

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

Ms. Michele Fonseca Vieira Szortyka

EFEITO DE INTERVENÇÃO FÍSICA AERÓBICA EM
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA SOBRE
CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA,
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, SEDENTARISMO E
GRAVIDADE DA DOENÇA

Porto Alegre, 2021

Ms. Michele Fonseca Vieira Szortyka

**EFEITO DE INTERVENÇÃO FÍSICA AERÓBICA EM
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA SOBRE
CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA,
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, SEDENTARISMO E
GRAVIDADE DA DOENÇA**

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande Do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre, 2021

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Szortyka, Michele
EFEITO DE INTERVENÇÃO FÍSICA AERÓBICA EM PACIENTES
COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA SOBRE CAPACIDADE
FUNCIONAL MOTORA, MARCADORES INFLAMATÓRIOS,
SEDENTARISMO E GRAVIDADE DA DOENÇA / Michele
Szortyka. -- 2021.
133 f.
Orientador: Paulo Belmonte-de-Abreu.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Esquizofrenia. 2. Exercício físico. 3.
Capacidade funcional motora. 4. Marcador inflamatório.
5. Sedentarismo. I. Belmonte-de-Abreu, Paulo, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

À minha mãe, pela minha formação pessoal e suporte.
Ao meu marido, Eduardo Szortyka, que esteve comigo durante toda essa trajetória, me apoiando e me dedicando todo seu amor.
À minha filha, Helena Szortyka, a razão da minha vida, sempre me trazendo força e alegria.

MENSAGEM

"Só se vê bem com o coração, o essencial é invisível aos olhos."

(Antoine de Saint-Exupéry)

AGRADECIMENTOS

Em especial,

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, pela competência científica, acompanhamento, pela generosidade, motivação, disponibilidade, críticas, sugestões e pelo seu exemplo enquanto profissional.

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

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

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

À minha colega e amiga Viviane Batista Cristiano, que compartilha comigo a paixão pela pesquisa clínica e pela nossa profissão, trilhando um caminho iniciado na graduação. Nunca foi fácil para nós, mas conseguimos!

À Secretaria de Saúde de Camaquã e em especial ao Secretário de Saúde Luciano Dias Pires, por providenciar o transporte aos pacientes.

Aos profissionais do CAPS Camaquã que acreditaram na pesquisa e me ajudaram no recrutamento dos pacientes.

À academia da Fisioclínica, em especial ao João Luís da Silveira Jr., que me concedeu o espaço para a realização da intervenção.

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

Aos colegas, Lenise Francesconi, Iarsan Salah e Raquel Jacobus que contribuíram na coleta de dados, se disponibilizando e me ajudando com carinho e atenção aos pacientes.

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

ABREVIATURAS

ADP - Adenosina Difosfato

ATP - Adenosina Trifosfato

ATS - *American Thoracic Society*

AVD - Atividade de Vida Diária

BDNF - *Brain-derived Neurotrophic Factor*

BPRS - *Brief Psychiatric Rating Scale*

BLS - Suporte Básico de Vida

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CAPS - Centro de Atenção Psicossocial

CID - Classificação Internacional de Doenças

CK - Creatina Kinase

CK-BB - Creatina Kinase Cérebro

CK-MB - Creatina Kinase Miocárdio

CK-MM - Creatina Kinase Músculo

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CPC - Centro de Pesquisa Clínica

DI - Dieta Individualizada

DP - Distância Prevista no Teste de Caminhada de 6 Minutos

DSM- V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Firth Edition*

DTC6M - Distância do Teste de Caminhada de 6 Minutos

EF - Exercício Físico

EFA - Exercício Físico Aeróbico

FC - Frequência Cardíaca

FIPE - Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

FR - Frequência Respiratória

GABA - Ácido gama-amino-butírico

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-6 - Interleucina 6

IMC - Índice de Massa Corporal

K+ - Potássio

MCT - Transportador de Monocarboxilato

OMS - Organização Mundial da Saúde

PA - Pressão Arterial

PCR - Proteína C Reativa

PCR-us - Proteína C Reativa Ultra Sensível

QV - Qualidade de Vida

ReBec - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RR - Risco Relativo

SIMPAQ - *Simple Physical Activity Questionnaire*

SF-36 - *36-item Short-Form Health Survey*

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS – Sistema Único de Saúde

TC6M - Teste de Caminhada de 6 Minutos

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, complexo e com o curso heterogêneo, na maior parte dos casos evoluindo para cronicidade. A doença é comumente associada a prejuízos em múltiplas áreas de funcionamento (social, ocupacional, físico e mental), que persistem após a fase aguda e levam a alta incapacitação e contribuem para morbidade e mortalidade. Apesar de grave e frequente, estes prejuízos podem ser reduzidos por intervenções de reabilitação física e mental. Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito de um programa padronizado de intervenção física aeróbica de 3 meses de duração sobre o prejuízo físico e mental em pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia, e correlacionar a mudança com marcadores de inflamação e de lesão muscular. Foram recrutados pacientes com diagnóstico de esquizofrenia segundo o CID-10 e DSM-5 estabilizados em acompanhamento regular em CAPS e o recrutamento dos controles ocorreu pelas redes sociais, foram avaliados para capacidade funcional motora pelo TC6M (teste de caminhada de 6 minutos), flexibilidade (banco de Wells), sedentarismo (SIMPAQ), gravidade da doença (BPRS), qualidade de vida (SF-36) e avaliação dos marcadores sanguíneos (lactato, proteína C reativa ultra-sensível e creatina kinase), antes e após intervenção. Nos 24 pacientes com esquizofrenia houve uma melhora significativa no IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, sedentarismo, sem mudança significativa em TC6M e flexibilidade. Houve uma melhora na qualidade de vida, e a mudança da sintomatologia ocorreu nos pacientes que melhoraram o resultado do TC6M, além da mudança nos marcadores sanguíneos. A intervenção física esteve associada à redução do sedentarismo e fatores associados à morbi-mortalidade, e reforça a noção de que este tipo de trabalho é possível e efetivo neste grupo de pacientes. Por outro lado, mostra que este efeito não se estende sobre o esperado na capacidade funcional motora. Apesar de inesperado e intrigante, reforça a noção de complexidade e particularidade da doença, e revela a necessidade de estudos mais específicos de intervenções físicas especificamente construídas e validadas para estes pacientes. Estas questões representam um grande desafio e abrem a possibilidade de intervenções mais precisas neste grupo de pacientes, que hoje obtém benefício apenas parcial com intervenções construídas para população geral.

