

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

CAROLINA MELLO SPERB

**CAPACIDADE DE DIFUSÃO PULMONAR E ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE
COMPLEMENTO C3 E C4 EM TABAGISTAS COM E SEM ESQUIZOFRENIA**

PORTO ALEGRE

2012

CAROLINA MELLO SPERB

**CAPACIDADE DE DIFUSÃO PULMONAR E ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE
COMPLEMENTO C3 E C4 EM TABAGISTAS COM E SEM ESQUIZOFRENIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas – Psiquiatria Faculdade de Medicina da UFRGS, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

PORTO ALEGRE

2012

Dedico este trabalho ao meu filho, razão maior de lutar pelos meus ideais, e família, que me incentivou e apoiou nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Ao meu filho Pedro e meus pais e irmãs pelo apoio diário.

Ao Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu pela oportunidade e dedicação ao trabalho.

Ao Prof. Dr. Sergio Menna Barreto pela atenção dedicada sempre que necessário

Aos colegas Danilo Rocha e Alexei Gil que confiaram na minha capacidade para desenvolver esse trabalho.

À FIPE pela contribuição financeira oferecida neste projeto de pesquisa.

Às instituições Hospital de Clínicas de Porto Alegre, CAPS II Alvorada e Hospital Porto Alegre.

Aos pacientes e voluntários que participaram deste estudo.

Ao setor de pneumologia e CAPS HCPA.

Às amigas por todo apoio.

Aos profissionais que direta ou indiretamente colaboraram com o sucesso dessa pesquisa.

À UFRGS, por ser uma Instituição muito conceituada, meu orgulho de ser Terapeuta Ocupacional e estar representando a minha profissão.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Indivíduos com SZ (esquizofrenia) fumam até três vezes mais que a taxa da população em geral. Constatou-se que fumantes com esquizofrenia fumam mais intensamente do que comparados com fumantes não esquizofrênicos. Adicionalmente, existem relatos não sistemáticos de que apesar de alta taxa de tabagismo, os esquizofrênicos apresentam proporcionalmente pouca lesão pulmonar comparado com tabagistas de igual consumo sem esquizofrenia. Esta diferença, se confirmada, poderia sugerir mecanismos diferentes de reação a agentes exógenos nos sistema respiratório, e entre estes mecanismos diferentes poderia estar o sistema de complemento, já evidenciado em estudos do grupo de pesquisa, porém sem controle para tabagismo. Este estudo investigou se a capacidade de difusão pulmonar em SZ é maior que em NSZ, e se o sistema complemento C3 e C4 é diferente entre SZ e NSZ e ao mesmo tempo está associado a difusão pulmonar de forma diferente em SZ e NSZ.

OBJETIVOS: comparar a capacidade de difusão pulmonar e complemento C3 e C4 em pacientes fumantes com e sem esquizofrenia e analisar se existe evidência de mecanismos diferentes mediando prejuízo na capacidade de difusão em tabagistas com e sem SZ.

MÉTODOS: esse é um estudo caso controle pareado, desenhado para ser multicêntrico, no momento descrevendo resultados de um centro. Recrutados 30 tabagistas sendo 15 SZ e 15 NSZ pareados por sexo, idade e tempo de tabagismo. Foram medidos complemento C3 e C4, espirometria e difusão pulmonar, dependência de nicotina pelo Teste de Fargerstrom e psicopatologia psiquiátrica nos portadores de esquizofrenia pelo Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS). Os pacientes foram oriundos do centro colaborador do estudo no HCPA.

RESULTADOS: C3 foi significativamente maior em SZ quando comparado com controles ($p=0,041$), e C4 não mostrou diferença. Houve associação negativa entre o C4 e a capacidade de difusão somente no grupo controle ($r=-0,692$; $p=0,009$), sem diferença significativa no grupo de esquizofrênicos ($r=0,451$; $p=0,141$). Os grupos foram equivalentes em idade, grau de dependência de nicotina, porém foram diferentes em relação a ocupação ($p=0,001$). O grupo de esquizofrênicos apresenta maior proporção de desempregados e em benefício do que os controles. Desta forma, apesar de C3 mais aumentado em esquizofrênicos, este sistema aparentemente não media perda de difusão pulmonar, enquanto que aparentemente C4 mostra diferença quanto a prejuízo de difusão em esquizofrênicos tabagistas (maior C4 associado a menor capacidade de difusão somente nos tabagistas sem esquizofrenia).

CONCLUSÃO: Quanto ao sistema complemento, houve maior ativação do C3 em tabagistas portadores de esquizofrenia comparados com tabagistas sem esquizofrenia, o que corrobora pesquisas anteriores que descrevem ativação do sistema complemento na SZ indicado pelo aumento dos níveis de C3. Curiosamente, somente nos controles tabagistas foi identificada associação entre aumento de C4 e redução da capacidade de difusão pulmonar. Nos pacientes com esquizofrenia não houve relação entre ativação de C4 e prejuízo de difusão pulmonar, o que sugere um padrão de ativação do sistema de complemento diferente dos sujeitos normais,

preferencialmente pela via C3 e não pela via C4. Este fator não parece estar afetado pela diferença em escolaridade e trabalho, visto que era esperado que o aumento fosse maior nos esquizofrênicos devido a maior gravidade representada por menor índice de trabalho e menor escolaridade. Este estudo, se confirmado em amostras maiores envolvendo os outros centros colaboradores, pode confirmar existência de mecanismos diferentes de reação inflamatória em esquizofrenia.

Descritores: Esquizofrenia. Tabagismo. Complemento C3 e C4. Espirometria. Difusão pulmonar.

ABSTRACT

Background: Subjects with SZ (schizophrenia) smoke up to three times the rate of the general population. It was found that smokers with schizophrenia smoke more intensely than smokers compared with non-psychiatric. Additionally, there are no systematic reports that despite high rates of smoking, people with schizophrenia have proportionately less lung injury compared with smokers without schizophrenia equal consumption. This difference, if confirmed, would suggest different mechanisms of response to exogenous agents in the respiratory system, and between these different mechanisms could be the complement system, as evidenced in studies of the research group, but not control for smoking. This study investigated whether the pulmonary diffusion capacity in SZ is higher than in non-SZ, and the complement C3 and C4 is different between SZ and NSZ and if at the same time is associated with pulmonary diffusion differently in SZ and NSZ.

OBJECTIVES: To compare the pulmonary diffusion capacity and complement C3 and C4 in smokers with and without schizophrenia and examine whether there is evidence of different mechanisms mediating impaired diffusion capacity in smokers with and without SZ.

METHODS: This is a matched case-control study, designed as a multicenter, when describing the results of a center. Recruited 30 smokers and 15 non-schizophrenics and 15 schizophrenics matched for sex, age and duration of smoking. We measured C3 and C4 complement, spirometry and DLCO, nicotine dependence and the test Fargerstrom psychiatric psychopathology in patients with schizophrenia by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). The patients came from the study's collaborating center at HCPA.

RESULTS: C3 was significantly higher in SZ compared to controls ($p = 0.041$), and C4 showed no difference. There was a negative association between C4 and the ability to broadcast only in the control group ($r = -0.692$, $p = 0.009$), no significant difference in the schizophrenic group ($r = 0.451$, $p = 0.141$). The groups were equivalent in age, degree of nicotine dependence, but were different in relation to occupation ($p = 0.001$). The schizophrenic group has a higher proportion of unemployed and for the benefit of the controls. Thus, although most of C3 increased in schizophrenics, this system apparently did not measure loss of pulmonary diffusion, while C4 shows apparent difference in the loss of diffusion in schizophrenic smokers (greater C4 associated with a lower diffusion capacity in smokers without schizophrenia only) .

CONCLUSION: As the complement system, activation of C3 was higher in smokers with schizophrenia compared with smokers without schizophrenia, which corroborates previous studies that describe activation of the complement system in SZ indicated by increased levels of C3. Interestingly, only smokers in controls been identified association between increased C4 and reduction of pulmonary diffusion capacity. In patients with schizophrenia there was no relationship between activation of C4 and prejuízo pulmonary diffusion, which suggests a pattern of activation of the complement system different from normal subjects, preferably

through C3 and not via C4. This factor does not seem to be affected by the difference in schooling and work, as it was expected that the increase was greater in schizophrenics because of greater severity represented by lower rates of work and less schooling. This study, if confirmed in larger samples involving other collaborating centers, can confirm the existence of different mechanisms of inflammatory response in schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia. Smoking. Complement C3 and C4. Spirometry. Pulmonary diffusion.

LISTA DE ABREVIATURAS

BPRS	– Brief Psychiatric Rating Scale
C3	– complemento C3
C4	– complemento C4
CVF	– capacidade vital forçada
DCO	– capacidade de difusão do CO
DP	– difusão pulmonar
DPPC	– derrame pleural parapneumônico complicado
DSM IV	– Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4a. ed
ESP	– espirometria
HCPA	– Hospital de Clínicas de Porto Alegre
SPSS	– Statistical Package for the Social Sciences
SZ	– esquizofrenia
TTAB	– tempo de tabagismo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

A SZ é um distúrbio psicótico grave que apresenta sintomas importantes como delírios, alucinações, distúrbios do pensamento, disfunção cognitiva, alteração de afeto e comportamento com impacto negativo na qualidade de vida (LAKHAN, 2006). Apresenta falta de motivação, embotamento afetivo, isolamento social, impulsividade, falta de juízo crítico e baixo senso de responsabilidade. Ao mesmo tempo, portadores deste diagnóstico fumam até três vezes mais que a taxa da população em geral (FOSTER, 2004). El-Guebaly et al. relataram que a taxa de fumantes ativos, em pacientes com esquizofrenia no Canadá, era 61% comparada com 32% da população em geral.

Verificou-se que fumantes com esquizofrenia fumam mais intensamente do que comparados com fumantes não psiquiátricos (BOZIKAS, 2005). De Leon et al (2002), constataram que fumantes com esquizofrenia tinham 2,6 vezes mais probabilidade de ter alta dependência de nicotina baseada no teste de Fagerstrom para Dependência de Nicotina (FTND) do que fumantes em geral. No total, pessoas com esquizofrenia apresentam um significativo aumento da comorbidade para condições relacionadas a comportamentos modificáveis.

O consumo regular de tabaco aumentou desde que a industrialização do cigarro foi introduzida no século passado. Tem sido demonstrada morte prematura da metade dos usuários regulares de tabaco. O consumo está diminuindo em alguns países, mas em geral mais pessoas estão fumando. Ásia, Austrália e Oriente, são os maiores consumidores, seguido pelas Américas.

De acordo com resultados da pesquisa *Canadian Tabaco Use Monitoring Survey* (CTUMS), 18% da população (4,5 milhões) com 15 anos de idade ou mais eram fumantes ativos do Canadá. Adicionalmente, observa-se que o consumo de cigarro é mais comum entre

pacientes psiquiátricos do que na população em geral. Pacientes com esquizofrenia fumam mais (entre 70 e 90%) (BOZIKAS, 2005).

A maioria dos pacientes com câncer de pulmão vem de um grupo de pacientes com história de tabagismo e um padrão funcional de Doença Obstrutiva Pulmonar (BARAK, 2005). Dehezelin et al., relatam escores acima de 7 na escala de Fagerstrom para dependência de nicotina como um fator de risco para câncer em fumantes com consumo similar de tabaco (CARMO, 2002). O câncer de pulmão é um dos cânceres mais comuns do mundo chegando a 1,2 milhões de novos casos anualmente.

A literatura questiona por que fumantes com SZ têm menor incidência de câncer (GRINSHPOON, 2005). Assim como causas ambientais, outras possíveis causas para menor taxa de câncer de pulmão em portadores de esquizofrenia podem ser o fato desses pacientes morarem em instituições com maior acesso ao tratamento de saúde, ao mesmo tempo em quem estariam menos expostos a exposição a luz solar, participariam menos das atividades sociais, estivessem protegidos por erros inatos do metabolismo (de metionina, por exemplo), estariam mais expostos a estresse emocional, teriam níveis aumentados de colesterol e estariam expostos a uma possível atividade anti-tumoral de neurolépticos (Cohen et al. 2002; Del Bem et al., 2001).

