-277.
23. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, et al. (2013) C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophr Res* 143: 198-202.
24. Mackin P (2008) Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 23(Suppl 1): 3-14.

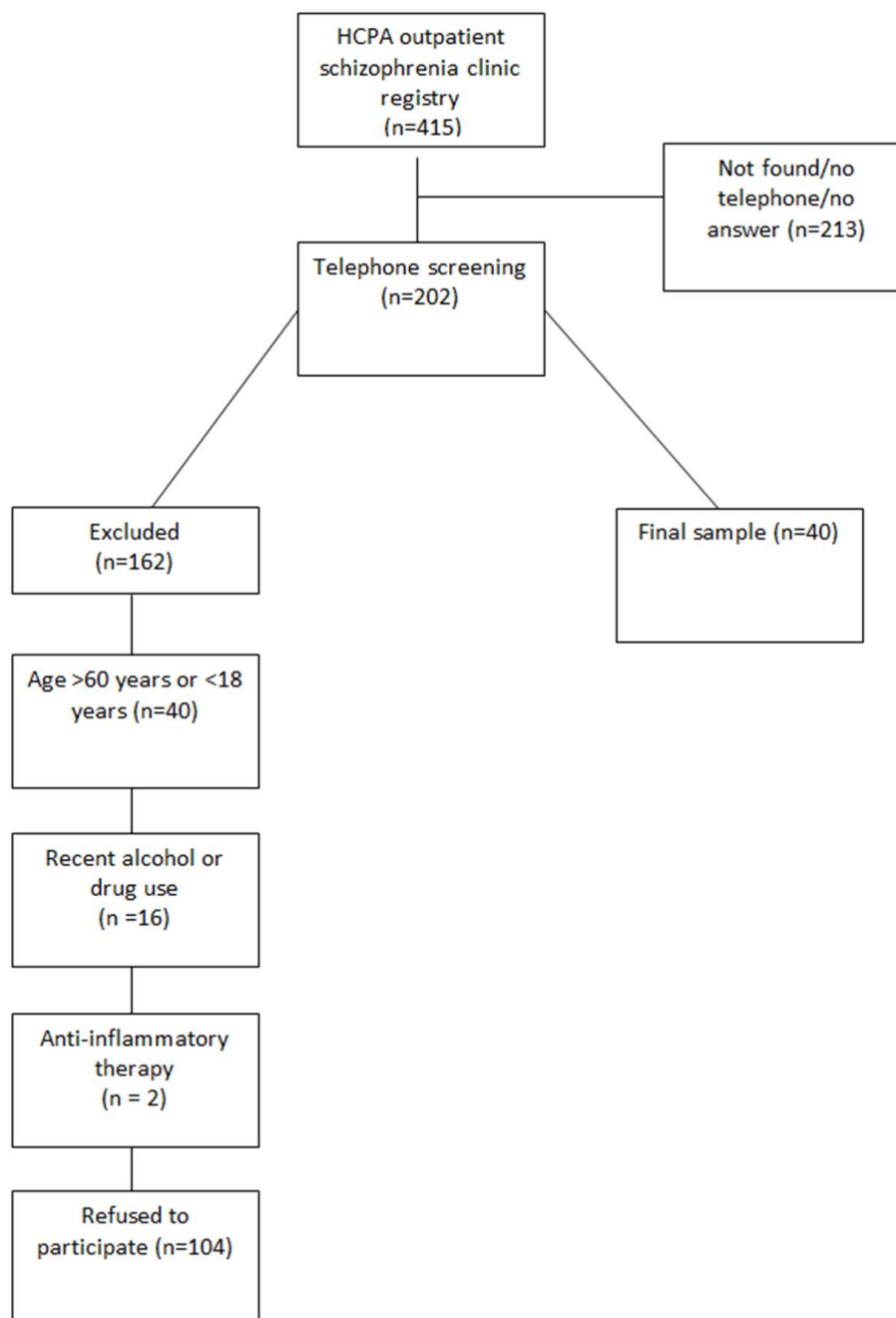


Figure 1. Recruitment flowchart. Patients with schizophrenia who were undergoing treatment at the outpatient clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were recruited from January 2012 to December 2013.

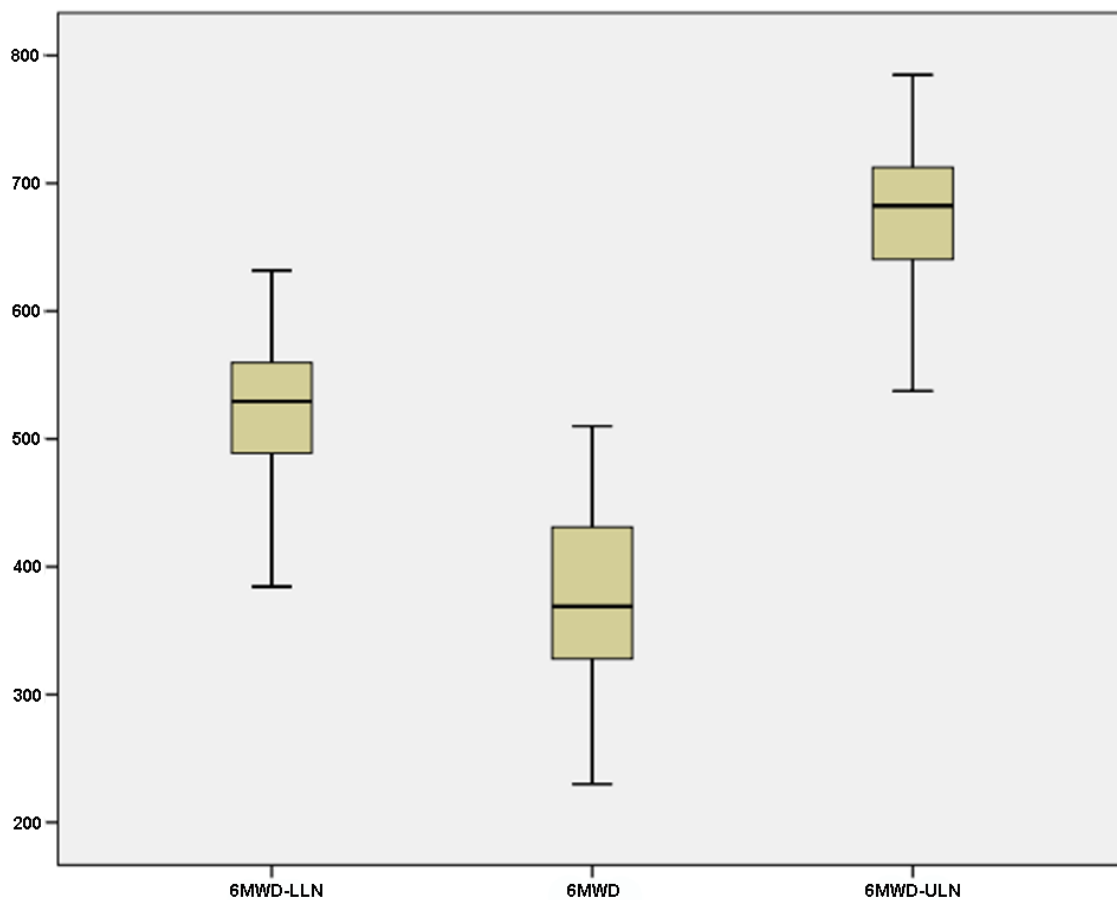


Figure 2. Results of 6-minute walking test (actual and predicted distance) in 40 patients with stable schizophrenia. 6MWD-LLN, predicted 6-minute walk distance (lower limit of normal). 6MWD, actual 6-minute walk distance. 6MWD-ULN, predicted 6-minute walk distance (upper limit of normal). Predicted values were computed using the Enright formulas [17].