ABSTRACT

Schizophrenia is a severe and complex mental disorder with a heterogeneous course, in most cases progressing to chronicity. The disease is commonly associated with impairments in multiple areas of functioning (social, occupational, physical and mental), which persist after the acute phase and lead to high disability and contribute to morbidity and mortality. Despite this, there are several evidences that physical and mental rehabilitation interventions can reduce this burden. This study aimed to evaluate the effect of a standardized 3-month aerobic physical intervention program on physical and mental impairment in patients diagnosed with schizophrenia, and to correlate the change with markers of inflammation and muscle damage. Patients diagnosed with schizophrenia according to the ICD-10 and DSM-5 stabilized in regular follow-up at CAPS and controls recruited by social networks, were evaluated for motor functional capacity by the 6MWT (6-minute walk test), flexibility test (Wells' bench), sedentary lifestyle (SIMPAQ), disease severity (BPRS), quality of life (SF-36) and evaluation of blood markers (lactate, high-sensitivity C-reactive protein and creatine kinase), before and after intervention. In the 24 patients with schizophrenia there was a significant improvement in BMI, systolic and diastolic blood pressure, physical inactivity, with no significant change in the 6MWT and flexibility. There was an improvement in quality of life, an improvement in symptoms in patients who improved the 6MWT result and there was a change in blood markers. Physical intervention was associated with a reduction in sedentary lifestyle and factors associated with morbidity and mortality, and reinforce the notion that this type of work is possible and effective in this group of patients. On the other hand, it shows that this effect does not extend over what is expected in motor functional capacity. Although unexpected and intriguing, it reinforces the notion of complexity and particularity of the disease, and reveals the need for more specific studies of physical interventions specifically constructed and validated for these patients. These questions represent a great challenge and open up the possibility of more precise interventions in this group of patients, which today obtain only partial benefit with interventions built for the general population.

SUMÁRIO

Abreviaturas	06
Resumo	08
Abstract	09
1. APRESENTAÇÃO	12
2. INTRODUÇÃO	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 Esquizofrenia	14
3.2 Patogênese.....	15
3.3 Sintomas.....	18
3.4 Tratamento	19
3.5 Capacidade Funcional	20
3.6 Marcador inflamatório e de lesão muscular	21
3.7 Proteína C Reativa	21
3.8 Lactato.....	23
3.9 Creatina Kinase	26
3.10 Qualidade de vida	27
3.11 Benefícios do exercício na Esquizofrenia.....	28
4. JUSTIFICATIVA	33
5. OBJETIVOS	33
5.1 Objetivo primário.....	33
5.2 Objetivos secundários	33
6. MATERIAIS E MÉTODOS	34
6.1 Delineamento	34
6.2 Local do estudo	34
6.3 Critérios de inclusão para pacientes.....	34
6.4 Critérios de exclusão para pacientes	34
6.5 Controles	34

6.6 Critérios de inclusão para controles	35
6.7 Critérios de exclusão para controles	35
6.8 BPRS	35
6.9 TC6M.....	35
6.10 SIMPAQ	39
6.11 SF-36.....	39
6.12 Intervenção.....	40
6.13 Análise estatística.....	41
6.14 Aspectos éticos.....	42
7. RESULTADOS	43
7.1 Artigo 1	43
7.2 Artigo 2	67
7.3 Artigo 3	89
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
ANEXOS	122

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada **“EFEITO DE INTERVENÇÃO FÍSICA AERÓBICA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA SOBRE CAPACIDADE FUNCIONAL MOTORA, MARCADORES INFLAMATÓRIOS, SEDENTARISMO E GRAVIDADE DA DOENÇA”** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 2021. O material é dividido em sete partes, na ordem que segue:

1. Introdução
2. Justificativa
3. Objetivos
4. Materiais e Métodos
5. Resultados

Artigo 1: **“Differential physical and mental benefits of physiotherapy program among patients with Schizophrenia and healthy controls suggesting different physical characteristics and needs”**

Artigo 2: **“Inflammatory markers and reduced response to physical intervention in schizophrenia – A controlled study with chronic outpatients”**

Artigo 3: **“Physical intervention changing sedentary behavior in patients with Schizophrenia”**

6. Considerações finais e conclusões
7. Referências Bibliográficas

Anexos

2. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia está entre os distúrbios médicos mais incapacitantes e economicamente catastróficos, classificados pela Organização Mundial da Saúde como uma das 10 principais doenças que contribuem para a carga das doenças globais. Seu quadro clínico inclui sintomas denominados “positivos” devido a presença de comportamentos, sentimentos e percepções “a mais”/novas, usualmente não presentes nas pessoas sadias (alucinações ou delírios; fala desorganizada), sintomas denominados “negativos” / a menos, por corresponderem a perda de sentimentos, comportamentos e percepções que as pessoas usualmente possuem (apatia ou pobreza de fala) e cognitivos - deficiências na capacidade cognitiva usual (atenção, memória e funções executivas). A doença é comumente associada a prejuízos no funcionamento social e ocupacional. O tratamento de primeira linha para a esquizofrenia ocorre através de medicamentos antipsicóticos. Intervenções psicossociais baseadas em evidências em conjunto com farmacoterapia podem ajudar os pacientes a obter recuperação.