Outra alternativa pode estar ligada à mortalidade mais precoce (CARNEY, 2006). Pacientes com esquizofrenia morrem em média 10 anos mais cedo do que a população em geral antes de alcançar a idade em que os cânceres são mais frequentes.

Não existe causa para a esquizofrenia, porém muitas hipóteses. Pesquisas apontam a relação da doença com processos inflamatórios do sistema complemento. Há indícios de que o sistema complemento esta ativado em diversas doenças neurodegenerativas causando perda neuronal, podendo ser um dos fatores da fisiopatologia da SZ (MAYILYAN et al., 2006).

É também conhecida a alta incidência de processos inflamatórios em pacientes esquizofrênicos.

Estudos apontam que o aumento dos níveis de C3 e C4 está relacionado à SZ. Na SZ, há a ativação das vias clássicas e da manose contribuindo para sua etiopatogênese por neurotoxicidade e apoptose neuronal. A apoptose neuronal é regulada pela cascata do complexo molecular que controla a ativação da família da cisteína protease onde ocorre a desregulação da cascata causando viabilidade neuronal e um déficit volumétrico e funcional do cérebro. A dosagem das proteínas C3 e C4 permite a avaliação, indiretamente da via da manose, separando e discriminando esta via da via clássica.

Este estudo investigou se a capacidade de difusão pulmonar em SZ é maior que em NSZ, e se o sistema complemento C3 e C4 é diferente entre SZ e NSZ e ao mesmo tempo está associado à difusão pulmonar de forma diferente em SZ e NSZ.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia afeta cerca de 1% da população mundial segundo a APA (American Psychiatric Association). O diagnóstico envolve o reconhecimento de uma constelação de sinais e sintomas associados com prejuízo no funcionamento ocupacional ou social. Os sintomas característicos da esquizofrenia envolvem uma faixa de disfunções cognitivas e emocionais que acometem a percepção, o pensamento inferencial, a linguagem e comunicação, monitoramento comportamental, o afeto, a fluência e a produtividade do pensamento e discurso, a capacidade hedônica, a volição, o impulso e a atenção.

Critérios Diagnósticos para SZ conforme o DSM-IV

Sintomas característicos: no mínimo dois dos seguintes quesitos, cada qual presente por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso):

- (1) delírios;
- (2) alucinações;
- (3) discurso desorganizado (descarrilamento ou incoerência);
- (4) comportamento amplamente desorganizado ou catatônico;
- (5) sintomas negativos, isto é, embotamento afetivo, alogia ou abulia.

Disfunção social/ocupacional: por uma porção significativa de tempo desde o início da perturbação, uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do

início da doença (ou quando o início se dá na infância ou adolescência, há incapacidade de atingir o nível esperado de realização interpessoal, acadêmica ou profissional) (CID-10).

A doença pode ser detectada entre o final da adolescência e meados da década dos 30 sendo raro o início antes da adolescência e após os 45 anos, acontecendo mais frequentemente em mulheres o início tardio. Estudos em hospitais sugerem uma incidência maior de SZ em homens. Mulheres internam menos em hospitais psiquiátricos (MAJ, SARTORIUS, 2005).

A SZ envolve disfunção em uma ou mais áreas importantes do funcionamento. Se a perturbação começa na infância ou adolescência, pode haver um fracasso em conquistar o que seria esperado do indivíduo, ao invés de uma deterioração do funcionamento; perturba o processo educacional, ocupacional e relações sociais. Além disso, através de efeitos adversos sobre a gestação, parto e desenvolvimento infantil, o ambiente pode também aumentar o risco da doença (ABREU; GIL, 2003; LARA 2004).

Segundo a CID 10, perturbação característica do pensamento esquizofrênico, aspectos periféricos de um conceito total, que são inibidos na atividade mental normalmente dirigidas, são trazidos para o primeiro plano e utilizados no lugar daqueles que são relevantes e adequados a situação. Dessa forma o pensamento se torna vago, elíptico e obscuro e sua expressão em palavras, algumas vezes incompreensível. O humor é caracteristicamente superficial, caprichoso ou incongruente.

Os resultados do (CLAMORS – *Cardiovascular, Lipid and Metabolic Outcomes research in Schizophrenia Study*) evidenciaram prevalência aumentada de Doenças Cardiovasculares e síndrome metabólica em pacientes espanhóis com esquizofrenia do que na população sem esquizofrenia (PIPER et al., 2010). No Brasil, Leitão Azevedo (2006) confirmou alta taxa de obesidade neste grupo populacional.

Existe uma associação intrincada entre esquizofrenia e dependências, sendo difícil separar causa de efeito. Existem processos de desregulação dopaminérgica e de patologia dopaminérgica presentes antes do início da doença, mostrando uma vulnerabilidade no sistema, e diferentes polimorfismos de genes ligados ao sistema dopaminérgico, com risco aumentado para a doença, especialmente genes de receptor de Dopamina 3, 4, de enzimas reguladoras, como COMT (Catecol-orto- metil-transferase e de transportador de Dopamina (WEINBERGER, 2006; NICODEMUS 2007).

Igualmente, existe o relato, apoiado por evidências farmacológicas, de que muitos pacientes portadores de esquizofrenia podem estar usando substâncias como o tabaco e cannabis para aliviar efeitos indesejáveis de drogas antagonistas de receptores de dopamina, que são a primeira escolha do tratamento dos sintomas da esquizofrenia.

Efetivamente é difícil separar causa de efeito, sendo possível que exista uma interação complexa entre vulnerabilidade e resposta a tratamento e a influências ambientais (DELBEM, 2001).

Segundo Wing (2001), uma pesquisa realizada com SZ e controles demonstrou que pacientes fumantes com esquizofrenia apresentaram alterações neuropsicológicas positivas pelo uso do tabaco. Esse estudo validou a idéia de pesquisas que apontam a associação da esquizofrenia à déficits neurocognitivos, alguns dos quais são melhoradas pela nicotina e tabagismo.

Para entender melhor a relação entre tabagismo e função cognitiva em esquizofrenia, foi realizado esse estudo transversal para avaliação do desempenho neuropsicológico em função do tabagismo em pacientes ambulatoriais clinicamente estáveis, com esquizofrenia e controles.

O tabagismo não alterou o desempenho neuropsicológico nos controles. Os resultados sugeriram que o tabagismo diferencialmente altera os resultados neuropsicológicos na esquizofrenia em comparação com controles não-psiquiátricos, e que nunca-fumantes podem apresentar mais deficiências neurocognitivas grave.

2.2 CAPACIDADE DE DIFUSÃO PULMONAR E ESQUIZOFRENIA

A) TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

A realização de testes de função pulmonar deve ser considerada se existem sintomas ou história de doença pulmonar quando fatores de risco estão presentes, tais como tabagismo.

A medida da capacidade de difusão do CO (DCO) reflete a capacidade dos pulmões de transferir gás através da interface alvéolo-capilar. Uma mistura especial contendo baixa fração de CO (0,3%) é inalada, a respiração é sustentada por 10 segundos e a concentração ao final da expiração também é mensurada. Alguns não conseguiram realizar a manobra por ser um exame que apresenta dificuldades de entendimento para pacientes que já possuem uma doença obstrutiva ou para realização do mesmo.

A capacidade de difusão pulmonar é um teste muito particular na avaliação funcional pulmonar, na medida em que não tem análogos. Transtornos funcionais restritivos e obstrutivos podem ser suspeitados clinicamente e qualificados radiologicamente. O mesmo não ocorre com capacidade de difusão pulmonar, que é um teste único, sem substitutos (BARRETO et al., 2009).

A capacidade de difusão pulmonar é medida pela taxa de transferência de monóxido de carbono (DCO) do alvéolo para os capilares em relação à pressão motriz do gás através das

membranas alvéolos-capilares. A área (e a espessura) da superfície alvéolo-capilar, e taxa de hemoglobina são determinantes da capacidade de difusão. Os métodos usados para a medida da capacidade de difusão são as de respiração única ou de respiração múltipla. O mais usado é o de respiração única de uma mistura de gases constituídos por hélio (He) e monóxido de carbono (CO); o He avalia ao volume alveolar em que ocorre a transferência do CO (WEST et al., 2005; GOMES, et al., 2007).

A mensuração da capacidade de difusão pulmonar é também (ou mais apropriadamente) chamada de fator de transferência para o CO (TCO).

A redução da capacidade de difusão é forte indicadora de doença do parênquima pulmonar e está comumente reduzida em DPPC com enfisema, nas doenças vasculares pulmonares e nas doenças intersticiais pulmonares. Doenças apenas das vias aéreas, como asma e bronquite crônica usualmente não afetam a capacidade de difusão. Hemorragias alveolares aumentam a captação de difusão. Os limites de normalidade para a capacidade de difusão estão entre 75% e 140% do previsto. (Neas 1996; Macintyre 2005; Pereira, 2002)

A DCO esta reduzida quando há perda da superfície alveolar ou espessamento da membrana alvéolo-capilar ou anemia. A medida de DCO é essencial para diagnóstico e acompanhamento das doenças infiltrativas difusas e para separar enfisema de outras doenças obstrutivas, justificando assim a importância desse exame para a realização do projeto.

A espirometria mede volumes e fluxos aéreos onde são realizadas manobras de capacidade vital lenta e de capacidade vital forçada (CVF) incluindo a medida do volume de ar que pode ser inalado ou expirado. Os expirômetros podem medir o volume respirado diretamente ou medem o fluxo e elétrica ou digitalmente integrar o fluxo para calcular o volume. Os vários volumes e capacidades pulmonares incluem o volume de reserva

expiratória, capacidade residual funcional, capacidade inspiratória, volume de reserva inspiratória e volume de ar corrente (PARSONS et al.,2000).

O aparecimento de distúrbios nos exames de função pulmonar são caracterizados pela redução dos fluxos em relação ao volume disponível para expiração.

Menna Barreto et al., (1993) em estudo retrospectivo para investigar a prevalência e a gravidade da diminuição da capacidade da difusão pulmonar por monóxido de carbono em pacientes com carcinoma de pulmão, formularam a hipótese de que a redução da difusão da capacidade pulmonar em pacientes com câncer de pulmão poderia ser devido à presença coincidente de enfisema pulmonar. Schabath et al., (2005), e mais recentemente, Wu et al., (2007) demonstraram que o enfisema era fator de risco para o câncer de pulmão.

Achados em esquizofrenia e tabagismo relatam que SZ fumantes tem uma maior capacidade de difusão pulmonar que os não esquizofrênicos fumantes. No entanto, verificou-se que necessita haver mais pesquisas referentes a esse assunto.

A mortalidade devida a causas múltiplas mostrou ser maior em pacientes com esquizofrenia do que a população em geral. Indivíduos com esquizofrenia também tem uma taxa maior de suicídios, prematuro desenvolvimento de doenças cardiovasculares, alta incidência de síndromes metabólicas incluindo alterações lipídicas. É possível que pacientes com esquizofrenia sejam especialmente vulneráveis a desenvolver enfisema.

Contrariamente às evidências de maior prevalência nas doenças cardiovasculares e síndrome metabólica, muitos estudos referem um número reduzido de risco de câncer em pacientes com esquizofrenia. Entretanto, a relação entre a esquizofrenia e câncer tem mostrado resultados conflitantes. Goldacre et al (2005) não mostraram evidência de que a esquizofrenia proteja para câncer em geral. Entretanto, afirmando que não se pode adotar

como regra a possibilidade de que a esquizofrenia proteja contra câncer de pulmão até certo ponto devido à alta incidência de fumantes na população com esquizofrenia estudada por eles.

2.3 ESQUIZOFRENIA E COMPLEMENTO C3 E C4

Há estudos demonstrando que a fisiopatologia da esquizofrenia pode estar ligada a processos inflamatórios (Reddy, et al.,1996), radicais livres (Gama et al., 2006, 2008), alterações de neurotrofinas (Gama et al., 2007; Vargas et al., 2008) e desregulação na plasticidade sináptica (Gatracos et al., 2007).