TABLES

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with stable schizophrenia (n=40).

Variable	Disease duration ≤ 7 years	Disease duration > 7 years	Test	p-value
Age	32.83 \pm 7.48	37.93 \pm 8.64	Independent <i>t</i>	0.084
BMI	26.59 \pm 5.26	27.51 \pm 3.85	Independent <i>t</i>	0.539
Smoking	9/12	18/28	Chi-square	0.716
≤ 8 years schooling	4/12	14/28	Chi-square	0.268
Clozapine	8/12	21/28	Chi-square	0.704
Marital status: single or separated	9/12	28/28	Chi-square	0.022

BMI, Body Mass Index

Patients were stratified into two groups by disease duration (25th percentile = 7 years).

Age and BMI were normally distributed.

Table 2. Comparison of mean clinical and functional variables in patients with stable schizophrenia (n=40) and population averages.

Variable (unit)	Cases (mean)	General population (mean)	Difference in relation to population averages (%)	p
Heart rate (bpm)	92.00	80.00	15.00	0.004
Diastolic blood pressure (mm Hg)	74.50	85.00	12.35	0.001
Systolic blood pressure (mm Hg)	114.25	130.00	12.12	<0.001
Oxygen saturation (%)	95.13	97.50	2.43	0.338
Respiratory rate (bpm)	12.88	17.00	24.23	<0.001
C-reactive protein (mg/L)	6.18	4.00	54.50	0.015
von Willebrand factor (%)	107.10	105.00	2.00	0.712
Borg scale, dyspnea (0-10)	2.21	1.00	121.00	0.005
6MWT, males (m)	3.85	5.76	33.16	<0.001
6MWT, females (m)	4.04	4.94	19.22	0.024

6MWT, 6-minute walk test

Sources for population averages: heart rate [13]; diastolic and systolic blood pressure [13]; oxygen saturation [14]; respiratory rate [15]; Borg scale and 6MWT [16].

Population averages for C-reactive protein and von Willebrand factor values were obtained from the HCPA laboratory (unpublished data).

6. ARTIGO (versão em Português)

Avaliação da capacidade funcional motora associada com marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia

Michele Fonseca Vieira Szortyka, Mestranda em Ciências Médicas: Psiquiatria pela
UFRGS

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno mental grave e debilitante, que afeta o paciente tanto na sua saúde física como na diminuição de sua capacidade funcional causando um grande comprometimento ao longo da vida. Apesar de ser possível que o prejuízo em motricidade e prejuízo cognitivo possa representar expressão de um mesmo processo inflamatório sistêmico, pouco se sabe sobre a relação entre motricidade e esquizofrenia. **Objetivos:** Avaliar a capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos correlacionando com marcadores inflamatórios, gravidade de doença e tratamento medicamentoso. **Métodos:** Estudo transversal, por amostra de conveniência, aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram recrutados 40 indivíduos com esquizofrenia estabilizada, em tratamento no ambulatório do HCPA. Foi avaliada a capacidade funcional motora através do Teste de Caminhada de 6 Minutos. 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 21.0). **Resultados:** A amostra foi estratificada por anos de doença, através do percentil 25. As médias das variáveis funcionais e clínicas laborais comparadas com médias populacionais apresentaram significância: frequência cardíaca ($p=0.004$), pressão arterial diastólica e sistólica ($p=0.001$ e $p<0,001$), frequência respiratória ($p<0.001$), Proteína C reativa ($p=0,015$), borg ($p<0,001$) e Tc6m em homens e mulheres ($p<0.001$ e $p=0.024$). No desempenho funcional e dispneia houve uma correlação com a proteína C reativa ($r=-0,369$ e $r= 0,535$). **Conclusão:** O presente estudo mostrou a associação entre o prejuízo funcional associado com marcadores inflamatórios, principalmente com níveis elevados de PCR. Alterações clínicas podem ser associadas como reações adversas a utilização de antipsicóticos, porém, não é possível descartar também mecanismos inflamatórios antecedendo ambas as alterações. Todos achados deste estudo apresentam uma contribuição para o entendimento do processo psicótico e abrem caminho para novas intervenções terapêuticas.

Palavras Chaves: Esquizofrenia, capacidade funcional e Proteína C reativa

Introdução

A Esquizofrenia é um transtorno mental grave e debilitante, de dois impactos, um de origem gestacional pela alteração da neurogênese e outro de vida adulta com um impacto ambiental sobre a vulnerabilidade do cérebro, que afeta aproximadamente 1% da população mundial (Alencar, Fonseca, 2007). O paciente com esquizofrenia apresenta um maior risco de obesidade se comparado a outros indivíduos devido a fatores como estilo de vida sedentário, escolhas dietéticas inadequadas e efeitos colaterais das medicações psicoativas (Azevedo et al, 2007). As evidências mostram que as pessoas com esquizofrenia têm 2,4 vezes maior taxa de mortalidade após a exclusão de mortes por causas não naturais (Saha et al, 2007). Estudos mostram que pacientes com esquizofrenia têm um acesso limitado a cuidados de saúde em geral, com menos oportunidade para prevenção e tratamento do que seria esperado em uma população não-psiquiátrica (Vancampfort et al, 2010).

A etiologia da doença ainda não está bem esclarecida, porém vários estudos que relatam as anormalidades das reações imunes em pacientes com esquizofrenia, se sugere que a resposta inflamatória a reações imunes pode ter um papel crucial na patogênese da esquizofrenia (Singh et al, 2014). Existem fortes hipóteses que correlacionam o aumento de marcadores inflamatórios decorrente de alterações na microglia e causam uma neurogênese anormal, degradação e anormalidades na substância branca contribuindo na patogênese da esquizofrenia (Manu et al, 2014 e Vancampfort et al, 2014b). O aumento de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, a proteína C reativa também pode estar correlacionada com o risco de doenças metabólicas e gravidade da doença (Feigenson et al, 2013 e Vancampfort et al, 2014a).

Para pacientes com esquizofrenia aplica-se o teste de caminhada de 6 minutos, que é um teste barato, fácil, rápido e oferece dados relevantes sobre a capacidade funcional (Dourado, 2010, American Thoracic Society, 2002). Conceitua-se capacidade funcional como a habilidade do indivíduo em executar tarefas físicas, integrar-se socialmente e preservar suas atividades mentais, ou mesmo a potencialidade para desempenhar as atividades de vida diária (AVD), proporcionando qualidade de vida (Fernandes et al, 2012 e Martín Sierra et al, 2011).

Esse estudo tem como objetivo avaliar a capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos correlacionando com marcadores inflamatórios.