Pessoas com doença mental grave (esquizofrenia, transtorno bipolar ou transtorno depressivo maior) morrem até 15 anos prematuramente devido à comorbidades somáticas crônicas. O comportamento sedentário e a baixa atividade física são fatores de risco independentes, porém modificáveis, para doenças cardiovasculares e mortalidade prematura nessas pessoas. Apesar de um aumento do risco global de doença em geral nessa população, pacientes com esquizofrenia têm um acesso limitado a cuidados de saúde em geral, com menos oportunidade para prevenção e tratamento do que seria esperado em uma população não-psiquiátrica. Há um número limitado de tratamentos físicos para os pacientes psiquiátricos, tanto na prática da atividade física, quanto no aumento da capacidade funcional motora na atuação primária ou secundária sendo de extrema importância nesta população.

Dentro da avaliação global, o desempenho e comprometimento funcional podem ser facilmente determinados por um grupo simples e confiável de exames específicos: teste quantitativo de caminhada de 6 minutos (TC6M), Escala de avaliação do sedentarismo (SIMPAQ), Escala Breve de Sintomas Psiquiátricos (BPRS), Escala de avaliação da qualidade de vida (SF-36), marcadores sanguíneos periféricos (PCR, Lactato e CK), efetuados por equipe multiprofissional.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia ocorre em todo o mundo, com pequenas variações progressivamente, no qual vem recebendo uma maior explicação (diferenças de frequência de polimorfismos de aproximadamente 1.000 genes, estresse, radiação, fome, pobreza, privação, negligência e abuso), com prevalência média de 1% internacionalmente e incidência de cerca de 1,5 em cada 10.000 pessoas (McGrath et al., 2008). A idade inicial é tipicamente durante a adolescência. O início na vida tardia (acima de 45 anos) é raro, e requer determinação de fatores adicionais (doenças metabólicas, endócrinas, autoimunes, infecciosas, traumatismo, intoxicação). Os homens recebem este diagnóstico com uma frequência um pouco maior (da ordem de 1,4: 1) (Abel et al. 2010), e as mulheres tendem a ser diagnosticadas mais tarde do que os homens. A idade modal de início é entre 18 e 25 anos para homens e entre 25 e 35 anos para mulheres, com um segundo pico ocorrendo em torno da menopausa. Há também alguma indicação de que o prognóstico é pior nos homens.

O custo total da esquizofrenia nos Estados Unidos em 2002 foi estimado em cerca de US\$ 63 bilhões (Wu et al., 2005). Este número inclui os custos diretos de assistência médica e os custos indiretos associados à perda de produtividade. Um estudo comparando o custo da esquizofrenia na Índia em 2001 constatou que o custo havia dobrado em 10 anos (Somaiya et al., 2014). Um estudo que examinou as reivindicações de seguro dos Estados Unidos descobriu que as despesas anuais relacionadas à saúde de alguém com esquizofrenia crônica eram em média superiores a US\$ 15.000 (Nicholl et al., 2010). O custo do tratamento da esquizofrenia de 2004 a 2009 nos Estados Unidos aumentou de US\$ 9,4 bilhões para US\$ 11,5 bilhões (Feldman et al., 2014).

Um estudo de coorte no Brasil revisou o gasto com antipsicóticos atípicos dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que realizavam o tratamento pelo SUS (Sistema Único de Saúde) durante os anos de 2000 a 2010, que após revisar o prontuário de 174.310 pacientes com esquizofrenia mostrou um custo anual de US\$ 1811,92 ± 284,39 por paciente, os antipsicóticos eram responsáveis por 79,7% destes custos. Já os

valores com internações psiquiátricas geraram um custo anual de US\$ 2.482,90 ± 302,92 por paciente (Barbosa et al., 2018).

Na Europa, uma revisão sistemática no período de 2011 a 2017 mostrou custo anual variando de € 119 a € 62.034 anuais, sendo 44% destes de custos indiretos, com variação devido à idade, sexo e gravidade da doença (Fasseeh et al., 2018). Uma revisão sistemática conduzida em quatro regiões (Europa, América, Ásia e África) mostrou custos anuais da esquizofrenia de US\$ 94 milhões a US\$ 102 bilhões (Chong et al., 2016). Nos Estados Unidos em 2013 foi estimado custo de US\$ 155 bilhões, incluindo custos diretos de assistência médica e custos indiretos associados à perda de produtividade (Cloutier et al., 2013).