É também conhecida a alta incidência de processos inflamatórios em pacientes esquizofrênicos. Em uma revisão realizada por Potvin e colaboradores (2008) foram encontradas evidências de uma relação entre SZ e processos inflamatórios. Há indícios de que o sistema complemento está ativo em várias doenças neurodegenerativas, com evidências incipientes de que o sistema complemento esta envolvido na SZ, com ativação das vias clássica e da manose, possivelmente contribuindo para sua etiopatogênese por neurotoxicidade e apoptose neuronal (MAYILLYAN et al., 2006), uma vez que perda neuronal poderia ser um dos fatores implicados na SZ.

Sabe-se que o sistema complemento é bastante complexo, formado por vários elementos de natureza protéica que interagem de forma sequenciada, em cascata, onde o produto de uma reação é o catalisador enzimático da reação seguinte. É responsável por uma série de funções no sistema imune, tais como aumento de fagocitose, lise, quimiotaxia e desgranulação de mastócitos (PARHAN 2001).

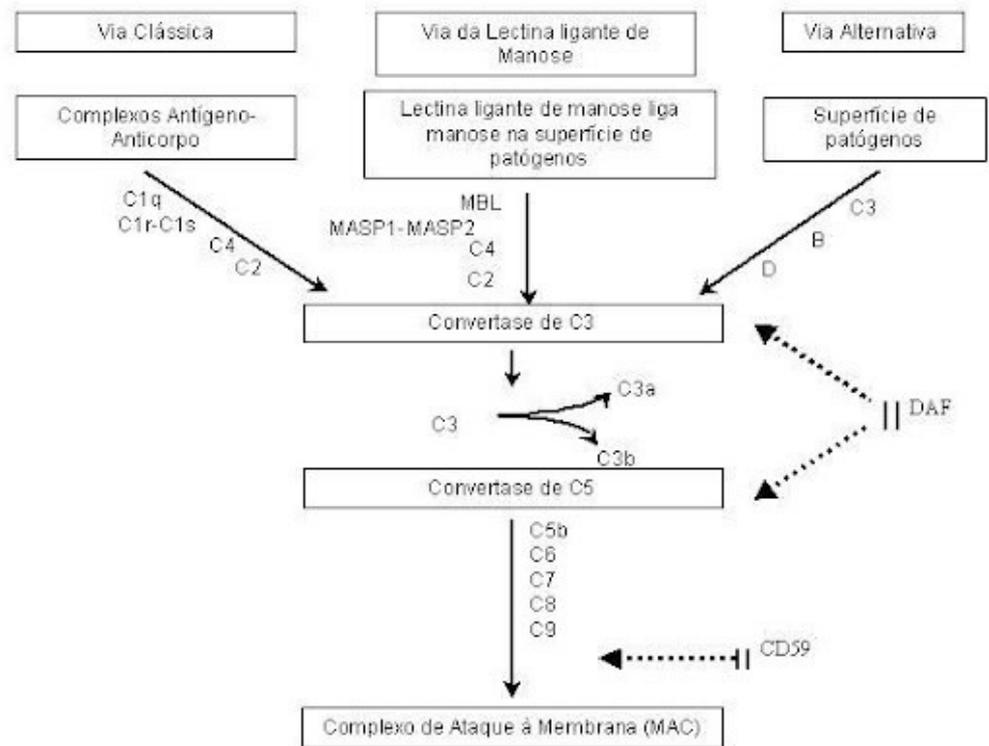


Figura 1: Vias de ativação e regulação do sistema do complemento (elaborado por Moyezzi, H. K., 2001).

A proteína C reativa pode ativar diretamente o complemento. Sua ativação excessiva pode provocar dano tissular. As deficiências de proteínas do complemento podem provocar ativação ineficiente e, em se tratando de proteínas reguladoras, excesso de ativação.

Vias de ativação do sistema complemento:

- a) VIA CLÁSSICA: reconhecimento, ativação enzimática, amplificação e ataque à membrana;
- b) VIA ALTERNATIVA: após ativação de C3 inicia a via alternativa onde acontecem as clivagens do complemento;
- c) VIA DE LIGAÇÃO DA MANOSE: aumenta em resposta a citosinas inflamatórias.

Os componentes C2 e C4 da via clássica geram uma convertase C3 ligada covalentemente à superfície do patógeno (PETER, 2001). Quando há falha no processo de ligação de células que sofreram apoptose para eliminá-las os restos celulares podem se acumular e iniciar a resposta auto-imune (ROITT,2004).

Os processos apoptóticos alteram a rede de conexão neuronal e estão envolvidos na patogênese de diversas doenças neurodegenerativas, entre elas a SZ (KALINICHENKO; MATVEEVA, 2008).

Células apoptóticas são conhecidas como potentes ativadores do sistema complemento, particularmente a via alternativa, e, por outro lado a proteína C3, é uma das proteínas do complemento que esta diretamente responsável pela opsonização das células apoptóticas (SCROFERNEKER, 1996).

Boyajyan e colaboradores (2010) propõem que a hiperativação da via alternativa do complemento em SZ é estimulada pelas células apoptóticas. Além disso, esse achado fornece suporte adicional a nossa hipótese sobre o efeito estimulatório de células apoptóticas sobre a via alternativa do complemento na SZ e como os neurolépticos tem se mostrado potentes indutores de apoptose.

2.4 DOENÇAS PULMONARES, SISTEMA COMPLEMENTO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões. Estudos anteriores sugerem que o sistema complemento também pode participar de doenças pulmonares como a DPOC. Complementos C3a, C4a e C5a são gerados pela proteólise de C3, C4 e C5. C4 é liberado pela via clássica e C3 e C5 são

gerados pela via alternativa, mas também pode ser ativado pela triptase e liberados pelos mastócitos e macrófagos pulmonares.

Foi realizada uma pesquisa que avaliou os níveis de C3, C4 e C5 em pacientes com DPOC e asma. Os resultados apresentaram um nível de C5 elevado para pacientes tabagistas pesados e referiu que a fumaça do cigarro poderia ser um dos fatores responsáveis pela ativação de C5. Estudos anteriores constataram que a fumaça do cigarro pode ser um dos ativadores da via alternativa e achados em pesquisas encontraram menores níveis séricos em C3 e C4 em pacientes com DPOC em comparação com indivíduos saudáveis.

2.5 ESQUIZOFRENIA, DOENÇA PULMONAR, ESTRESSE OXIDATIVO

Stress oxidativo (EO) e alterações em enzimas antioxidantes têm sido descritas na fisiopatologia da SZ.

EO é um desequilíbrio dos fatores oxidantes e antioxidantes em prol dos oxidantes. Sendo ele grave, pode causar lesão e morte celular (Gomes, ET al., 2007).

Os agentes oxidantes são radicais livres com funções fisiológicas de defesa no organismo, incluindo fagocitose, regulação de tônus vascular e controle respiratório.

O tabagismo é o principal fator de risco para a doença pulmonar crônica e possui altas concentrações de radicais livres, que estimulam e atraem mais células inflamatórias as quais liberam mais espécies reativas de oxigênio, perpetuando a lesão oxidativa. Na patogênese da DPOC, o EO atua nos mecanismos de reparo e modulação imune, juntamente com o processo inflamatório e está intimamente relacionado ao tabagismo. Os oxidantes presentes no cigarro

estimulam os macrófagos a liberarem mais íons ferro e mais mediadores inflamatórios, atraindo neutrófilos e células inflamatórias.

Reações entre agentes oxidantes, principalmente espécies reativas de oxigênio, desencadeiam vários eventos moleculares que ocasionam alterações estruturais, funcionais até apoptose celular.

2.6 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

São poucos os estudos realizados comparando tabagistas SZ e NSZ quanto à lesões pulmonares sendo que as pesquisas referem que SZ fumam mais e apresentam menos lesões que em NSZ . Esta diferença, se confirmada, poderia sugerir mecanismos diferentes de reação a agentes exógenos nos sistema respiratório, e entre estes mecanismos diferentes poderia estar o sistema de complemento, já evidenciado em estudos do grupo de pesquisa, porém sem controle para tabagismo.

3 OBJETIVOS DA PESQUISA

3.1 OBJETIVOS

Avaliação da capacidade de difusão pulmonar e alterações nos exames de complemento C3 e C4 em tabagistas com e sem esquizofrenia

REFERÊNCIAS DA REVISÃO

ABREU, P. B.; GIL, A. Esquizofrenia. In: CATALDO NETO, A.; GAUER, G. J. G.; FURTADO, N. R. (Org.). **Psiquiatria para estudantes de medicina**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003. p. 369-380.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM-IV-TR**. 4 ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.

AZEVEDO, L. et al. Sobrepeso e obesidade: esquizofrenia e antipsicóticos. **Rev Psiquiatr RS**, v. 28, n. 2, p. 120-8, maio/ago. 2006. Disponível em: <<http://www.cielo.br/pdf/rprs/v28n2/v28n2a04.pdf>>.

BARAK, Y. et al. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. **Cancer**, v. 104, n. 12, p. 2817-2821, 2005.

BARRETO, S. M. et al. Reduction of lung diffusion for carbon monoxide in patients with lung carcinoma. **Chest**, v. 103, n. 4, p.1142-6, 1993.

BARRETO, Sérgio S. Menna et al. **Pneumologia no consultório**. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 87-97.

BOYAJYAN, A.; KHOYETSYAN, A; CHAVSHYAN, A. Primary Title: Alternative pathway in Schizophrenia. **Neurochemical Research**. v. 35, n. 6, p. 894-898, 2010.

BOZIKAS, V. P. et al. Levels of the nicotine metabolite continine in smokers with schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 1, p.1-6.

CANADIAN TABACO USE MONITORING SURVEY (CTUMS) 2006. Disponível em: <<http://www.hc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-research/stat/ctums-esutc/2006/index>>.

CARMO, J.T; PUEYO, A.A. A adaptação do português do Fargestrom Test for Nicotine Dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância a nicotina em fumantes brasileiros. **Rev Bras Med**, v. 59, p. 73-80, 2002.

CARNEY, C. P.; JONES, L.; WOOLSON, R. F. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based, controlled study. **J Gen Intern Med**. v. 21, n. 11, p.1133-1137, 2006.

CHAUHAN, S. M. K. et al. Alterations in immunoglobulin and complement levels in chronic obstructive pulmonary disease. **Indin. J. Med. Res.** v. 92, p. 241-245, 1990.

COHEN, M. E.; DEMBLING, B.; SCHORLING, J.B. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. **Schizophrenia research**, v. 57, p. 139-46, 2002.

DE LEON, J. et al. Schizophrenia and tabaco smoking in a Spanish psychiatric hospital. **Schizophrenia Res**, v. 58, p. 323-7, 2002.

DEHEINZELI, N. D. et al. The level of nicotine dependence is an independent risk factor for cancer: a case control study. **Clinics**, v. 60, n. 3, p. 221-226, 2005.

DEL BEN, Cristina Marta et al. Reability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV - Clinical Translate into Portuguese. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 23,, n. 3, p.156-159, set. 2001.

EL-GUEBALY, N.; HODKIGINS, D. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. **Can J. Psychiatry**, v. 37, p.704-710, 1992.

ELKIS, H. et al. BPRS Ancora (BPRS-A): Diretrizes de uso, Estrutura Fatorial e Confiabilidade da Versão em Português. In: GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L.; ZUARDI,

A. **Escala de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos, 2000. p. 199-206.

FOSTER, H. D.; HOFFER, A. Schizophrenia and cancer: the adenochrome balanced morphism. **Medical Hypotheses**, v.62, p.415-9, 2004.

GAMA C. S., Andreazza AC, Kuns M, Berk M, Belmonte-de-Abreu, PS Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Neurosci Lett** 2007; v. 420, n. 1, p. 45-48.

GAMA C.S. et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 512-515, 2006.

GAMA, C. S. et al. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenia males. **Neurosci Lett**, v. 433, p. 270-273, 2008a.