Materiais e método

Trata-se de um estudo transversal, com amostra por conveniência de pacientes estabilizados que estão em tratamento clínico no ambulatório de esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do HCPA com número de registro 110083 em Novembro de 2011. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. 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 esteróide anti-inflamatório. Os pacientes preencheram um questionário

com informações sociodemográficas e clínicas, após foi realizado o teste de caminhada de 6 minutos e uma coleta de sangue para verificar os marcadores inflamatórios (proteína C reativa e Fator de Von Willebrand).

A avaliação da capacidade funcional motora ocorreu através do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). É um teste submáximo realizado de acordo com a (American Thoracic Society guidelines), em um corredor com o mínimo de estímulos externos, com marcações no início e término do percurso, sendo aplicado por dois avaliadores previamente treinados. O paciente foi orientado a caminhar o mais rápido possível sem correr durante os seis minutos e caso houvesse necessidade poderia parar, porém o tempo continuaria, e durante o percurso os avaliadores falaram frases de incentivo. Foi aferida no início e no final do teste a pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio periférico e escala de Borg (escala que afere a percepção subjetiva de esforço) e no terceiro minuto do teste foi aferida a frequência cardíaca e saturação de oxigênio. A interpretação dos dados ocorreu através das fórmulas propostas por Enright e Sherrill 2013, onde cada paciente obteve a sua distância prevista com o limite superior e inferior, levando em consideração o sexo, altura, idade e peso. Para as análises estatísticas foi utilizado o programa estatístico SPSS 21.0. A normalidade das variáveis foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste t para amostras independentes ou teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparar médias entre grupos, conforme distribuição, e o teste t de Student foi utilizado para comparar média da amostra em relação à média da população. Variáveis categóricas foram analisadas através do teste do Qui-quadrado (X^2). A associação entre as variáveis foi verificada através da correlação de Pearson ou de Spearman, conforme distribuição. Em todos os testes, foi considerada a significância estatística de 0,05.

Resultados

Inicialmente foram triados 415 pacientes esquizofrênicos de uma lista de pacientes do Programa de Esquizofrenia e Demência do HCPA, 213 pacientes não foram encontrados, dos 202 pacientes encontrados foi realizada uma entrevista prévia por telefone, foram excluídos 162 pacientes, restando uma amostra de 40 pacientes, o diagrama do recrutamento da amostra encontra-se na figura em anexo. As características sociodemográficas da amostra de 40 pacientes esquizofrênicos estabilizados em tratamento ambulatorial estão presentes na tabela 1 onde houve diferença significativa apenas no estado civil apresentando uma maior frequência de solteiros e separados em pacientes com o maior tempo de doença (superior a 7 anos).

Quanto as características funcionais e clínica-laborais dos pacientes foram observadas que a média da frequência respiratória, saturação, pressão arterial diastólica e sistólica e teste de caminhada em homens e mulheres apresentavam-se abaixo da média populacional. Já a frequência cardíaca, proteína C reativa, fator de Von Willebrand apresentaram médias mais elevadas que as médias populacionais.

A estratificação da amostra ocorreu de acordo com o tempo de doença (percentil 25%). A medicação utilizada pelos pacientes foi categorizada em Clozapina (segunda geração) e outros antipsicóticos (primeira geração).

Podemos observar que na figura 2 o resultado no teste de caminhada de 6 minutos, foi observado que as distâncias ficaram entre 0m e 610m percorridos, o esperado da distância prevista superior no TC6M ficou entre 379,29m a 796,37m e a distância prevista inferior ficou entre 240,29m a 643,37m. Apenas 7,5% (3/40) dos pacientes conseguiram obter o mínimo previsto. Comparando a média dos homens ficou

em 385m comparado com a média da população de 576m ($p < 0,001$) e as mulheres apresentaram uma média de 404m comparando com a da população 494m ($p = 0,024$).

O estudo de correlação das variáveis de desempenho funcional com a proteína C reativa mostrou associação entre o prejuízo na caminhada (diferença entre o observado menos o previsto) e dispneia (A escala de Borg é uma escala subjetiva de percepção de cansaço ou dispneia, que o paciente quantifica de 0 a 10 como esta se sentindo no momento do teste) correlacionada com a PCR ($r = -0,369$ ($p = 0,019$) e $r = -0,376$ ($p = 0,017$) e $r = 0,354$ ($p = 0,025$) e $r = 0,535$ ($p < 0,001$), respectivamente, que se reforçou após controle para tabaco, idade e sexo.

Discussão

Apesar da existência de estudos mostrando a capacidade funcional motora através do teste de caminhada de 6 minutos em pacientes esquizofrênicos e alguns estudos mostrando o papel de marcadores inflamatórios na esquizofrenia, este é o primeiro estudo correlacionando a capacidade funcional motora (com medidas de frequência cardíaca, pressão arterial diastólica e sistólica, saturação, frequência respiratória e distância prevista) com marcadores inflamatórios (proteína C reativa e fator de Von Willebrand).

O Fator de Von Willebrand, que é um marcador confiável de disfunção endotelial, não apresentou diferença significativa na amostra, em contraste com o estudo de Hope et al 2009, que encontrou níveis altos de FvW em pacientes esquizofrênicos comparados com controles saudáveis ($p < 0,05$). No mesmo estudo correlacionaram o aumento do FvW com o pequeno aumento proteína C reativa, mostrando que as alterações dos dois marcadores estariam presentes em pacientes mais graves. O nosso estudo não apresentou essa associação quando comparado com os dois marcadores.

O Índice de massa corporal, pressão arterial diastólica e sistólica não apresentaram diferença significativa correlacionada com a capacidade funcional motora, o que sugere que os pacientes em tratamento, estão estabilizados e bem orientados sobre a doença e as alterações metabólicas que podem ocorrer.

Os pacientes esquizofrênicos apresentaram diminuição da capacidade funcional de 30% nos homens e 20% nas mulheres. Estes dados corroboram com o estudo de Vancampfort et al, 2013 onde foi observado que os pacientes esquizofrênicos apresentam um prejuízo na sua capacidade funcional motora de até 20% a menos na distância no teste de caminhada de 6 minutos em comparação com controles saudáveis ($P < 0.001$). No estudo de Vancampfort et al, 2011, foi correlacionado o prejuízo no desempenho funcional podendo estar associado com excesso de peso e complicações metabólicas, prejuízo na aptidão muscular, tabagismo, sintomas negativos e depressivos, uso de medicamentos antipsicóticos e a redução da qualidade de vida. No nosso estudo não houve diferença no desempenho funcional associado com o tabagismo e medicações antipsicóticas.

Os pacientes mostraram um aumento de 121% na dispneia quando comparado com a média populacional brasileira. Em comparação com o estudo de Vancampfort et al 2013, onde pacientes com transtorno mental grave apresentam uma diminuição do volume expiratório forçado reduzido em 1 s (VEF1) e capacidade vital forçada (FVC), em comparação com controles saudáveis. Prejuízos nesses parâmetros de função pulmonar também estão associados com complicações metabólicas (Himelhock et al, 2004).