3.2. Patogênese

Embora a patogênese do distúrbio seja desconhecida, a esquizofrenia tem uma tendência a representar uma síndrome composta por várias doenças que se apresentam com sinais e sintomas semelhantes. Essa heterogeneidade complica a elucidação dos fatores etiológicos e fisiopatológicos subjacentes ao grupo de desordens (Lieberman et al., 2013). A esquizofrenia parece ser uma condição exclusivamente humana, que limita a utilidade dos modelos animais. Há pouca dúvida de que a esquizofrenia procede de uma interação complexa entre os genes e o meio ambiente, mas mesmo a tentativa de diferenciar fatores de risco genéticos e ambientais pode ser artificial, pois fatores ambientais podem influenciar a expressão gênica, assim como a composição genética de uma pessoa pode influenciar a resposta a estressores ambientais. Entre os riscos estão:

Fatores de risco genéticos - Estudos de gêmeos foram conduzidos em gêmeos monozigóticos e dizigóticos para examinar as taxas de concordância da esquizofrenia nos pares de gêmeos (Kringlen et al., 2000). A taxa de concordância observada em gêmeos monozigóticos, que compartilham 100% de seus genes, é de cerca de 40 a 50%, enquanto a taxa de concordância observada em gêmeos dizigóticos, que compartilham 50% de seus genes, é de 10 a 15%. O aumento da taxa de concordância da esquizofrenia em gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos dizigóticos sugere um forte componente genético para a esquizofrenia. Os filhos dos gêmeos monozigóticos não afetados correm um risco maior de esquizofrenia, o que reforça ainda mais a existência

de uma predisposição genética para a doença. O fato da taxa de concordância monozigótica de gêmeos ser inferior a 100%, no entanto, sugere que fatores ambientais não genéticos também estão envolvidos no desenvolvimento da doença. Embora tenham evidências abundantes de fatores de risco genéticos, os genes específicos envolvidos na etiologia da esquizofrenia não foram identificados (Cannon et al., 1998).

Complicações obstétricas - Problemas perinatais aumentam duas vezes o risco de desenvolvimento de esquizofrenia (hemorragia; trabalho prematuro; incompatibilidades de grupos sanguíneos, hipóxia fetal ou infecção materna). A precisão desses dados, com base na lembrança materna muitos anos após o parto, tem sido questionada, mas estudos sugerem que o risco não parece ser influenciado por memórias imprecisas. A associação entre complicações obstétricas e o desenvolvimento de esquizofrenia também foi observada em dados de prontuários, que não dependem desta lembrança (Clarke et al., 2006).

Infecções - Vários achados epidemiológicos sugeriram um possível papel de certos agentes infecciosos como fatores de risco potenciais para o desenvolvimento da esquizofrenia como em vários estudos epidemiológicos encontraram um aumento na prevalência de esquizofrenia em coortes nascidas durante epidemias de influenza. Verificou-se que a presença de anticorpos IgG maternos contra o parasita toxoplasma gondii elevados pode aumentar a probabilidade de desenvolver esquizofrenia no início da vida adulta em até 70%. Outros estudos de infecção materna pelo vírus herpes simplex tipo 2 mostram aumento de risco de esquizofrenia de 60% a 400% (Brown et al., 2010). O mecanismo pelo qual as infecções aumentam o risco de esquizofrenia não é claro. Há pouca evidência para sugerir que o risco está associado a danos diretos do agente infeccioso no sistema nervoso central (SNC). Uma explicação mais provável é que a infecção por certos agentes desencadeia uma resposta imune em uma mãe que é transmitida pela placenta ao feto em desenvolvimento, o que compromete a barreira hematoencefálica e permite que anticorpos, que reagem de maneira cruzada com as proteínas do SNC, entrem no desenvolvimento do sistema nervoso (Benros et al., 2011).

Inflamação - O aumento da ativação do sistema imunológico leva a níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias circulantes. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias têm sido frequentemente observados na esquizofrenia. As citocinas podem alterar a barreira hematoencefálica ou ser produzida localmente no SNC por microglia

ativada e podem ser responsáveis por psicose, sua exacerbação ou comprometimento cognitivo. A inflamação em pessoas com esquizofrenia também pode ser responsável por algumas das condições associadas ao distúrbio, como doenças cardíacas (através da diminuição da elasticidade dos vasos sanguíneos inflamados) e diabetes (Monji et al., 2009).

Uso de maconha - Estudos epidemiológicos sugerem que o uso de maconha é um fator de risco para o desenvolvimento de psicose. Inicialmente estes estudos possuíam delineamento retrospectivo, e foram inconclusivos, uma vez que deixavam em aberto a possibilidade de que as pessoas com transtornos psicóticos antes de serem diagnosticados poderiam já estar usando maconha. Isso indicaria a psicose como um fator de risco para o uso de maconha, e não o contrário. Posteriormente, estudos prospectivos e bem controlados, seguindo centenas de pessoas, apoiaram a hipótese de que o uso de maconha é o fator de risco e a psicose é o resultado (McGrath et al., 2010; Kuepper et al., 2011)

Tabagismo – Os estudos sobre o efeito do tabagismo durante a gravidez sobre o risco para o desenvolvimento de esquizofrenia mostraram efeitos mistos. O primeiro estudo a usar nicotina sérica como biomarcador para fumar, no entanto, descobriu que fumar durante a gravidez aumenta significativamente as chances de esquizofrenia (Niemelä et al., 2016). Este estudo foi baseado em um registro nacional de saúde da Finlândia e incluiu 977 casos de esquizofrenia. Embora esse achado possa estar relacionado a perturbações nicotínicas da acetilcolina durante o desenvolvimento ou hipóxia fetal, pode simplesmente refletir risco genético.

Imigração - Numerosos estudos em vários países observaram uma maior prevalência de esquizofrenia em populações imigrantes em comparação com populações nativas. Esse aumento do risco relativo pode ser até superior a quatro ($RR > 4.0$). Em pessoas com risco biológico genético ou neurodesenvolvimental para esquizofrenia, o estresse pode desempenhar um papel adicional no desenvolvimento final do distúrbio (Werbeloff et al., 2012). Dessa maneira, o estresse da imigração, tornando-se parte de um grupo externo, pode contribuir para o desenvolvimento da esquizofrenia. Estudos descobriram associações entre a quantidade de discriminação social experimentada por grupos de imigrantes e as taxas de esquizofrenia no grupo (Bourque et al., 2011).