GOLDACRE, M. J. et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. **British j. of Psychiatry**, 187, p.334-348, 2005.

GOMES, M.; MARIA, S. **Pneumologia**: atualização e reciclagem. 7.ed. São Paulo: Rocca, 2007.

GRATACOS M. et al. Brain derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders and schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 911-912, 2007.

GRINSHPOON, A. et al. Cancer and schizophrenia: is the risk higher or lower? **Schizophrenia Res**, 73, p. 333-341, 2005.

KALINICHENKO SG; Matveeva NY. Morphological characteristics of apoptosis and its significance in neurogenesis. *Neurosci Physiol.* 2008, 38(4): 333-344.

KEW, R. R.; GHEBREHIWET, B.; JANOFF, A. Cigarette smoke can activate the alternative pathway of complement in vitro by modify in the third component of complement. **J. Clin. Invest.** V. 75, p. 1000-1007, 1985.

KOSMAS, I. et al. Decreased C4 complement component serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis. **Chest**, v. 112, p. 341-347, 1997.

LAKHAN, S. E. Schizophrenia proteomics: biomarkers on the path to laboratory medicine? **Diagnostic Pathology**, 1, p. 1, 2006.

LARA, D.J.; GAMA, C.; ABREU, P. B.; Esquizofrenia. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 285-297.

MACINTYRE, N. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. **Eur Respir J.** v. 26, p. 720-735, 2005.

MAJ, M.; SARTORIUS, N. Esquizofrenia. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

MATEJA, M. Complement factors C3a, C4a and C5a. In: **Chronic Obstructive Pulmonary disease and Asthma**.

MAYILYAN, K. et al. Increased complement classical and mannan-binding lectin pathway activities in schizophrenia. **Neuroscience letters**, v. 404, p. 336-341, 2006.

MUESER, K.T.; McGURK, S. R. Schizophrenia. **The lancet**. n. 363, p. 2063-2072. 2004.

NASRALLAH, H .A. et al. Low rates of hypertension dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. **Schizophr Res**, v. 86, n. 1-3, p. 15-22, 2006.

NEAS, L. M.; SCHWARTZ, J. The determinants of pulmonary diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. **Am J Respir Crit Care Med**. V. 153, n. 2, p. 656-664, 1996.

NICODEMUS, K. K. et al. Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk schizophrenia. **Hum Genet.**, v. 120, n. 6, p. 889-906, set. 2007.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **CID 10**: classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

PARHAM, P. **O sistema imune**. Porto Alegre: Artmed, 2001. p.183-185.

PARSONS, Polly E. **Segredos em pneumologia**: respostas necessárias ao dia-a-dia, em rounds, na clínica, em exames orais. Porto Alegre: Artmed, 2000.

PIPER, Lucy. Negative schizophrenia symptoms common despite treatment. *J Clin Psychiatry* 2010. 71: 280–286

PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A. (Ed.). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: diretrizes para testes de função pulmonar 2002. **J Pneumol** v. 28, S2-S238, 2002.

PERRICONE, R. et al. Complement activation by cigarette smoke condensate and tabaco infusion. **Arch. Environ. Health**, v. 38, p. 176-179, 1983.

PETER, Parham. **O sistema imune**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

POTVIN, S. et al. Inflammatory cytokine alterations In Schizophrenia: a systematic quantitative review. **Biol Psychiatry**. v. 15, n. 8, p. 801-808, 2008.

REDDY, R. D.; YAO J. K. Free radical pathology in schizophrenia: a review. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 45, p. 43-49, 1996.

ROITT, I. M.; DELVES, P. J. **Fundamentos de imunologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 2004.

SCHABAT, M.B. et al. Opposing effects of emphysema, hay fever, and select genetic variants on lung cancer risk. **Am. J of Epidemiol**, v. 161, n. 5, p. 412-422, 2005.

SCROFERNEKER, M. L. (Coord.). **Notas de imunologia**. Porto Alegre: Ed. da UFRGS, 1996. p. 77-87.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Manual de pneumologia: consultas rápidas**. Porto Alegre: Ed. dos Autores, 2002. p.19-24.

SOKAL, J. et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. **J Nerv Ment Dis**. v. 192, n. 6, p.421-427, 2004.

TIDEY, J.W. et al. Cigarette smoking topography in smokers with schizophrenia and matched non-psychiatric controls. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 80, p. 259-65, 2005.

VARGAS, M. L. Possibilidades de rehabilitacion neurocognitiva en la esquizofrenia. **Rev. neurol**. v. 38, n. 5, p. 473-482, 2008.

VOLKOW, N. D. NIDA supports most of. Disponível em:

<www.nida.nih.gov/about/welcome/wolkowpage.html-47k>.

Weinberger DR; Bertolino A, Caforio G, Petruzzella V, Latorre V, Rubino V, Dimalta S, Torraco A, Blasi G, Quartesan R, Mattay VS, Callicott JH, , Scarabino T. Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance. *Psychiatric. Psychiatry Res.* 2006 Oct 30;147(2-3):221-6. 2006.

WEST, John B. **Respiratory physiology**: the essentials/ John B. West. 7 th ed. 2005. p. 25-28.

WING, V. C. et al. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. **Psychiatry Res.** v. 188, n. 3, p. 320-326, 2011.

WU, X. et al. Interplay between mutagen sensitivity and epidemiological factors in modulating lung cancer risk. **Int J Cancer**, published online, 2007.

ARTIGO EM PORTUGUÊS**CAPACIDADE DE DIFUSÃO PULMONAR E ALTERAÇÕES NOS EXAMES DE COMPLEMENTO C3 E C4 EM TABAGISTAS COM E SEM ESQUIZOFRENIA**

Carolina Mello Sperb*; Alexei Gil*; Maria Inês Lobato*; Sérgio Menna Barreto**; Paulo Silva Belmonte de Abreu*.

* Departamento de Psiquiatria Hospital de Clínicas/ Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-RS, Brasil.

**Professor da Faculdade de Medicina da UFRGS

Resumo: comparar a capacidade de difusão pulmonar e alterações nos exames dos níveis de sistema complemento C3 e C4 em fumantes com e sem esquizofrenia.

Material e métodos: esse é um estudo caso controle pareado, desenhado para ser multicêntrico, no momento descrevendo resultados de um centro. Recrutados 30 pacientes sendo 15 esquizofrênicos e 15 não esquizofrênicos, todos tabagistas, pareados por sexo, idade e mesmo tempo de tabagismo. Foram medidos complemento C3 e C4, espirometria e difusão pulmonar, dependência de nicotina pelo Teste de Fargerstrom e psicopatologia psiquiátrica nos portadores de esquizofrenia pelo Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS). Os pacientes foram oriundos do centro colaborador do estudo no HCPA.

Resultados: C3 foi significativamente maior em SZ quando comparado com controles ($p=0,041$), e C4 não mostrou diferença. Houve associação negativa entre o C4 e a capacidade de difusão somente no grupo controle ($r=-0,692$; $p=0,009$), sem diferença significativa no grupo de esquizofrênicos ($r=0,451$; $p=0,141$). Os grupos foram equivalentes em idade, grau de dependência de nicotina, porém foram diferentes em relação a ocupação ($p=0,001$). O grupo de esquizofrênicos apresenta maior proporção de desempregados e em benefício do que os controles. Desta forma, apesar de C3 mais aumentado em esquizofrênicos, este sistema aparentemente não media perda de difusão pulmonar, enquanto que aparentemente C4 mostra diferença quanto a prejuízo de difusão em esquizofrênicos tabagistas (maior C4 associado a menor capacidade de difusão somente nos tabagistas sem esquizofrenia).

Conclusão: Quanto ao sistema complemento, C3 teve significância para esquizofrênicos corroborando com as pesquisas anteriores onde sugerem que há ativação do sistema complemento na SZ indicado pelo aumento dos níveis de C3. Curiosamente, controles tabagistas com C4 aumentado apresentaram menor capacidade de difusão pulmonar. Nos pacientes SZ não houve relação entre ativação de C4 e prejuízo de difusão pulmonar, o que sugere um padrão de ativação do sistema de complemento diferente dos sujeitos normais, preferencialmente pela via C3 e não pela via C4. Para esquizofrenia, constatou-se que

possuem uma maior proporção de desempregados e o nível de escolaridade baixo. Este fator não parece estar afetado pela diferença em escolaridade e trabalho, visto que era esperado que o aumento fosse maior nos esquizofrênicos devido a maior gravidade representada por menor índice de trabalho e menor escolaridade. Este estudo, se confirmado em amostras maiores envolvendo os outros centros colaboradores, pode confirmar existência de mecanismos diferentes de reação inflamatória em esquizofrenia.

Descritores: esquizofrenia, tabagismo, complemento C3 e C4, espirometria, difusão pulmonar

1 INTRODUÇÃO

Estudos recentes afirmam que a esquizofrenia esta relacionada à alta incidência de processos inflamatórios. Pesquisas realizadas demonstram que o sistema complemento esta ativado em diversas doenças neurodegenerativas e na SZ estudos apontaram os sistemas complemento C3 e C4 aumentados.

Stress oxidativo e alterações em enzimas antioxidantes têm sido descritas na fisiopatologia da SZ.

Contrariamente às evidências de maior prevalência nas doenças cardiovasculares e síndrome metabólica, muitos estudos referem um número reduzido de risco de câncer em pacientes com esquizofrenia. Entretanto, a relação entre a esquizofrenia e câncer tem mostrado resultados conflitantes (BARAK, 2005).

Goldacre et al (2005) não mostraram evidência de que a esquizofrenia proteja para câncer em geral. Entretanto, afirmando que não se pode adotar como regra a possibilidade de que a esquizofrenia proteja contra câncer de pulmão até certo ponto devido à alta incidência de fumantes na população com esquizofrenia estudada por eles.

Indivíduos com esquizofrenia fumam até três vezes mais que a taxa da população em geral (FOSTER, 2004). El-Guebaly et al. relataram que a taxa de fumantes ativos, em

pacientes com esquizofrenia no Canadá, era 61% comparada com 32% da população em geral.

Verificou-se que fumantes com esquizofrenia fumam mais intensamente do que comparados com fumantes não psiquiátricos (TIDEY, 2005). A literatura questiona por que fumantes com esquizofrenia tem menor incidência de câncer pulmonar.

Estudos afirmam que a fisiopatologia da esquizofrenia pode estar ligada à processos inflamatórios (Reddy, et al., 1996), radicais livres(Gama, et al., 2006,2008) alterações de neurotrofinas (Gama et. al, 2007; Vargas, et al., 2008) e desregulação na plasticidade sináptica (Gratacos et al., 2007).

É também conhecida a alta incidência de processos inflamatórios em pacientes esquizofrênicos. Em uma revisão realizada por Potvin e colaboradores (2008) foram encontradas evidências de uma relação entre SZ e processos inflamatórios.

Há indícios de que o sistema complemento esta ativo em várias doenças neurodegenerativas, com evidências incipientes de que o mesmo esta envolvido na SZ, com ativação das vias clássica e da manose, possivelmente contribuindo para sua etiopatogênese por neurotoxicidade e apoptose neuronal (Mayillyan et al., 2006), uma vez que perda neuronal poderia ser um dos fatores implicados na SZ.

SZ é transtorno psiquiátrico grave, que compartilha muitas características epidemiológicas e clínicas. Diferentes linhas de investigação têm examinado o papel das neurotrofinas e estresse oxidativo em SZ. No entanto, o estudo mais extenso até agora parece ser o papel da inflamação. Processos Inflamatórios têm sido implicados na patofisiologia de SZ, e diferentes pesquisas têm focado o papel da inflamação na SZ, apresentando observações de desregulação imune em SZ, sobreposição com mecanismos patofisiológicos bem como com manifestações clínicas da doença.

O exame de diferentes componentes no mecanismo inflamatório envolvidos na SZ pode fornecer novas possibilidades de tratamento.

O propósito deste trabalho foi o de avaliar a capacidade de difusão pulmonar e alterações nos exames de complemento C3 e C4 em tabagistas com e sem esquizofrenia.