Entre os marcadores inflamatórios, destaca-se a Proteína C Reativa na soma de evidências nas doenças psiquiátricas graves, principalmente na esquizofrenia. No nosso

estudo observamos a associação de níveis elevados de PCR com o prejuízo funcional deste pacientes. Singh et al, 2014 realizou uma revisão mostrando o papel da proteína C reativa na esquizofrenia com 16 estudos onde a PCR apresentou níveis elevados em 14 estudos. No estudo de Vuksan-Cusa et al, 2010 os pacientes apresentaram níveis elevados de PCR associado com o risco de desenvolvimento de síndrome metabólicas. No nosso estudo a PCR não apresentou associação com IMC e não avaliamos outras variáveis de risco de doença metabólica.

No estudo de Dickerson et al, 2013 foi avaliado a proteína C reativa ultra sensível e no nosso dosamos apenas a PCR, porém foi observado níveis altos de PCR em pacientes esquizofrênicos quando comparados com os controles saudáveis com o $p < 0,001$, no mesmo estudo quando comparados pacientes esquizofrênicos, os pacientes bipolares com controles não houve diferença significativa e após aplicado uma regressão logística os resultados se permaneceram os mesmos.

As médias da pressão arterial diastólica e sistólica apresentavam-se abaixo da média populacional; estes resultados podem ser compreendidos a partir do estudo de Mackin, 2008, onde revisou os efeitos cardíacos na utilização de fármacos antipsicóticos. Ele mostrou que o uso de Clozapina pode estar associado à hipotensão ortostática devido a propriedade antagonista da Clozapina nos receptores colinérgicos e $\alpha 1$ adrenérgico, o que ocasionaria a hipotensão ortostática, ocorrendo através da repolarização cardíaca anormal apresentada pela lentidão na repolarização ventricular. Este mesmo estudo mostrou que além da hipotensão a Clozapina pode provocar bradicardia, podendo assim estar associada com a diminuição da frequência cardíaca. Esses achados também foram encontrados na nossa amostra.

Podemos observar no recrutamento amostral que houve uma perda de 51,32% dos pacientes, especialmente devido à desatualização dos telefones nos cadastros hospitalares. Dos 162 pacientes excluídos 64% não participaram devido ao não comparecimento nas consultas médicas, apenas os familiares, já haviam participado de outros estudos recentemente ou apresentavam alguma deficiência física.

O presente estudo apresentou algumas limitações, como a não inclusão de escalas psiquiátricas (BARS-Brief Adherence Rating Scale, PANSS-The Positive and Negative Syndrome Scale entre outros), escalas de depressão (Escala de depressão de Beck, Escala de depressão de Hamilton entre outras). Proteína C Reativa ultra sensível, avaliação de alterações metabólicas (glicose, colesterol, triglicérides entre outros), por medicação utilizada especificamente e outros marcadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas entre outros). Sugerimos para estudos futuros é que sejam incluídos as escalas psiquiátricas, marcadores inflamatórios e avaliação de alterações metabólicas.

Este estudo revela a influência entre o prejuízo na capacidade funcional motora e marcadores inflamatórios na esquizofrenia, uma doença multifacetada e complexa, com prejuízo tanto no âmbito físico como psíquico. Revela adicionalmente a necessidade de uma abordagem multiprofissional nos pacientes psiquiátricos graves, em especial do profissional fisioterapeuta para avaliação, promoção e tratamento do prejuízo funcional contribuindo para melhor entendimento e manejo da saúde mental e física dos pacientes.

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

Referências Bibliográficas

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

American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111–7.

Azevedo Carmem Lucia, Guimarães Lísia, Lobato Maria Inês, Belmonte-de-Abreu Paulo. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 184-188, 2007.

Barros Alba. Anamnse e exame físico. Artmed. Porto Alegre, 2010.

Britto R., Perreira V., Pires S., Teste de caminhada de seis minutos em diferentes faixas etárias e índices de massa corporal. Rev. bras. fisioter., São Carlos, v. 11, n. 2, p. 147-151, mar./abr. 2007.

Carrara Dirceu, Avelar Ariane, Kusahara Denise. Câmara técnica do Coren SP. Oximetria de Pulso Arterial, 2009.

Dickerson F., Stallings C., Origoni A., Vaughan C., Khushalani S. C-reactive protein is elevated in schizophrenia. Schizophrenia Research 143 (2013) 198–202.

Dourado Victor. Equações de Referência para o Teste de Caminhada de Seis Minutos em Indivíduos Saudáveis. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010.

Enright Paul. The Six-Minute Walk Test. Respiratory care 48, 8. 2013.

Feigenson Keith, Kusnecov Alex, Silverstein. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. Neuroscience and Biobehavioral reviews 38 (2014) 72-93.

Fernandes Pâmela, Pereira Natália, Santos Andréa, Soares Maria. Teste de Caminhada de Seis Minutos: avaliação da capacidade funcional de indivíduos sedentários. *Rev Bras Cardiol.* 2012;25(3):185-191.

Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161(12):2317-9.

Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S, Agartz I, Ueland T, Andreassen OA. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 726-734.

Mackin Paul. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 3-14.

Manu P., Christoph U., Martien W., Mitchell A., Probst M. Vancampfort D, De Hert. M. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. Causation. *World Psychiatry* 13:2 - Junho 2014.

Martín-Sierra A, Vancampfort D, Probst M, et al. Walking capacity is associated with health related quality of life and physical activity level in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(4):211-6.

Saha S, Chant D, McGrant J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64, 2007, 1123-1131.

SBH: IV Diretrizes de Hipertensão Arterial Brasileira, 2013: Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Campos do Jordão, fev 2002.

Singh Bisu, Chaudhuri Tapas. Role of C-reactive protein in schizophrenia: Na overview. *Psychiatry Research* 2014.

Vancampfort Davy, Michel Probst, Kim Sweers, Katrien Maurissen, Jan Knapen, Marc De Hert. Reliability, minimal detectable changes, practice effects and correlates of the 6-min walk test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 187 (2010) 62–67.

Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, De Hert M. Reliability minimal detectable changes, practice effects and correlates of the 6-min walk test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;187:62–7.

Vancampfort D, Probst M, De Herdt A, et al. An impaired health related muscular fitness contributes to a reduced walking capacity in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2013;13(5).

Vancampfort, D, Probst M, Stubbs B, Soundy A, De Herdt A, De Hert M. Associations between expiratory spirometry parameters and limitations in daily life activities in patients with schizophrenia. *General Hospital Psychiatry* 36 (2014a) 172–176.

Vancampfort Davy, Probst Michel, De Hert Marc, Soundy Andrey, Stubbs Brendon, Stroobants Marc, De Herdt Amber. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia a systematic review. *Informa healthcare*. 2014b.

Vuksan Cusa, Sagud M, Jakovljevic M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 22, 275-277, 2010.