Neurotransmissores - Dopamina - Todos os medicamentos com propriedades antipsicóticas bloqueiam o receptor D2 dopaminérgico, um achado que levou à hipótese dopaminérgica de esquizofrenia, na qual a hipótese de excesso de dopamina no trato mesolímbico causou sintomas psicóticos positivos. No entanto, se a dopamina fosse o único neurotransmissor interrompido na esquizofrenia, os antipsicóticos seriam universal e completamente eficazes para esses sintomas. Apesar do tratamento adequado com antipsicótico, muitas pessoas com esquizofrenia continuam exibindo sintomas positivos (Goldman et al., 2004). Glutamato - O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC. A hipofunção do receptor de glutamato de N-metil-D-aspartato tem a hipótese de contribuir para a patologia da esquizofrenia. Ácido gama-amino-butírico - O ácido gama-amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibidor do SNC. Os interneurônios GABAérgicos são importantes para a regulação da função cortical pré-frontal, através da modulação das células piramidais glutamatérgicas (Bojesen et al., 2020).

3.3. Sintomas

Pessoas com esquizofrenia geralmente apresentam diferentes domínios de sintomas: sintomas positivos, sintomas negativos, comprometimento cognitivo e ou sintomas de humor e ansiedade.

Sintomas positivos - Esses sintomas incluem os sintomas de distorção da realidade de alucinações e delírios, bem como pensamentos e comportamentos desorganizados. (a) Alucinações - São definidas como a percepção de um processo sensorial na ausência de uma fonte externa. Elas podem ser auditivas, visuais, somáticas, olfativas ou gustativas. (b) Delírios - Estão presentes em aproximadamente 80% das pessoas com esquizofrenia. As pessoas com esquizofrenia geralmente têm explicações ilusórias para suas alucinações. (c) Desorganização - Pessoas com esquizofrenia geralmente apresentam alguma desorganização no comportamento ou no pensamento. Comportamentos desorganizados são observados diretamente, enquanto pensamentos desorganizados devem ser inferidos a partir da fala da pessoa. Padrões de fala desconectados refletem uma interrupção na organização dos pensamentos da pessoa (Batinic et al., 2019).

Sintomas negativos - Os sintomas negativos são conceituados como ausência ou diminuição de processos normais. Os sintomas negativos podem ser primários ou secundários. Sintomas negativos primários e persistentes representam uma característica central da esquizofrenia; eles também são chamados de sintomas de déficit. Exemplos de sintomas negativos incluem diminuição da expressividade, apatia, afeto e falta de energia (Blanchard e Cohen, 2006).

Comprometimento cognitivo - As áreas de cognição que parecem ser as mais afetadas na esquizofrenia são: velocidade de processamento; atenção; memória de trabalho; aprendizagem verbal e memória; aprendizagem visual e memória; raciocínio; compreensão verbal ou cognição social. Não se sabe se essas áreas refletem várias deficiências únicas ou uma deficiência generalizada que afeta várias áreas da cognição. Essas deficiências são refletidas no desempenho em testes neuropsicológicos entre pessoas com esquizofrenia. Em média, o desempenho em teste neuropsicológico de alguém com esquizofrenia é de um a dois desvios-padrão inferior ao de controles saudáveis (Gold et al., 2009).

Sintomas de humor e ansiedade - Os sintomas de humor e ansiedade são comuns na esquizofrenia; os transtornos de humor e ansiedade parecem ocorrer em uma taxa mais alta do que na população em geral (Siris et al., 2003; Achim et al., 2011).

3.4. Tratamento

Ao longo das últimas décadas, a síntese de vários antipsicóticos de primeira geração e, depois, de segunda geração, foi responsável pela mudança no tratamento da doença; a meta atual não é apenas controlar os sintomas positivos, mas também melhorar os sintomas negativos e cognitivos para a reintegração dos indivíduos. Os medicamentos antipsicóticos são um tratamento medicamentoso de primeira linha para a esquizofrenia. Eles demonstraram em ensaios clínicos serem eficazes no tratamento de sintomas e comportamentos associados ao distúrbio. Medicamentos antipsicóticos têm efeitos colaterais significativos; avaliação e manejo desses efeitos adversos é uma parte importante do tratamento. Intervenções psicossociais baseadas em evidências em conjunto com farmacoterapia podem ajudar os pacientes a obter recuperação (Noto e Bressan, 2012).

3.5. Capacidade funcional

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

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

Uma vez que a capacidade funcional está relacionada com o grau de atividade física desta população, o foco está dirigido para a melhora da saúde física de pessoas com esquizofrenia pela redução do perfil do risco cardiometabólico através da redução do comportamento sedentário (Firth et al., 2015). Este foco encontra apoio nas evidências de que 50% das pessoas com psicoses apresentam um baixo nível de atividade física (Suetani et al., 2016). Adicionalmente uma meta-análise recente com 3453 pacientes com esquizofrenia estimou uma prática de 80,4 minutos de atividade física leve, 16,2 minutos de atividade física moderada e apenas 1,1 minutos de atividade física vigorosa, com apenas 56,6% destes realizando os 150 minutos de atividade física moderada recomendada por semana (Stubbs et al., 2016a). Mais ainda, outra revisão sistemática estimou que pacientes com esquizofrenia passam mais de 12 horas do dia sendo sedentários, aproximadamente 3 horas a mais que o grupo controle (Stubbs et al., 2016b).