2 PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo caso controle pareado multicêntrico. Foi realizado um estudo com 30 pacientes sendo eles 15 esquizofrênicos (SZ) e 15 não esquizofrênicos (NSZ), todos tabagistas oriundos do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e CAPS II Alvorada. Os diagnósticos de SZ foram feitos de acordo com os critérios do DSM-IV-TR. Os controles (NSZ) foram pareados por idade, sexo e mesmo tempo de tabagismo que os SZ. Os critérios utilizados para esquizofrenia foram utilizar Haloperidol ou Clozapina em virtude de que a maioria dos pacientes do CAPS HCPA faziam o uso dessas medicações. Realizados exames de sangue de complemento C3 e C4, espirometria e difusão pulmonar juntamente com uma ficha de avaliação, Teste de Fargerstrom para dependência de nicotina (CARMO, 2002) e somente para os portadores de esquizofrenia a escala de Medida de Psicoses BPRS (Elkis 2000). Incluídos controles normais, com 18 anos ou mais, ambos os sexos, não internados, fumantes atualmente, capazes de autorizar o consentimento, indefinidos por exclusão nos itens-chave de Esquizofrenia, Transtorno esquizoafetivo, Transtorno Bipolar e Depressão maior (na vida) do DSM-IV. Excluídos pacientes com grave desorganização conceitual, desorientação, não cooperativo, ansioso, grávidas, com insuficiência cardíaca grave, outra drogadição, ativamente tentando parar nos últimos 30 dias. Os critérios para inclusão e exclusão de controles foram os mesmos para SZ e NSZ. Os 30 pacientes assinaram o termo de

consentimento informado autorizando à participação do projeto. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada utilizando o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 17.0. As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Para avaliar a distribuição das variáveis, o teste de Shapiro-Wilk foi aplicado. Para comparar médias, o teste t-student foi utilizado. Em caso de assimetria, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para avaliar a associação entre as variáveis categóricas foi aplicado o teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Na associação entre as variáveis contínuas, os testes de correlação linear de Pearson ou Spearman foram aplicados. O nível de significância estatística considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

Houve diferença significativa entre os grupos quanto à ocupação ($p=0,001$). O grupo de esquizofrênicos apresenta maior proporção de desempregados do que os controles. Também é importante observar que os esquizofrênicos apresentam mais baixa escolaridade, embora não significativa. Nas demais variáveis os grupos foram homogêneos, conforme apresenta o Quadro 2.

A pesquisa apresentou diferença significativa entre os grupos quanto ao C3 ($p=0,041$). O grupo de esquizofrênicos apresentou valores significativamente mais altos.

Houve associação negativa entre o C4 e a capacidade de difusão somente no grupo controle ($r=-0,692$; $p=0,009$). No grupo de esquizofrênicos, a associação não foi estatisticamente significativa ($r=0,451$; $p=0,141$), conforme apresenta a Figura 1. Desta forma, no grupo controle tabagistas com maior C4 apresentaram menor capacidade de difusão.

5 DISCUSSÃO

Quanto ao sistema complemento, houve maior ativação do C3 em tabagistas portadores de esquizofrenia comparados com tabagistas sem esquizofrenia, o que corrobora pesquisas anteriores que descrevem ativação do sistema complemento na SZ indicado pelo aumento dos níveis de C3. SZ apresentaram baixa escolaridade e maior índice de desempregados.

O ineditismo desse estudo esta na busca da associação entre SZ, difusão pulmonar e complemento C3 e C4.

É importante destacar que o grupo de esquizofrênicos apresentou uma espirometria levemente superior ao controle, porém sem significância estatística. No entanto, teve mais alteração no grupo de esquizofrênicos.

Kurtz (2011) realizou uma pesquisa sobre a capacidade de difusão entre gêneros e diferenças raciais. Analisou raça, sexo, tabagismo, altura, CVF, peso, concentração de hemoglobina, associações negativas com a idade e contagem de neutrófilos. Esse importante

estudo focou o uso do DLCO como ferramenta epidemiológica para a avaliação dos efeitos pulmonares adversos de idade e tabagismo em indivíduos aparentemente saudáveis. Negros fumavam menos que brancos, homens fumavam mais que mulheres. Em fumantes atuais, aproximadamente 10 cigarros por dia foi associada à redução de DLCO.

A capacidade de difusão pulmonar é medida pela taxa de transferência de monóxido de carbono (DCO) do alvéolo para os capilares em relação à pressão motriz do gás através da membrana alvéolo-capilar e taxa de hemoglobina.

Qualquer fator associado com diminuição do volume alveolar, como o declínio da CVF associados com idade e tabagismo, está associada à capacidade de difusão diminuída.

O efeito não-linear observado no número de cigarros entre tabagistas atuais pode refletir a volta da pressão de carboxiemoglobinas elevadas associada ao consumo de cigarros recentes ao invés de um efeito fisiológico direto de fumantes recentes.

As associações observadas nesse estudo de DLCO o gênero, raça, idade, altura e tabagismo não eram simplesmente devido à associação de DTCO com a CVF, mas preditores independentes da capacidade de difusão específico. Por isso, a capacidade de difusão diminui com a idade mais rapidamente do que a CVF, e aumenta com a altura mais rapidamente do que a CVF.

A população estudada de SZ apresentou um baixo nível de escolaridade e desemprego. Este achado vem de encontro com a pesquisa de Wing (2001), realizada com SZ e controles demonstrou que pacientes fumantes com esquizofrenia apresentaram alterações neuropsicológicas positivas pelo uso do tabaco. Foram avaliados perfis cognitivos, habilidades e a função da vida cotidiana em SZ classificados entre habilidades baixas, média e superior. O resultado apontou a habilidade verbal na esquizofrenia esta relacionada com a

magnitude do comprometimento na função neurocognitiva e desempenho baseada em função da vida cotidiana.

A patologia tende a interferir no desempenho escolar e profissional destes pacientes, que terão dificuldade de concluir o ensino médio e ingressar na universidade, além da dificuldade de assumir posições de trabalho que exijam maiores responsabilidades.

O declínio do desempenho social é um dos principais componentes da evolução dos diversos distúrbios psiquiátricos, especialmente em pacientes esquizofrênicos, e é responsável por grande parte do peso que a incapacitação de pacientes psiquiátricos representa para a sociedade.

Estudo conduzido por Maes e colaboradores (1997) mostrou alta concentração de C4 no plasma de pacientes com SZ. Em outro estudo conduzido por Mayillan e colaboradores (2006) foi sugerida uma elevada atividade funcional da via clássica em pacientes crônicos com SZ comparados a controles saudáveis.

Curiosamente, somente nos controles tabagistas foi identificada associação entre aumento de C4 e redução da capacidade de difusão pulmonar.

Nos pacientes com esquizofrenia não houve relação entre ativação de C4 e prejuízo de difusão pulmonar, o que sugere um padrão de ativação do sistema de complemento diferente dos sujeitos normais, preferencialmente pela via C3 e não pela via C4. Esperava-se que o aumento fosse maior nos esquizofrênicos devido a maior gravidade da doença representada por menor índice de trabalho e menor escolaridade demonstrando que não parece estar afetado pela diferença em escolaridade e trabalho.

Esse estudo possuiu algumas limitações. Os pacientes com SZ tiveram dificuldade para entender o mecanismo de realização dos exames de função pulmonar; pequeno tamanho

amostral; ausência de um grupo controle sem SZ e sem tabagismo; ausência de marcadores inflamatórios como o Índice de Massa Corporal.

Se confirmado em amostras maiores envolvendo os outros centros colaboradores, pode confirmar existência de mecanismos diferentes de reação inflamatória em esquizofrenia.

6 CONCLUSÃO

Finalmente, de acordo com os resultados obtidos na pesquisa, nota-se que o melhor e mais instigado resultado obtido foi a diferença negativa entre C4 e capacidade de difusão pulmonar para controles. Não está descrito na literatura achados relevantes quanto a esse assunto então sugere-se ampliação desse estudo que permita avançar no entendimento desses dados com tamanho de amostra maior para aprofundar as pesquisas.

Há poucos estudos quanto à ligação entre SZ, tabagismo e complemento C3 e C4, porém o estudo mostrou que existe uma necessidade de mais pesquisas.

Nossos resultados estão de acordo com estudos anteriores que demonstraram um aumento no nível C3 para SZ corroborando com a idéia de uma ativação imunológica crônica e alterações inflamatórias demonstrando um padrão de deterioração de natureza crônica da doença. Esse aumento provavelmente deve estar sendo ativado pela via alternativa, pois não houve aumento de C4 para SZ. Caso esse estudo seja aprofundado, pode confirmar existência de mecanismos diferentes de reação inflamatória em esquizofrenia.

A prevenção ou o tratamento do tabagismo poderia ser um fator considerável para a mudança dos resultados, tendo em vista que a fumaça do cigarro ativa mediadores inflamatórios relacionados à SZ.

REFERENCIAS

ABREU, P. B.; GIL, A. Esquizofrenia. In: CATALDO NETO, A.; GAUER, G. J. G.; FURTADO, N. R. (Org.). **Psiquiatria para estudantes de medicina**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003. p. 369-380.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM-IV-TR**. 4 ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BARAK, Y. et al. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. **Cancer**, v. 104, n. 12, p. 2817-2821, 2005.

BARRETO, S. M. et al. Reduction of lung diffusion for carbon monoxide in patients with lung carcinoma. **Chest**, v. 103, n. 4, p.1142-6, 1993.

BOYAJYAN, A.; KHOYETSYAN, A; CHAVSHYAN, A. Primary Title: Alternative pathway in Schizophrenia. **Neurochemical Research**. v. 35, n. 6, p. 894-898, 2010.

CANADIAN TABACO USE MONITORING SURVEY (CTUMS) 2006. Disponível em: <<http://www.hc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-research/stat/ctums-esutc/2006/index>>.

CARMO, J.T; PUEYO, A.A. A adaptação do português do Fargestrom Test for Nicotine Dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância a nicotina em fumantes brasileiros. **Rev Bras Med**, v. 59, p. 73-80, 2002.

CHAUHAN, S. M. K. et al. Alterations in immunoglobulin and complement levels in chronic obstructive pulmonary disease. **Indin. J. Med. Res.** v. 92, p. 241-245, 1990.

EL-GUEBALY, N.; HODKIGINS, D. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues.

Can J. Psychiatry, v. 37, p.704-710, 1992.

FOSTER, H. D.; HOFFER, A. Schizophrenia and cancer: the adenochrome balanced morphism. **Medical Hypotheses**, v.62, p.415-9, 2004.

GAMA C. S. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Neurosci Lett**, v. 420, n. 1, p. 45-48, 2007.

GAMA C.S. et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 512-515, 2006.

GAMA, C. S. et al. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenia males. **Neurosci Lett**, v. 433, p. 270-273, 2008a.

GOLDACRE, M. J. et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. **British j. of Psychiatry**, 187, p.334-348, 2005.

GOMES, M.; MARIA, S. **Pneumologia**: atualização e reciclagem. 7.ed. São Paulo: Rocca, 2007.

GRATACOS M. et al. Brain derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders and schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 911-912, 2007.

GRINSHPOON, A. et al. Cancer and schizophrenia: is the risk higher or lower? **Schizophrenia Res**, 73, p. 333-341, 2005.

HAKOBYAN, A.; BOYJYAN, R. B. Sim. classical pathway complement activity in schizophrenia. **Neurosci Lett**, v. 374, p. 35-37, 2005.

KOSMAS, I. et al. Decreased C4 complement component serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis. **Chest**, v. 112, p. 341-347, 1997.

KURTZ, M. M.; DONATO, J.; ROSE, J. Crystallized verbal skills in schizophrenia: relationship to neurocognition, symptoms, and functional status. **Neuropsychology**, v. 25, n. 6, p. 784-791, Nov. 2011.

LAKHAN, S. E. Schizophrenia proteomics: biomarkers on the path to laboratory medicine? **Diagnostic Pathology**, 1, p. 1, 2006.