Anexos

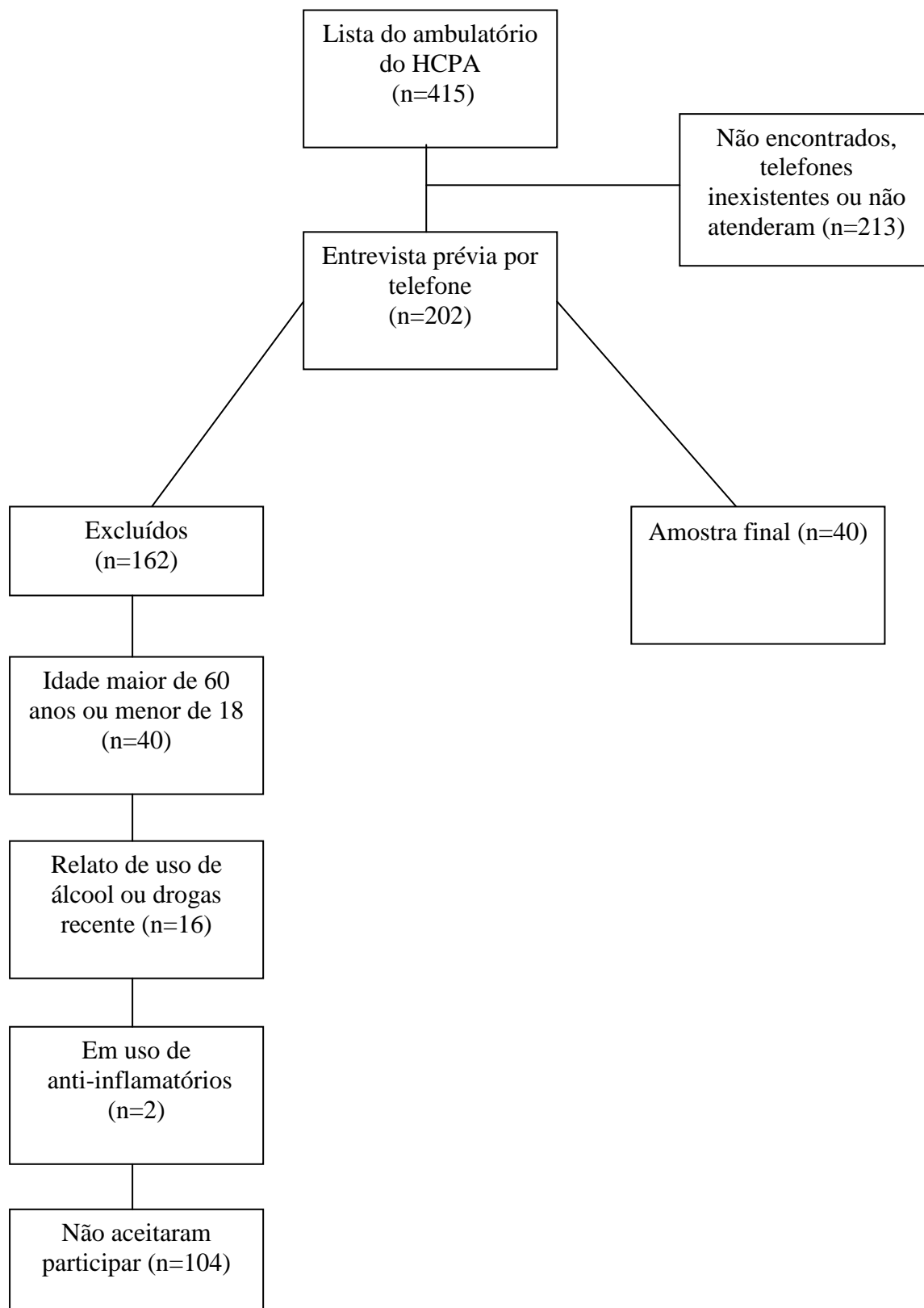


Figura 1- Diagrama do recrutamento amostral de pacientes esquizofrênicos em tratamento no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de Janeiro de 2012 a Dezembro de 2013 com o fluxo de inclusão.

Tabela 1- Características sociodemográficas e clínicas de uma amostra de 40 pacientes esquizofrênicos estabilizados, de acordo com o tempo de doença (percentil 25 = 7 anos de doença).

Variável	≤ 7 anos doença	> 7 anos doença	Teste	p
Idade	32,83±7,48	37,93±8,64	t independente	0,084
IMC	26,59±5,26	27,51±3,85	t independente	0,539
Fumo sim	9/12	18/28	Qui-quadrado	0,716
≤ 8 anos de estudo	4/12	14/28	Qui-quadrado	0,268
Clozapina	8/12	21/28	Qui-quadrado	0,704
Estado civil solteiro/separado	9/12	28/28	Qui-quadrado	0,022

Tabela 2- Médias das variáveis de uma amostra de 40 pacientes esquizofrênicos estabilizados, comparadas com médias de dados populacionais.

Variável (unidade)	Casos (média)	População (média)	Diferença (% em relação á população)	p
Frequência cardíaca (bpm)	92,00	80,00	15,00	0,004
Pressão arterial diastólica (mm Hg)	74,50	85,00	12,35	0,001
Pressão arterial sistólica (mm Hg)	114,25	130,00	12,12	<0,001
Saturação (%)	95,13	97,50	2,43	0,338
Frequência respiratória (irpm)	12,88	17,00	24,23	<0,001
Proteína C Reativa	6,18	4,00	54,50	0,015
Fator de Von Willebrand	107,10	105,00	2,00	0,712
Borg / dispnéia	2,21	1,00	121,00	0,005
Teste de caminhada em homens	3,85	5,76	33,16	<0,001
Teste de caminhada em mulheres	4,04	4,94	19,22	0,024

Fonte: Frequência cardíaca (Sociedade Brasileira de Hipertensão), pressão arterial diastólica e pressão arterial sistólica (Sociedade Brasileira de Hipertensão), Saturação (Carrara, 2009), Frequência respiratória (Barros, 2010), Proteína C reativa e Fator de Von Willebrand (Valores do laboratório do HCPA), Escala de Borg, teste de caminhada em homens e teste de caminhada em mulheres (Britto e Souza, 2006).