A inatividade física traz um prejuízo funcional global de todo o corpo. Esta afirmação foi reforçada por uma revisão sistemática (Vancampfort et al., 2012b) que mostrou que o baixo envolvimento dos pacientes com a atividade física estava fortemente associado à presença de sintomas negativos e comorbidades

cardiometabólicas (síndrome metabólica e obesidade). Vários pacientes com esquizofrenia relataram que os fatores que os motivaram a serem ativos fisicamente era a perda de peso, melhora do humor e redução do estresse (Firth et al., 2016b). Os benefícios da atividade física estão relacionados com o bem-estar físico e psicológico de pessoas com esquizofrenia (Vancampfort et al., 2016b). Uma revisão sistemática (Firth et al., 2015) composta por 20 estudos com 695 participantes, que realizaram 90 minutos ou mais por semana de atividade física moderada/vigorosa constatou que, embora as intervenções com atividade física não tivessem efeito significativo no índice de massa corporal, elas levaram a melhorias nas medidas de condicionamento físico, bem como na redução dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Na revisão de Firth et al. (2017b) foi evidenciado que a atividade física é eficaz na melhoria da cognição global e quanto maior a intensidade maior é a melhora, sendo mais eficazes as intervenções supervisionadas por profissionais qualificados e treinados.

Apesar dos esforços atuais, apenas uma minoria alcança a recuperação funcional. Assim, há uma evidente necessidade de pesquisas sobre tratamentos que promovam a recuperação clínica e funcional sustentada (Vancampfort et al, 2012a).

3.6. Marcador inflamatório e de lesão muscular

A resposta à inflamação tem efeitos positivos ou negativos de acordo com a interação entre fatores ambientais, componentes da resposta inflamatória, e variações genéticas. Uma tentativa de explicação deste efeito tem sido do modelo vulnerabilidade-estresse-inflamação, uma vez que a inflamação desempenha um papel na esquizofrenia e pode ser induzida por estresse (Meyer, 2011; Feigenson et al., 2013; Müller, 2018).

Os fatores inflamatórios já demonstram evidência de alteração na esquizofrenia, porém a literatura é extremamente escassa em relação a marcadores de lesão muscular. Entretanto, pacientes com esquizofrenia apresentam um prejuízo no padrão postural, capacidade funcional, flexibilidade muscular e expectativa de vida, sendo esperado que o sistema músculo esquelético esteja sofrendo com esta patologia.

3.7. Proteína C reativa

A proteína C reativa (PCR) é o principal e mais acessível biomarcador da inflamação. Numerosos estudos identificaram uma associação entre inflamação crônica e esquizofrenia, levando a hipótese de que a inflamação pode ligar a resposta imune à patogênese da esquizofrenia e outros distúrbios neuropsiquiátricos. Sabe-se que as citocinas podem influenciar vários processos neurológicos, incluindo metabolismo de neurotransmissores, função neuroendócrina e plasticidade neural. A Proteína C Reativa (PCR) é um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas. É produzida pelo fígado, a fim de combater a invasão de antígenos em um processo inflamatório agudo ou infecções. Sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas por células inflamatórias, principalmente a IL-6. A elevação dos níveis de PCR pode ser encontrada em diversas situações clínicas, como, por exemplo, em doenças reumáticas e cardiovasculares, infecções e neoplasias (Singh et al., 2014).

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

Dentro desta linha de evidências o estudo (Chun-Hung et al., 2019) mostrou que níveis elevados de PCR estão associados com a maior prejuízo de pensamento, linguagem e sintomas positivos em pacientes com esquizofrenia. Outra revisão sistemática (Orsolini et al., 2018) mostrou níveis elevados de PCR na esquizofrenia estão correlacionados com a gravidade da doença. Os níveis de PCR também são mais elevados em pacientes com características catatônicas, sintomatologia negativa e agressividade, e parecem não estar relacionados ao comportamento e ideação suicida.

Uma revisão sistemática (Bora, 2019) estudou a associação entre déficit cognitivo com marcadores inflamatórios e neurotróficos (PCR e BDNF) em 2449 pacientes com esquizofrenia, mostrando que o comprometimento cognitivo na esquizofrenia está significativamente relacionado a níveis elevados de PCR e redução de BDNF, sendo os níveis elevados de PCR relacionados a todos os domínios cognitivos, com exceção de fluência verbal. O estudo prévio de Szortyka et al., 2016

realizado com 40 pacientes com esquizofrenia em tratamento ambulatorial, mostrou uma correlação positiva em níveis elevados de PCR com uma diminuição de escores no teste de caminhada de 6 minutos, além do aumento global da PCR comparada com dados populacionais.

3.8. Lactato

O lactato foi isolado no século 18 e descobriu-se que ele era liberado pelas células musculares após esforço físico, sendo seu papel fisiológico atribuído, por muito tempo, a um papel de marcador inespecífico de produto final do metabolismo anaeróbico. Progressivamente este papel foi sendo ampliado. Descobriu-se que o lactato produzido no citoplasma a partir do piruvato é apenas uma das possibilidades metabólicas do piruvato uma vez que o mesmo é encontrado em diversas reações metabólicas citoplasmáticas e mitocondriais, sendo regulado por diferentes enzimas. O piruvato-desidrogenase o converte à acetilcoenzima, e depois, junto com oxaloacetato para citrato no ciclo de krebs. A piruvato-carboxilase o converte a oxaloacetato, intermediário do ciclo de krebs. A alanina-aminotransferase o converte a alanina e a lactato-desidrogenase, e converte a lactato, sendo substratos gliconeogênicos. Estudos demonstram que o transporte de piruvato para dentro da mitocôndria é lento e apresenta custo energético; portanto, sugerem que, em determinadas intensidades de exercício, a velocidade de produção de piruvato excede a capacidade do sistema de transporte mitocondrial, tornando o piruvato mais concentrado no citoplasma, aumentando a formação de lactato, que ocorrerá independente da oferta de oxigênio.