LARA, D. J.; GAMA, C.; ABREU, P. B.; Esquizofrenia. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 285-297.

MACINTYRE, N. et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. **Eur Respir J**. v. 26, p. 720-735, 2005.

MAES, M. et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by Psychotropic drugs. **Psychiatry Res**. v. 66, n. 1, p. 1-11, 1997.

MAJ, M.; SARTORIUS, N. **Esquizofrenia**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

MATEJA, M. Complement factors C3a, C4a and C5a. In: **Chronic Obstructive Pulmonary disease and Asthma**.

MAYILYAN, K. et al. Increased complement classical and mannan-binding lectin pathway activities in schizophrenia. **Neuroscience letters**, v. 404, p. 336-341, 2006.

MENEZES, P. R.; SCAZUFCA, M. Estudo de confiabilidade da Escala de Avaliação de Incapacitação Psiquiátrica (WHO/DAS). **Rev ABPAPAL**, v. 15, n. 2, p. 65-67, 1993.

MUESER, K.T.; MCGURK, S. R. Schizophrenia. **The lancet**. n. 363, p. 2063-2072. 2004.

NASRALLAH, H .A. et al. Low rates of hypertension dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. **Schizophr Res**, v. 86, n. 1-3, p. 15-22, 2006.

NEAS, L. M.; SCHWARTZ, J. The determinants of pulmonary diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. **Am J Respir Crit Care Med**. V. 153, n. 2, p. 656-664, 1996.

PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A. (Ed.). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: diretrizes para testes de função pulmonar 2002. **J Pneumol** v. 28, S2-S238, 2002.

PERRICONE, R. et al. Complement activation by cigarette smoke condensate and tobacco infusion. **Arch. Environ. Health**, v. 38, p. 176-179, 1983.

POTVIN, S. et al. Inflammatory cytokine alterations In Schizophrenia: a systematic quantitative review. **Biol Psychiatry**. v. 15, n. 8, p. 801-808, 2008.

REDDY, R. D.; YAO J. K. Free radical pathology in schizophrenia: a review. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 45, p. 43-49, 1996.

ROITT, I. M.; DELVES, P. J. **Fundamentos de imunologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 2004.

SPIVAK, B. et al. A study of the complement system in psychiatric patients. **Biol Psychiatry**. v. 6, p. 640-642, 1989.

VARGAS, M. L. Possibilidades de rehabilitacion neurocognitiva en la esquizofrenia. **Rev. neurol**. v. 38, n. 5, p. 473-482, 2008.

WING, V. C. et al. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. **Psychiatry Res.** v. 188, n. 3, p. 320-326 Aug. 2011.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	Grupo Esquizofrênico (n=15)	Grupo Controle (n=15)	Valor-p
Idade (anos) – média ± DP	45,5 ± 12,0	44,7 ± 11,1	0,839
Sexo – n (%)			1,000
Masculino	14 (93,3)	14 (93,3)	
Feminino	1 (6,7)	1 (6,7)	
Ocupação – n(%)			0,001
Desempregado	8 (53,3)**	0 (0,0)	
Em benefício	7 (46,7)	9 (60,0)	
Trabalhando	0 (0,0)	6 (40,0)**	
Nível de escolaridade – n (%)			0,097
Fundamental	7 (46,7)	3 (20,0)	
Médio	8 (53,3)	9 (60,0)	
Superior	0 (0,0)	3 (20,0)	
Tempo de tabagismo (anos) – Média ± DP	27,4 ± 12,6	27,4 ± 12,3	1,000
Nº de cigarros/dia – Média ± DP	26,3 ± 13,9	25,3 ± 9,8	0,821
Idade de início do tabagismo (anos) – Média ± DP	19,4 ± 7,1	17,9 ± 3,7	0,464

** associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância Quadro 2 –

Comparação da espirometria, capacidade de difusão e complementos C3 e C4 entre os grupos

Variáveis	Grupo Esquizofrênico (n=15)	Grupo Controle (n=15)	Valor-p
C3 – mediana (P25 – P75)	127 (114 – 139)	112 (102 – 122)	0,041
C4 – média ± DP	29,7 ± 9,6	28,1 ± 7,9	0,621
CVF – mediana (P25 – P75)	91,7 (77,6 – 95,7)	77,0 (60,8 – 81,4)	0,116
VEF1 – média ± DP	88,3 ± 18,8	76,0 ± 24,3	0,129
VEF1/CVF1	104,0 ± 9,5	100,7 ± 15,6	0,489
Espirometria alterada n(%)	7 (46,7)	4 (26,7)	0,449
Capac difusão – Média ± DP	60,9 ± 11,2	50,7 ± 14,7	0,060
Difusão pulmonar diminuída n (%)	12/12 (100)	12/13 (92,3)	1,000

Figura 1 – Associação entre o C4 e a capacidade de difusão em 15 pacientes com esquizofrenia e 15 controles ($r=0,692$, $p=0,009$)

ARTIGO EM INGLÊS

PULMONARY DIFFUSION CAPACITY AND COMPLEMENT C3 AND C4 EXAM ALTERATION IN SCHIZOPHRENIC AND NON-SCHIZOPHRENIC SMOKERS

Carolina Mello Sperb*; Maria Inês Lobato*; Sérgio Menna Barreto**.; Alexei Gil*; Paulo
Silva Belmonte de Abreu*.

* Department of Psychiatry, Hospital Clinicas/ Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul-RS, Brazil.

** College professor of medicine in Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

Summary: comparing the pulmonary diffusion capacity and the complement C3 and C4 exam alteration in schizophrenic and non-schizophrenic smokers.

Background: Subjects with SZ (schizophrenia) smoke up to three times the rate of the general population. It was found that smokers with schizophrenia smoke more intensely than smokers compared with non-psychiatric. Additionally, there are no systematic reports that despite high rates of smoking, people with schizophrenia have proportionately less lung injury compared with smokers without schizophrenia equal consumption. This difference, if confirmed, would suggest different mechanisms of response to exogenous agents in the respiratory system, and between these different mechanisms could be the complement system, as evidenced in studies of the research group, but not control for smoking. This study investigated whether the pulmonary diffusion capacity in SZ is higher than in non-SZ, and the complement C3 and C4 is different between SZ and NSZ and if at the same time is associated with pulmonary diffusion differently in SZ and NSZ.

METHODS: This is a matched case-control study, designed as a multicenter, when describing the results of a center. Recruited 30 smokers and 15 non-schizophrenics and 15 schizophrenics matched for sex, age and duration of smoking. We measured C3 and C4 complement, spirometry and DLCO, nicotine dependence and the test Fargerstrom psychiatric psychopathology in patients with schizophrenia by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). The patients came from the study's collaborating center at HCPA. RESULTS: C3 was significantly higher in SZ compared to controls ($p = 0.041$), and C4 showed no difference. There was a negative association between C4 and the ability to broadcast only in the control group ($r = -0.692$, $p = 0.009$), no significant difference in the schizophrenic group ($r = 0.451$, $p = 0.141$). The groups were equivalent in age, degree of nicotine dependence, but were different in relation to occupation ($p = 0.001$). The schizophrenic group has a higher proportion of unemployed and for the benefit of the controls. Thus, although most of C3 increased in schizophrenics, this system apparently did not measure loss of pulmonary diffusion, while C4 shows apparent difference in the loss of diffusion in schizophrenic smokers (greater C4 associated with a lower diffusion capacity in smokers without schizophrenia only).

CONCLUSION: As the complement system, activation of C3 was higher in smokers with schizophrenia compared with smokers without schizophrenia, which corroborates previous studies that describe activation of the complement system in SZ indicated by increased levels of C3. Interestingly, only smokers in controls have been identified association between increased C4 and reduction of pulmonary diffusion capacity. In patients with schizophrenia there was no relationship between activation of C4 and prejuízo pulmonary diffusion, which suggests a pattern of activation of the complement system different from normal subjects, preferably through C3 and not via C4. This factor does not seem to be affected by the difference in schooling and work, as it was expected that the increase was greater in schizophrenics because of greater severity represented by lower rates of work and less

schooling. This study, if confirmed in larger samples involving other collaborating centers, can confirm the existence of different mechanisms of inflammatory response in schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, smoking, complements C3 and C4, spirometry, pulmonary diffusion

1 INTRODUCTION

Recent studies have shown that schizophrenia is linked to the high occurrence of inflammatory processes. Researches concluded that there are several complement system activation in neurodegenerative disorders and in SZ researches found a high level of the complement systems C3 and C4. Oxidative stress and antioxidant enzymes have been described in the pathophysiology of SZ. Many studies refer to a reduced cancer risk in schizophrenic patients, opposing to the evidences of more prevalence in cardiovascular diseases and metabolic syndrome. However, the relation between schizophrenia and cancer has shown conflicting results (BARAK, 2005).

Goldacre et al. (2005) find no evidence that schizophrenia protects against cancer in general. However, saying you cannot adopt as a rule the possibility that schizophrenia protects against lung cancer to some extent due to the high incidence of smokers with schizophrenia in the population studied by them.

Schizophrenic individuals smoke up to three times more than the population in general (FOSTER, 2004). El-Guebaly et al. report that the active smokers rate, on schizophrenia patients in Canada, was 61% compared with 32% from the population in general.

It was verified that schizophrenic smokers are more intense smokers compared to non-psychiatric smokers(TIDEY, 2005). Researchers question why schizophrenic smokers have less incidence of lung cancer.

Papers say that the pathophysiology of the schizophrenia may be connected to the inflammatory process (Reddy, et al., 1996), free radicals (Gama, et al., 2006,2008), alteration of neurotrophins (Gama et. Al, 2007; Vargas, et al., 2008) and deregulation in synaptic plasticity (Gratacos et al., 2007).

It is also known the high incidence of inflammatory process in schizophrenic patients. In a review written by Potvin et al. (2008) were found evidences of a relation between SZ and inflammatory process.

There is evidence that the complement system is activated in several neurodegenerative disorders, also in SZ, with the classical pathway and mannose activation, possibly contributing to its etiopathogenesis by neurotoxicity and neuronal apoptosis (MAYILLYAN et al., 2005), once neuronal loss could be a factor of SZ.

SZ is a severe psychiatric disorder that share a lot of epidemiologic and clinic characteristics. Different lines of investigation have examined the role of neurotrophins and oxidative stress in SZ. The most extensive study however, seems to be regarding the role of inflammation. Inflammatory process have been implicated in the pathophysiology of SZ, and different researches have aimed the role of inflammation in SZ, presenting occurrence of immune deregulation in SZ, pathophysiologic mechanism overlapping as well as clinical manifestations of the disease.

The examination of the different components in the inflammatory mechanism involved in SZ may provide new treatment possibilities.

The aim of this paper is to evaluate the pulmonary diffusion capacity and the alterations in the C3 and C4 complement exams of schizophrenic and non-schizophrenic smokers.

2 PACIENTS AND METHODS

This is a matched case-control study, designed as a multicenter, when describing the results of a center. The study was conducted with 30 patients, being 15 schizophrenics (SZ) and 15 non-schizophrenic (NSZ), all of them smokers from the Psychiatric Service of the Clinics Hospital of Porto Alegre and CAPS II Alvorada. The SZ diagnoses were done according to the criteria of DSM-IV-TR. The controls (NSZ) were matched by age, gender and the same years of smoking than SZ. The schizophrenia criteria was to use Haloperidol or Clozapine due to the fact that most of the patients of CAPS HCPA made use of that medication. It was examined blood, complement C3 and C4, spirometry and lung diffusion along with evaluation form, Fargerstrom test for nicotine dependence (CARMO, 2002) and only for schizophrenic patients the Psychosis Measurement Scale of BPRS (Elkis 2000). Only patients considered stabilized according to the definition of Andreasen (2005) were selected. It was included normal controls, above 18 years old, male and female, not interned, currently smoking, excluded of the key-items of schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder and major depression from DSM-IV. It was excluded patients with severe conceptual disorganization, disorientation, non-cooperative, anxious, pregnant, with severe heart failure, with other drug addiction, actively trying to stop in the last 30 days. The criteria for inclusion and exclusion of controls were the same for SZ and NSZ. The 30 patients signed the term of commitment to participate in this project. This work was approved by the ethics committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 STATISTICAL ANALYSIS

The analysis of data was performed with software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) version 17.0. The quantitative variables were described by the average and standard deviation or median and interquartile range. The categoric variables were described by absolute and relative frequencies. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the distribution of the variables and to compare averages the t-student test was applied. The Mann-Whitney test was used for cases of assimetry. To evaluate the association among the categoric variables was used Pearson's chi-square test or Fisher's exact. In the association among the continuous variables were applied Pearson's or Spearman's linear correction tests. The level of statistic significance was 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTS

It was found significant difference among the groups concerning occupation ($p=0,001$). The schizophrenic group present more unemployed than the control grouping. It is also important to say that the schizophrenics showed lower education, although not significant. In the other variables the groups were homogeneous, as shown in Chart 2.