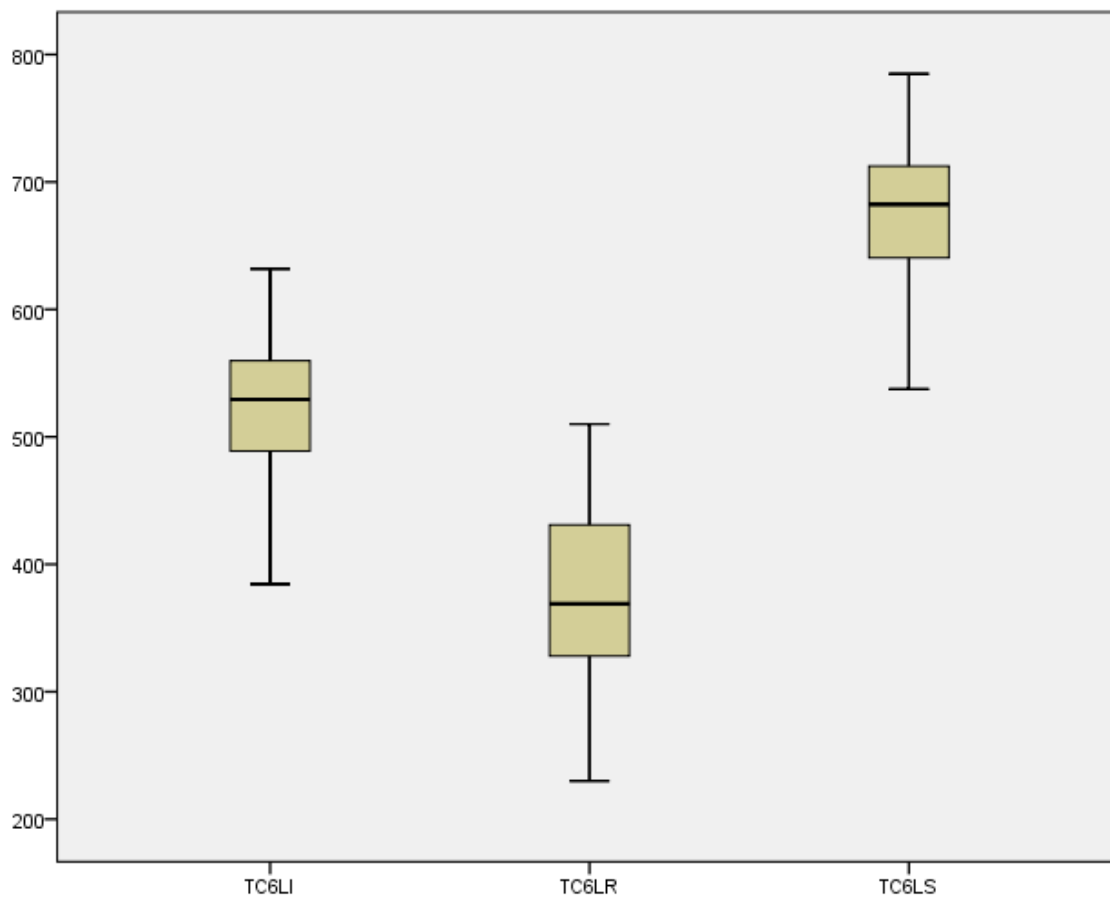


Figura 2: Resultado no teste de caminhada de 6 minutos de 40 pacientes esquizofrênicos estabilizados apresentando o observado e estimado segundo a fórmula de Enright e Sherrill, 2013.

TC6LI (Distância prevista inferior no teste de caminhada de 6 minutos), TC6LS (Distância prevista superior no teste de caminhada de 6 minutos) e TC6LR (Resultado obtido no teste de caminhada de 6 minutos).

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos achados deste estudo são de importante relevância para a população psiquiátrica, mostrando a associação do prejuízo funcional motor com a Proteína C Reativa, sendo a esquizofrenia uma doença complexa e multifacetária que necessita de um tratamento multidisciplinar visando tanto a saúde mental como física deste paciente.

O aumento na mortalidade na população esquizofrênica é elevado devido ao grande prejuízo na sua saúde em geral, sendo o sedentarismo contribuinte para o aumento do IMC e um risco maior para doenças metabólicas. O paciente esquizofrênico caminha em média 20% a menos no teste de caminhada de 6 min comparado a população em geral, podendo estar relacionado com a qualidade de vida e deficiência no funcionamento social e emocional.

Apesar do papel de marcadores inflamatórios na esquizofrenia não ter sido bem esclarecido, estão sendo investigados em inúmeros estudos, sendo associado como causa do fenômeno patológico. Um ponto importante deste estudo foi o aumento sérico da Proteína C reativa associado com um maior prejuízo funcional motor, ou seja, apresentando um paciente com maior deterioração tanto no âmbito intrínseco como extrínseco. Podemos também observar neste estudo os efeitos colaterais do tratamento medicamentoso nos pacientes, onde encontramos sinais de hipotensão postural e bradicardia justificados pelo uso da clozapina.

Ressaltamos a necessidade do tratamento multidisciplinar destes pacientes, pois em países desenvolvidos estudos evidenciam a necessidade e a importância do tratamento fisioterapêutico para o paciente esquizofrênico tanto com técnicas convencionais bem como promovendo o incentivo e a prática da atividade física. É fundamental uma avaliação e tratamento correto tanto no aspecto psíquico como físico,

reintegrando este paciente para a sociedade com a melhor qualidade de vida possível.

Apesar do tamanho amostral pequeno nossos resultados foram expressivos, o que acreditamos com um tamanho amostral maior seriam ainda mais importantes. O manejo destes indivíduos foi complicado durante o teste, sendo uma de nossas principais restrições, porém conseguimos superar, mas sugerimos para estudos posteriores um tamanho amostral maior e a busca por um manejo mais adequado para destes pacientes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguiar C., Alves C. Rodrigues F., Barros F. Sousa F. Vasconcelos S. Esquizofrenia: uma doença inflamatória?. J Bras Psiquiatr. 2010;59(1):52-57.

American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. MARCH 2002.

American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2006.

Andersen Marie, Orsted David, Nordestgaard Borge. 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.

Azevedo Carmem Lucia, Guimarães Lísia, Lobato Maria Inês, Belmonte-de-Abreu Paulo. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 184-188, 2007.

Britto Raquel e Souza Lidiane. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização Brasileira. Fisioterapia em Movimento, Curitiba, v.19, n.4, p. 49-54, out./dez., 2006.

Connell Kara, Thakore Jogin, Dev Kumlesh. Pro-inflammatory cytokine levels are raised in female schizophrenia patients treated with clozapine. Schizophrenia Research 156 (2014) 1–8

Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J 280: 66-68, 1980

Crow TJ: The two-syndrome concept: origins and current status: schizophr Bull 11: 471-486, 1985.

De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. World Psychiatry, 2009, 8, 15-22.

Dourado Victor. Equações de Referência para o Teste de Caminhada de Seis Minutos em Indivíduos Saudáveis. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010.

Enright Paul. The Six-Minute Walk Test. *Respiratory care* 48, 8. 2013.

Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, et al. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry research* 149, 267-271, 2007.

Feigenson Keith, Kusnecov Alex, Silverstein. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral reviews* 38 (2014) 72-93.

Henry LP, Amminger GP, Harris MG, et al. The EPPIC follow –up study of first-episode psychosis: longer-term clinical and functional outcome 7 years after in-dex admission. *Journal Cli Psychiatry* 71: 716-728, 2010.

Hope S, Melle I, Aukrust P, Steen NE, Birkenaes AB, Lorentzen S, Agartz I, Ueland T, Andreassen OA. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. *Bipolar Disorders* 2009: 11: 726–734.

Hope S, Thor Ueland, Nils Eiel Steen, Ingrid Dieset, Steinar Lorentzen, Ingrid Agartz, Pål Aukrust, Ole A. Andreassen. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 145,36–42, 2013.

Hor Kahyee and Taylor Mark. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology* 24 (2010) Supplement 4. 81–90

Kerling Arno, Uwe Tegtbur, Marc Ziegenbein, Lena Grams, Dirk Robert Heinze and Marcel Sieberer. Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Schizophrenia. *Psychiatr Q* (2013) 84:417–427.

Kunz Mauricio, Ceréser Keila, Goi Pedro, Fries Gabriel, Teixeira Antonio, Fernandes Brisa, Belmonte de Abreu Paulo, SantAnna Marcia, Kapczinski Flávio, Gama Clarissa. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF in patients with bipolar disorders and schizophrenia: differences in pro and anti-inflammatory balance. *Revista Brasileira de Psiquiatria* Vol 3 set 2011.

Liberman Jeffrey, Stroup T, Perkins Diana. *Fundamentos da Esquizofrenia*. Porto Alegre. Artmed, 2013.