Neurônios e astrócitos podem retirar glicose da circulação. Esta glicose entra na via da glicólise e produz piruvato, que é subsequentemente convertido em lactato ou água e CO₂ junto com 38 ATP por fosforilação oxidativa dentro da mitocôndria. O lactato produzido dentro dos astrócitos também pode ser transportado para os neurônios através transportadores e pode ser usado como um substrato de energia após sua conversão em piruvato dentro do citoplasma dos neurônios. Este piruvato é um substrato para fosforilação oxidativa dentro das mitocôndria (Bertuzzi et al., 2009).

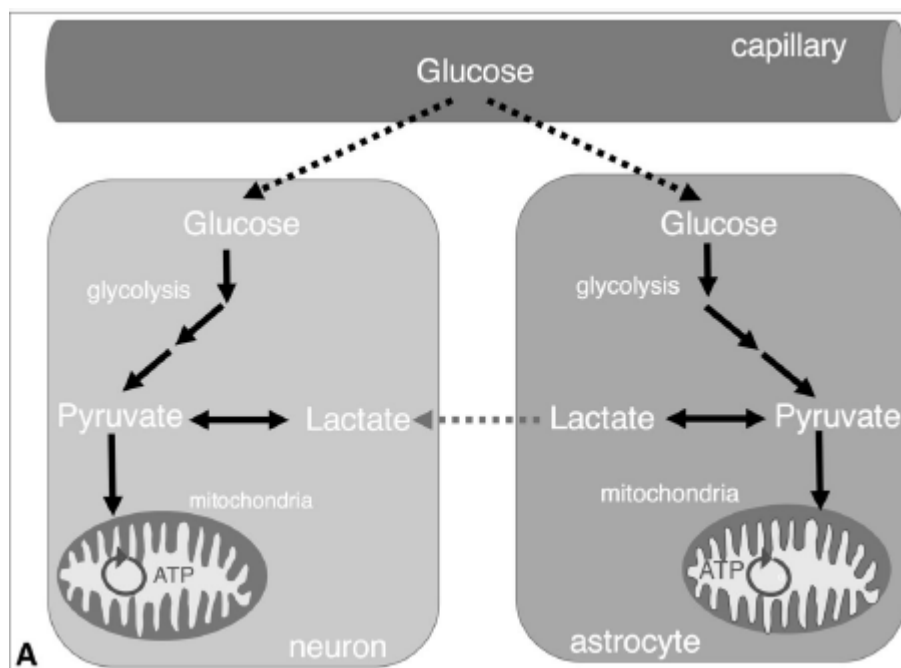


Figura 1- Mostrando o esquema do metabolismo da glicose em astrócitos e neurônios e consequências da fosforilação oxidativa reduzida e a transformação de lactato (Dogan et al.,2018).

O papel do lactato em nosso corpo ainda está sendo elucidado, revelando uma complexidade da sua utilização seja pelo músculo ou pelo cérebro. Pesquisas recentes mostram sua forte interação com as doenças mentais, como a psicose. Portanto o lactato passou a ser considerado não apenas um resíduo metabólico deletério do metabolismo anaeróbico, mas também um sinalizador de curso da doença. É produzido o tempo todo, em células e órgãos totalmente oxigenados, pode sair e entrar de todas as células que expressam seu transportador (transportador de monocarboxilato – MCT) (Proia et al., 2016).

Talvez o papel mais importante do lactato no nosso corpo ocorra no sistema nervoso central, com sua produção nos astrócitos, um tipo abundante de glial que constitui aproximadamente 50% das células do cérebro humano. Os astrócitos são células de suporte necessárias para garantir funcionamento e viabilidade do SNC, metabolismo, transporte de K^+ , reciclagem de neurotransmissores, neurogênese, plasticidade neuronal e transmissão sináptica. Com relação para o metabolismo energético, os astrócitos têm um papel central no cérebro produção, entrega utilização e armazenamento de energia (Brooks et al., 2018)

No estudo de Carrard et al., 2018, que utilizou o modelo animal de ratos com depressão, realizaram a infusão periférica do L-lactato no qual produziu efeitos semelhantes aos dos antidepressivos, este efeito foi associado ao aumento nos níveis de lactato hipocampal e alterações na expressão de genes alvo envolvidos no tráfego de receptores de serotonina, funções de astrócitos, neurogênese e síntese de óxido nítrico. O estudo de Karnib et al., 2019, também em modelo animal, mostrou que quando comparados aos controles, os ratos expostos ao estresse que previamente haviam recebido uma injeção de lactato, quando avaliados após um fator estressante, o lactato havia reproduzido alterações cerebrais específicas relacionadas ao exercício, promovendo resiliência ao estresse e atuando como um antidepressivo apresentando uma maior suscetibilidade, melhora social e da ansiedade.