It was found significant difference between groups concerning C3 ($p=0,041$). The group of schizophrenics presented significantly higher values.

There was negative association between C4 and the diffusion capacity only in the control group ($r=-0,692$; $p=0,009$). In the schizophrenic group the association was not statistically relevant ($r=0,451$; $p=0,141$), as shown in Picture 1. This way, the group of control smokers with higher C4 showed lower diffusion capacity.

5 DISCUSSION

Concerning the complement system, it was found more C3 activation in schizophrenic smokers compared to non-schizophrenic, fact that corroborates previous researches.

The uniqueness of this study lays on linking SZ, lung diffusion and complements C3 and C4.

It is important to say that the group SZ showed spirometry slightly higher than the group control, however without statistical significance.

Kurtz (2011), researched about the diffusion capacity between genders and racial differences. He analyzed race, gender, smoking, height, CVF, weight, hemoglobin concentration, negative association with age and neutrophil count. That important study focused the use of DLCO as an epidemiological tool to evaluate the adverse pulmonary effects of aging and smoking in supposedly healthy individuals. Blacks smoked less than whites and men smoked more than women. It was associated a reduction of DLCO in current smokers (nearly 10 cigarettes a day).

The pulmonary diffusion capacity is measured by the transfer rate of carbon monoxide (DCO) from alveoli into the capillaries in relation to pressure driving of the gas across the alveolar-capillary membrane and hemoglobin.

Any factor associated with alveolar size reduction, like the decline of CVF related to aging and smoking, will be linked to reduced diffusion capacity.

The non-linear effect observed in the number of cigarettes among current smokers may reflect the return of the high carboxyhemoglobins pressure linked to the consumption of recent cigarettes, instead of a direct physiological effect in recent smokers.

The associations observed in this study of DLCO, the gender, race, age, height and smoking were not simply due to the association of DTCO with the CVF, but predictors independent of the specific diffusion capacity. That is why the diffusion capacity is reduced with aging faster than CVF, and increases with height faster than CVF.

The SZ population studied showed a lower level of education and unemployment. These findings do not match the research of Wing (2001), conducted with SZ and controls, which stated that schizophrenic patients smokers presented positive neuropsychological alterations by the use of tobacco. The study classified SZ and evaluated cognitive profiles, skills and everyday life functionality. The result points out that the verbal skill in SZ is related to the magnitude of compromising in the neurocognitive function and performance-based in everyday life.

The pathology tends to interfere in school and work performance of those patients, who might find it difficult to finish secondary school or and join university, besides having difficulties to take high responsibility positions in their work.

The decline of the social performance is one of the main components of the evolution of several psychiatric disorders, particularly in schizophrenic patients. The low social performance is the main responsible for the burden that the incapacitation of psychiatric patients represents to society. A study conducted by Maes (1997) pointed out a high concentration of C4 in plasma of SZ patients. Another study made by Mayillan et al (2006) suggests a high functional activity of the classical pathway in chronic patients with SZ compared to healthy controls.

Curiously, only in smokers controls could be identified association between increase of C4 and reduction of lung diffusion capacity.

In SZ patients was not found relation between C4 activation and damage in lung diffusion, what suggests a different pattern of complement system activation preferably in pathway C3 and not C4. It was expected a higher increase in the schizophrenics due to severity of the disorder represented by a lower rate of work and lower level of education shown, however it seems that is not affected by the difference in work and education level.

This work has found some limitations due to the fact that SZ patients found it difficult to understand the how the lung diffusion exam worked, they were in a small sample number, the missing of a control group without SZ and smoking, the missing of inflammatory indicators like the Body Mass Index.

This study, if confirmed in larger samples involving other collaborative centers, may confirm the existence of different mechanisms of inflammatory reaction in schizophrenia.

6 CONCLUSION

Finally, according to the outcome obtained through the research, the most significant is the negative difference between C4 and the pulmonary diffusion capacity for controls. It is not described in literature relevant facts about this issue, so it is suggested the extension of this study in order to continue with larger samples making it possible to get further outcome.

There are a few studies matching SZ, smoking and complement C3 and C4, so this study points out that more research is needed.

Our outcome are according to previous studies that showed an increased level of C3 to SZ corroborating the idea of a chronicle immunologic activation and inflammatory alteration demonstrating a standard of deterioration coming from the chronicle nature of the disease. This increase may be probably activated by the alternative pathway, because there was not C4 high level increase for SZ.

This study, if confirmed in larger samples involving other collaborative centers, may confirm the existence of different mechanisms of inflammatory reaction in schizophrenia.

The prevention or the treatment of smoking could be a considerable risk to the change of the results, once the smoke of cigarette activates inflammatory mediators related to SZ.

REFERENCES

ABREU, P. B.; GIL, A. Esquizofrenia. In: CATALDO NETO, A.; GAUER, G. J. G.; FURTADO, N. R. (Org.). **Psiquiatria para estudantes de medicina**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2003. p. 369-380.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais – DSM-IV-TR**. 4 ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BARAK, Y. et al. Reduced cancer incidence among patients with schizophrenia. **Cancer**, v. 104, n. 12, p. 2817-2821, 2005.

BARRETO, S. M. et al. Reduction of lung diffusion for carbon monoxide in patients with lung carcinoma. **Chest**, v. 103, n. 4, p.1142-6, 1993.

BOYAJYAN, A.; KHOYETSYAN, A; CHAVSHYAN, A. Primary Title: Alternative pathway in Schizophrenia. **Neurochemical Research**. v. 35, n. 6, p. 894-898, 2010.

CANADIAN TABACO USE MONITORING SURVEY (CTUMS) 2006. Disponível em: <<http://www.hc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-research/stat/ctums-esutc/2006/index>>.

CARMO, J.T; PUEYO, A.A. A adaptação do português do Fargestrom Test for Nicotine Dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância a nicotina em fumantes brasileiros. **Rev Bras Med**, v. 59, p. 73-80, 2002.

CARNEY, C. P.; JONES, L.; WOOLSON, R. F. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based, controlled study. **J Gen Intern Med**. v. 21, n. 11, p.1133-1137, 2006.

CHAUHAN, S. M. K. et al. Alterations in immunoglobulin and complement levels in chronic obstructive pulmonary disease. **Indin. J. Med. Res**. v. 92, p. 241-245, 1990.

EL-GUEBALY, N.; HODKIGINS, D. Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. **Can J. Psychiatry**, v. 37, p.704-710, 1992.

GAMA C. S. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Neurosci Lett**, v. 420, n. 1, p. 45-48, 2007.

GAMA C.S. et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. **Prog Neuropsych pharmacol Biol Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 512-515, 2006.

GAMA, C. S. et al. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenia males. **Neurosci Lett**, v. 433, p. 270-273, 2008a.

GOLDACRE, M. J. et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. **British j. of Psychiatry**, 187, p.334-348, 2005.

GOMES, M.; MARIA, S. **Pneumologia**: atualização e reciclagem. 7.ed. São Paulo: Rocca, 2007.

GRATACOS M. et al. Brain derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders and schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 61, n. 6, p. 911-912, 2007.

GRINSHPOON, A. et al. Cancer and schizophrenia: is the risk higher or lower? **Schizophrenia Res**, 73, p. 333-341, 2005.

HAKOBYAN, A.; BOYJYAN, R. B. Sim. Classical pathway complement activity in schizophrenia. **Neuroci Lett**, v. 374, p. 35-37, 2005.

KOSMAS, I. et al. Decreased C4 complement component serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis. **Chest**, v. 112, p. 341-347, 1997.

KURTZ, M. M.; DONATO, J.; ROSE, J. Crystallized verbal skills in schizophrenia: relationship to neurocognition, symptoms, and functional status. **Neuropsychology**, v. 25, n. 6, p. 784-791, Nov. 2011.

LAKHAN, S. E. Schizophrenia proteomics: biomarkers on the path to laboratory medicine? **Diagnostic Pathology**, 1, p. 1, 2006.

LARA, D. J.; GAMA, C.; ABREU, P. B.; Esquizofrenia. In: KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; IZQUIERDO, I. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 285-297.

MACINTYRE, N. et al. Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. **Eur Respir J.** v. 26, p. 720-735, 2005.

MAES, M. et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: Modulation by Psychotropic drugs. **Psychiatry Res.** v. 66,n. 1, p. 1-11, 1997.

MAYILYAN, K. et al. Increased complement classical and mannan-binding lectin pathway activities in schizophrenia. **Neuroscience letters**, v. 404, p. 336-341, 2006.

MENEZES, P. R.; SCAZUFCA, M. Estudo de confiabilidade da Escala de Avaliação de Incapacitação Psiquiátrica (WHO/DAS). **Rev ABPAPAL**, v. 15, n. 2, p. 65-67, 1993.

NEAS, L. M.; SCHWARTZ, J. The determinants of pulmonary diffusing capacity in a national sample of U.S. adults. **Am J Respir Crit Care Med.** V. 153, n. 2, p. 656-664, 1996.

PEREIRA, C. A. C.; NEDER, J. A. (Ed.). Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia: diretrizes para testes de função pulmonar 2002. **J Pneumol** v. 28, S2-S238, 2002.

POTVIN, S. et al. Inflammatory cytokine alterations In Schizophrenia: a systematic quantitative review. **Biol Psychiatry.** v. 15, n. 8, p. 801-808, 2008.

REDDY, R. D.; YAO J. K. Free radical pathology in schizophrenia: a review. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 45, p. 43-49, 1996.

ROITT, I. M.; DELVES, P. J. **Fundamentos de imunologia.** 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 2004.

SPIVAK, B. et al. A study of the complement system in psychiatric patients. **Biol Psychiatry.** v. 6, p. 640-642, 1989.

WING, V. C. et al. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. **Psychiatry Res.** v. 188, n. 3, p. 320-326 Aug. 2011.

Table 1 – Sample characterization

Variables	Schizophrenic Group (n=15)	Control Group (n=15)	Value-p
Age (years) – average ± DP	45,5 ± 12,0	44,7 ± 11,1	0,839
Gender – n (%)			1,000
Male	14 (93,3)	14 (93,3)	
Female	1 (6,7)	1 (6,7)	
Occupation – n(%)			0,001
Unemployed	8 (53,3)**	0 (0,0)	
Sick leave	7 (46,7)	9 (60,0)	
Working	0 (0,0)	6 (40,0)**	
Education level– n (%)			0,097
Elementary	7 (46,7)	3 (20,0)	
Secondary	8 (53,3)	9 (60,0)	
Superior	0 (0,0)	3 (20,0)	
Smoking duration (years) – Média ± DP	27,4 ± 12,6	27,4 ± 12,3	1,000
N° of cigarettes/day – average ± DP	26,3 ± 13,9	25,3 ± 9,8	0,821
Age started smoke (years) – Average ± DP	19,4 ± 7,1	17,9 ± 3,7	0,464

** association statistically significant by waste testing adjusted to 5% of significance

Table 2 – Comparison of spirometry, diffusion capacity and complements C3 e C4 between groups.