Mainar A., J. Rejas-Gutiérrez, R. Navarro-Artieda, M. Blanca-Tamayo. C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *European Psychiatry*, 2011.

Manu P., Christoph U., Martien W., Mitchell A., Probst M. Vancampfort D, De Hert. M. Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. Causation. *World Psychiatry* 13:2 - Junho 2014.

Meyer Urs. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity* 25 (2011) 1507-1518.

Muller Norbert, Myint Aye, Krause Daniela, Weidinger Elif, Schwarz Markus. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 42 (2013) 146-153.

Noto Cristiano, Bressan Rodrigo. *Esquizofrenia: Avanços no Tratamento Multidisciplinar*. Porto Alegre: Artmed, 2012.

Pereira P, Santos A, Soares M. Teste de caminhada de seis minutos: avaliação da capacidade funcional em indivíduos sedentários. *Revista Brasileira de Cardiologia* 2012, 25(3): 185-191.

Pires SR, Oliveira AC, Parreira VF e Britto RR. Teste de caminhada de seis minutos em diferentes faixas. *Revista brasileira de fisioterapia*, São Carlos, v. 11, n. 2, p. 147-151, mar./abr. 2007.

Potapova A, Cohen I, Doronin S. Von willebrand factor increases endothelial cell adhesiveness for human mesenchymal stem cells by activating p38 mitogen-activated protein kinase. *Stem Cell Research & Therapy*, 1:35, 2010.

Procyshyn R., Vila-Rodriguez F., Honer W., Barr A. Clozapine administered once versus twice daily: Does it make a difference? *Medical Hypotheses* 82 (2014) 225–228.

Saha S, Chant D, McGrant J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64, 2007, 1123-1131.

Schneider C., Corrigall, Hayes D., Kyriakopoulos M., Frangou F. Systematic review of the efficacy and tolerability of Clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *European Psychiatry* 29 (2014) 1–10.

Sharma Eesha, Rao Naren, Venkatasubramanian Ganesan. Association between antipsychotic-induced metabolic side-effects and clinical improvement: A review on the Evidence for ‘‘metabolic threshold’’. *Asian Journal of Psychiatry* 8 (2014) 12–21.

Sierra Ana, Vancampfort Davy, Probst Michel, Bobes Julio, Maurissen Katrien, Sweers Kim, Schepper Els, Hert Marc. Walking capacity is associated with health related quality of life and physical activity level in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39(4):211-6.

Singh Bisu, Chaudhuri Tapas. Role of C-reactive protein in schizophrenia: Na overview. *Psychiatry Research* 2014.

Stroup S, Marder, Lieberman. Tratamento farmacológico. Fundamentos da esquizofrenia. 190-191. Porto Alegre. Artmed, 2013.

Stubbs B, Soundy A, Probst M, De Hert M, Herdt A, Vancampfort D. Understanding the role of physiotherapists in schizophrenia na international perspective from members

of the International Organisation of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Journal of Mental Health*. 2014.

Subotnik K., Ventura J., Gretchen-Doorly D., Hellemann G., Agee E., Casaus L., Luo J., Villa K., Nuechterlein K. The impact of second-generation antipsychotic adherence on positive and negative symptoms in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* (2014).

Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Van Winkel R, Deckx S, Maurissen K, Peuskens J, De Hert M. Considering a frame of reference of physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Research* 177, 2010, 271-279.

Vancampfort D., Probst M., Sweers K., Knapen J., Hert M.. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011a: 123: 423–430.

Vancampfort Davy, Michel Probst, Kim Sweers, Katrien Maurissen, Jan Knapen, Marc De Hert. Reliability, minimal detectable changes, practice effects and correlates of the 6-min walk test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 187, 2011b: 62–67.

Vancampfort Davy, Kim Sweers, Michel Probst, Alex J. Mitchell, Jan Knapen and Marc De Hert. Quality Assessment of Physical Activity Recommendations Within Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cardio-metabolic Risk Factors in People With Schizophrenia. *Community Ment Health J* 2011c, 47:703–710.

Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Scheewe T, Remans S, De Hert M. A systematic review of correlates of physical activity (PA) in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012a: 125: 352–362.

Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Knapen J, De Herdt A, De Hert M. The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2012b, 125: 382-387.

Vancampfort Davy, Michel Probst, Amber De Herdt, Rui Manuel Nunes Corredeira, Attilio Carraro, Dirk De Wachter and Marc De Hert. An impaired health related muscular fitness contributes to a reduced walking capacity in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Biomedcenter Psychiatry* 2013, 13:5.

Vancampfort Davy, Probst Michel, De Hert Marc, Soundy Andrey, Stubbs Brendon, Stroobants Marc, De Herdt Amber. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia a systematic review. *Informa healthcare*. 2014a.

Vancampfort Davy, Probst Michel, Stroobants Marc, De Hert Marc, Soundy Andrey, De Herdt Amber. Metabolic syndrome and lung function in schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Research* June 2014b.

Vieira M., Cristiano V. Ferrão Y., Aldabe D. e Lagni V. Efeitos da Fisioterapia Aquática no Tratamento de Transtornos Mentais – Um Estudo Piloto. *Rev Neurocienc* 2011

Vuksan Cusa, Sagud M, Jakovleivic M. C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 22, 275-277, 2010.

ANEXOS

- a. Projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA

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

TÍTULO:

Avaliação da postura e da capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos, submetidos a diferentes tratamentos medicamentosos.

**Alunas: Viviane Batista Cristiano
Michele Fonseca Vieira**

ORIENTADOR:

**Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu
2010**

1. Identificação

- 1 Título do Projeto: Avaliação da postura e da capacidade funcional motora em pacientes esquizofrênicos, submetidos a diferentes tratamentos medicamentosos.
 - 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 e Ft. Vera Striebel
 - 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 esquizofrênica¹, 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^{2,3}. 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^{1,2}. 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^{1,2,3}.

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^{2, 4, 5, 6}.

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^{2,3}.

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^{7,8,9,10}.

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^{7,8,9,10}.

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^{11,12,13}.

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

alterações¹⁴, 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 indivíduos².

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

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^{14, 15}.

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 danos¹⁶.

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^{5, 6}.

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

consequentemente poderá levar a ganho de peso e diminuição da capacidade aeróbica¹⁶.

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^{17,18}.

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^{4, 19}.

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)¹ 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)¹;
- 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 verificada 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: PCRreativa 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 PCRreativa sendo uma proteína de fase aguda e o fator de Von Willebrand um marcador de ativação celular endotelial.

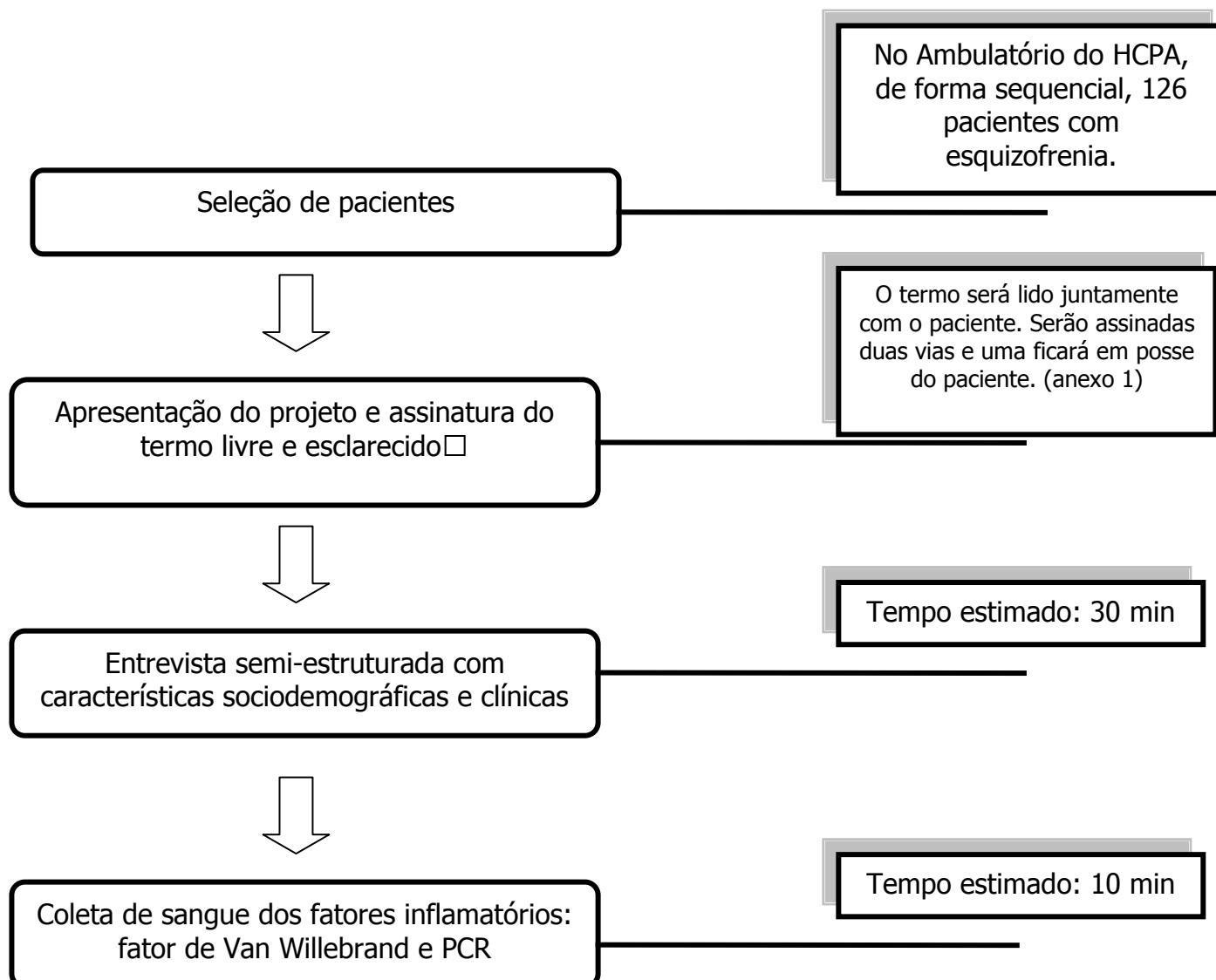
4.7- Coleta das amostras e análise bioquímica:

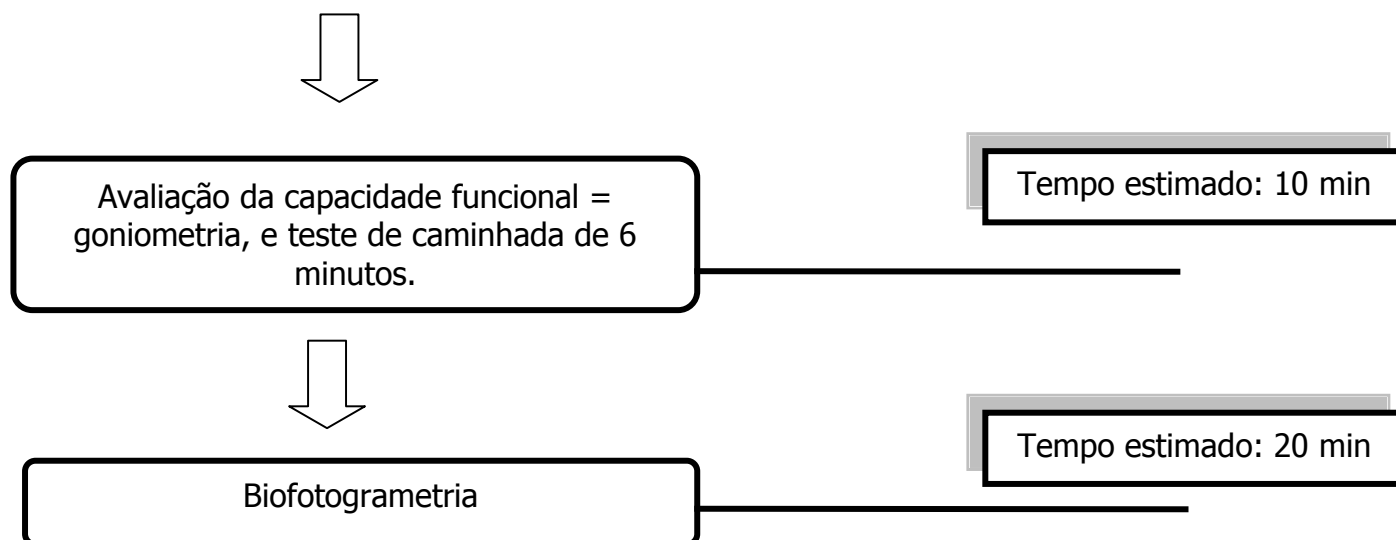
As amostras serão colhidas após o devido consentimento do paciente por um técnico especializado em coleta de sangue. Serão coletados 5 ml de sangue total em tubos de ensaios, devidamente etiquetados com as etiquetas com código de barra, para a PCR será utilizado soro coletado em tubos com gel separador,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





6 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 freqüências 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

Pesquisador Responsável	Paulo Silva Belmonte de Abreu				
Classificação do Estudo	Pesquisa em Seres Humanos				
Financiado por:	FIPE//Pesquisador//				
N (Número de Sujeitos de Pesquisa)	126				

Exames Clínicos - Sangue

Exames		Financiador	Quantidade	V.U	Valor Total
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
SUBTOTAL (Exames)					R\$ 2.961,00

Consultas

Consultas		Financiador	Quantidade	V.U	Valor Total
Sala para consultas no prédio de pesquisa	0	FIPE	126	R\$ 7,55	R\$ 951,30
SUBTOTAL (consultas)					R\$ 951,30

Materiais de escritório

Materiais de escritório		Financiador	Quantidade	V.U	Valor Total
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

SUBTOTAL (Materiais de escritório) R\$ 787,50

Total do projeto: R\$4.699,80

FIPE R\$ 4.699,80

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;

8 – Anexos

8.1-Anexo 1

Termo de Consentimento Livre e esclarecido

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^{as} 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 medição 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 prevê 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

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

09, 11, 2011

110083TRV

2

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

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

09/11/2011

110083 TAN

Endereço do Pesquisador: Dr. Paulo Belmonte de Abreu
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