Variables	Group Schizophrenic (n=15)	Group Control (n=15)	Value -p
C3 – median (P25 – P75)	127 (114 – 139)	112 (102 – 122)	0,041
C4 – average ± DP	29,7 ± 9,6	28,1 ± 7,9	0,621
CVF – median (P25 – P75)	91,7 (77,6 – 95,7)	77,0 (60,8 – 81,4)	0,116
VEF1 – average ± DP	88,3 ± 18,8	76,0 ± 24,3	0,129
VEF1/CVF1	104,0 ± 9,5	100,7 ± 15,6	0,489
Spirometry alteration n(%)	7 (46,7)	4 (26,7)	0,449
Diffusion cap. – Average ± DP	60,9 ± 11,2	50,7 ± 14,7	0,060
Reduced Lung Diffusion n (%)	12/12 (100)	12/13 (92,3)	1,000

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS (NÃO DEVERIA SER EM INGLES?)

Finalmente, de acordo com os dados apresentados, nota-se que quanto à ocupação, os SZ são em maior número desempregados e possuem uma baixa escolaridade do que controles.

Para SZ, o complemento C3 foi aumentado vindo de encontro com as pesquisas anteriores que obtiveram o mesmo resultado. O mesmo grupo apresentou uma espirometria levemente superior ao controle. Esse dado converte a hipótese original de que SZ teriam menos doenças pulmonares que os controles. Porém, os tabagistas controles com C4 aumentado apresentaram menor capacidade de difusão.

Podemos afirmar que a via de ativação do sistema de complemento é diferente em esquizofrênicos e controles tabagistas. Além disso, corroborando com as pesquisas anteriores, apontam-se evidências significativas quanto à fisiopatologia diferente, tanto ligada à etiologia dos fatores de risco, quanto à evolução.

Sugere-se que se faça um estudo com o N maior para continuação das análises quanto aos achados para a relação de C4 aumentado com menor capacidade de difusão.

ANEXO I- FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

1.Número: 01. (Toronto)

02. (Brasil)

Entrevistador: _____

2.Data: dd/mm/ano.

Telefones para contato (por favor,assinale onde podemos deixar um recado)

Casa: _____ Trabalho: _____ Celular: _____

Como você ficou sabendo da pesquisa?

Anúncio no jornal

Fui convidado (HCPA)

Outra mídia

Outro _____

Como é o seu regime de trabalho?

Tempo integral

Meio turno

Autônomo

Desempregado

Aposentado

Estudante

Recusado

Não sabe

Grau de instrução: Qual é o seu grau de estudo?

Ensino fundamental

Ensino fundamental incompleto

Ensino médio

Ensino médio incompleto

Superior

Superior incompleto

Fonte de renda: Qual sua renda mensal?

Até 1 salário mínimo - Mais de 1 a 2 salários mínimos- Mais de 2 a 3 salários mínimos

Mais de 2 a 5 salários mínimos - Mais de 5 a 10 salários mínimos - Mais de 10 a 20 salários mínimos - Recusou

ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Numero de Identificação:

Data: / /

Termo de consentimento Livre e Esclarecido

Você esta sendo convidado para participar de uma pesquisa sobre a capacidade difusa do pulmão, através de um teste para medir como gases passam dos pulmões para o sangue. Para que você possa decidir participar deste estudo, você deverá entender o suficiente sobre os benefícios e ser capaz de tomar uma decisão baseada nas informações. Este é conhecido como o processo de consentimento. Caso tenha qualquer dúvida solicite esclarecimento aos pesquisadores antes de assinar este documento.

OBJETIVO

Este estudo esta sendo realizado para pesquisar a função pulmonar em fumantes diagnosticados com esquizofrenia e fumantes sem esquizofrenia. A literatura especula que talvez os fumantes com esquizofrenia tenham uma maior capacidade e difusão pulmonar do que fumantes não esquizofrênicos.

Este estudo incluirá fumantes diagnosticados com esquizofrenia (18 anos de idade ou mais) e fumantes sem o diagnóstico de esquizofrenia que são voluntários. O estudo será administrado em dois Centros, um *Center for Addiction and Mental Health (CAMH)*, TUSP programa Toronto, Ontário e Universidade Federal do Rio Grande do Sul Porto Alegre, Brasil.

Incluiremos aproximadamente 30 indivíduos em cada centro.

NÃO RECOMENDAMOS O USO DO TABACO

PROCEDIMENTOS:

Um membro do grupo de pesquisa lhe explicara o objetivo do estudo, descrevera o questionário e respondera a qualquer duvida que você possa ter. Se você concordar em participar será pedido que complete o questionário de estudo e faça o teste de Fagerstrom para dependência de nicotina que levara aproximadamente 25 minutos.

Este teste é um questionário utilizado para calcular o nível de dependência a nicotina.

Depois de ter respondido as perguntas será marcado o teste de função pulmonar que será feito no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

É um teste não invasivo e será pedido que você respire profundamente e faça uma manobra respiratória rápida. Levará aproximadamente 20 minutos.

Seu nome não aparecerá nos formulários de estudo e todos os formulários serão etiquetados apenas com o número de identificação do estudo.

RISCO

Não há riscos conhecidos em fazer parte desta pesquisa.

BENEFÍCIOS

É importante saber que o conhecimento que ganhamos neste estudo pode não beneficiá-lo diretamente. Entretanto ele pode beneficiar outros pacientes no futuro melhorando o entendimento sobre o fumo, função pulmonar e esquizofrenia.

CONFIDENCIAL

Todas as informações colhidas neste estudo serão mantidas em absoluto sigilo e não será discutido com seu médico ou membro da família. Se você não escolher participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, isto não lhe trará prejuízo. De forma alguma assinando este formulário de consentimento lhe retira seus direitos legais e nem ameniza os pesquisadores ou instituições envolvidas de suas responsabilidades profissionais e legais.

Você pode retirar-se do estudo em qualquer momento e você pode escolher em não responder as questões que você não se sinta confortável.

CONTATOS

Se você tem alguma pergunta sobre seus direitos como participante da pesquisa você pode contatar com a Terapeuta Ocupacional Carolina Mello Sperb 51- 96486192.

Autorizo minha participação neste estudo. Eu li este formulário e este me foi explicado e me foi dada a oportunidade de fazer perguntas. Foi me assegurado que todas as informações colhidas permanecerão confidenciais e que meu nome não aparecerá em nenhum formulário. Entendo que se por algum motivo for interrompida a pesquisa, a qualidade do cuidado com a minha saúde não será afetado. Eu entendo que se algum conhecimento ganho deste estudo tornar-se disponível de forma que possa influenciar minha decisão para continuar nesta pesquisa, eu serei prontamente informado. Foi me dado uma cópia do formulário do consentimento.

NUMERO DE IDENTIFICAÇÃO:

DATA: / /

Nome do paciente:

Endereço:

CEP:

Assinatura:

Expliquei este estudo para a pessoa e este me foi compreendido

Nome do pesquisador:

Assinatura:

DATA: / /

ANEXO III – TESTE DE FAGERSTROM PARA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA

Data de nascimento: ___/___/___/ **Idade:** _____

Sexo (por favor, assinale). **F** **M**

História do uso do tabaco:

Idade que fumou o primeiro cigarro? _____

Idade que iniciou o uso ocasional? _____

Idade que iniciou o uso diário? _____

5. Número de cigarros por dia: _____

6. Tipo de cigarro que fuma:

Marca: _____

7. História de cessar:

Número de tentativas de parar de fumar no passado: _____

Tempo mais longo sem fumar: _____

Última tentativa de parar de fumar? _____

8. Estratégias para parar de fumar no passado.

*Parada abrupta * Redução gradual * Bupropiona* TRN (tratamento com reposição com Nicotina) * Adesivo * Goma de mascar *Inalador *Combinação * Remédio a base de ervas *Hipnose *Acupuntura *Psicoterapia individual *Psicoterapia de grupo

*Outro: _____

9 a. Já usou alguma vez chiclete de nicotina? (assinale) **sim** **não**

Maior dose diária: _____ Número de semanas usado: _____ efeitos colaterais: _____

9 b. Já usou alguma vez adesivo de nicotina? (assinale) **sim** **não**

Maior dose diária: _____ Número de semanas usado: _____ efeitos colaterais: _____

10. Já usou Bupropiona alguma vez? (assinale) **sim** **não**

Maior dose diária: _____ Número de semanas usado: _____ efeitos colaterais: _____

11. O que levou a reincidir/recair?

* Estresse *Ansiedade *Viu alguém fumando *Fumante em casa *Bebida alcoólica *Uso de outras drogas *Parou TRN(Tratamento com reposição de nicotina) *Parou Bupropiona *Alta hospitalar *Baixa hospitalar em Unidade com área para fumantes _____

12. Outras substâncias em uso:

Substância	Quantidade	Frequência	Último uso
a. _____	_____	_____	_____
b. _____	_____	_____	_____

13. Medicções: (se mais do que dois veja o quadro TCU) tratamento como usual

a. _____	_____	_____	_____
b. _____	_____	_____	_____

14. Motivação para parar de fumar

Importância: Numa escala de 1 a 10 onde 10 significa esta é a coisa mais importante que você tem que fazer e 1 é a menos importante.

Para você qual a importância de parar de fumar? Assinale.

—

1 2 3 4 5 6 7 8 9

10

Confidencial: Numa escala de 1 a 10 onde significa você tem muita certeza que você pode parar de fumar e 1 significa que você tem muita pouca certeza. Qual a certeza que você tem de parar de fumar? Assinale.

—

1 2 3 4 5 6 7 8 9

10

15. Data que planejou parar de fumar? Data: ___/___/___

16. Você alguma vez já foi diagnosticado com algumas das seguintes doenças psiquiátricas?

	Atual	Passado (1 ano sem sintomas)
Depressão		
Ansiedade		

Esquizofrenia

Transtorno Bipolar

Transtorno de personalidade

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

17. Uso de cafeína

Você toma bebidas com cafeína?(exemplo: café, chá, cola? Sim não

Quantas bebidas com cafeína por dia?

18. Uso do álcool

Já usou? Sim não

Se sim você já teve algum problema com bebida alcoólica?

Diariamente

Uma vez por semana

Quase que diariamente

2-3 vezes ao mês

2-3 vezes na semana

Uma vez por mês

Quantas doses você bebe por ocasião?

19. Outras substâncias em uso

(Atual últimos 30 dias) Passado (>1 ano)

Maconha*Cocaína*Sedativos*Narcóticos*Estimulantes*Outros

20. Estressores

*Financeiro *Trabalho *Desemprego

*Família*Doenças psiquiátricas

*Doenças *Domésticas*Outro

21. Você está exposto ao ambiente com fumantes?

Em casa*Vive com outro fumante*Vivem em moradias múltiplas (edifícios em apartamentos)*No carro *No trabalho* Em eventos sociais*Não exposto*Outros

Histórico familiar de tabagismo

Total: número regular de fumantes por dia

Numero de parente de primeiro grau (pais, irmãos)

Numero de parentes de segundo grau (avós, tios e tias)

ANEXO IV – BPRS (FOLHA DE RESPOSTAS)

PACIENTE:

IDADE:

SEXO:

REGISTRO:

ESTUDO:

AVALIADOR:

OBSERVAÇÕES:

ITEM	Escore	Escore	Escore
01. PREOCUPAÇÕES SOMATICAS			
02. ANSIEDADE PSIQUICA			
03. RETRAIMENTO EMOCIONAL			
04. DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL			
05. SENTIMENTOS DE CULPA			
06. ANSIEDADE			
07. DISTÚRBIOS MOTORES ESPECÍFICOS			
08. AUTO-ESTIMA EXAGERADA			
09. HUMOR DEPRIMIDO			
10. HOSTILIDADE			
11. DESCONFIANÇA			
12. ALUCINAÇÕES			
13. RETARDO PSICOMOTOR			
14. FALTA DE COOPERAÇÃO			
15. CONTEÚDO INCOMUM DO PENSAMENTO			
16. AFETO EMBOTADO OU INAPROPRIADO			
17. AGITAÇÃO PSICOMOTORA			
18. DESORIENTAÇÃO E CONFUSÃO			
ESCORE TOTAL BPRS			