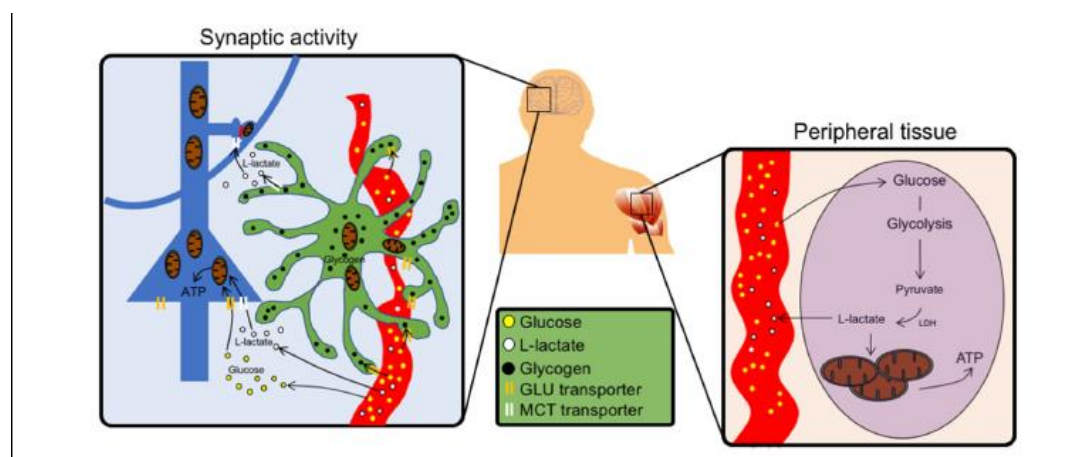


Figura 2- Esquema da ação periférica vs. central do L-lactato. À esquerda, no cérebro, os neurônios (azul) podem captar glicose usando transportadores de glicose (GLUTs) e usá-lo como uma fonte de energia no nível de seu soma. Em torno das sinapses, os astrócitos (verdes) captam a glicose dos vasos sanguíneos (vermelhos) e a armazenam como glicogênio grânulos (preto). Após a atividade sináptica, os astrócitos produzem L-Lactato na proximidade de sinapses, que expressam transportadores de monocarboxilato (MCT) para importar lactato como fonte local de energia. O lactato também pode ser formado a partir do glicogênio, a forma de armazenamento da glicose. Certo, em combustíveis de glicose de tecidos periféricos ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) via lactato circulante através da glicólise. (Cali et al., 2019)

O estudo de Elmorsy et al., 2015, com 88 pacientes (32 com o diagnóstico de esquizofrenia e 56 com transtorno bipolar), relacionou altos níveis de lactato ao pior prognóstico dos pacientes em uso de antipsicóticos típicos ou atípicos. A clorpromazina e o haloperidol causaram aumentos significativos nos níveis de lactato nos primeiros

dez dias de terapia, enquanto após 90 dias, todos os antipsicóticos mostraram aumentos significativos nos níveis de lactato no sangue arterial em comparação com a primeira medição da linha de base. O estudo também concluiu que o lactato poderia ser utilizado como um biomarcador para sintomas extrapiramidais em pacientes em tratamento com antipsicóticos.

Evidências adicionais apoiam a disfunção bioenergética na esquizofrenia, como no estudo do Sullivan et al., 2019, que em modelo animal analisou a concentração de lactato no cérebro pós-morte (córtex pré-frontal dorsolateral), e encontrou um aumento do lactato no córtex pré-frontal dorsolateral e em neurônios corticais frontais. O estudo de Rowland et al., 2016, que mediu lactato cerebral *in vivo* associado a uma escala de sintomatologia em 27 pacientes com esquizofrenia e 29 controles, mostrou que o lactato estava elevado significativamente nos pacientes quando comparados aos controles, e que estava associado com uma baixa função cognitiva e capacidade funcional. Na revisão sistemática de Dogan et al., 2018, que correlacionou imagem por ressonância magnética com níveis de lactato e pH em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, encontrou que no transtorno bipolar, 5 de 6 estudos encontraram níveis elevados de lactato, especialmente no córtex cingulado.

3.9. Creatina Kinase (CK)

É uma enzima músculo esquelética específica de grande importância na avaliação da função muscular. Consiste de um dímero composto de duas subunidades (B e M) que são separadas em três formas moleculares diferentes (isoenzimas): CK-BB ou CK-1 encontrada principalmente no cérebro; CK-MB ou CK-2, forma híbrida, principalmente no miocárdio e CK-MM ou CK-3 principalmente no músculo esquelético. Deste modo, qualquer lesão nas células destes órgãos provocará um aumento nos níveis séricos de CK. A CK pode chegar a altos índices em distrofia muscular, e mesmo com lesão celular mínima mostra alterações, o que a torna um indicativo importante de adaptação ao exercício. Isso porque a CK é uma enzima citoplasmática, sujeita a uma rápida liberação na circulação como resultado de uma pequena lesão (Schlattner et al., 2006).

A CK é responsável pela transferência reversível do grupo N-Fosforil da fosfocreatina para ADP para produzir ATP e creatina. Em tecidos com altas demandas de energia, como o cérebro, a CK tem duas funções: a primeira é de transportar grupos de fosfato do local de produção de energia, a mitocôndria, para locais de energia consumo, como bombas de íons dependentes de ATP e transportadores de neurotransmissores em neurônios e glia. A segunda função é de recuperar ATP da fosfocreatina durante os períodos de intensa demanda de energia. CKB é expresso em altos níveis em oligodendrócitos e astroglia e em menor extensão nos neurônios (MacDonald et al., 2006).

Um estudo retrospectivo (Xian-Dong et al., 2018) revisou os prontuários de 2.780 pacientes chineses com diagnóstico de esquizofrenia, e mostrou que os pacientes agressivos apresentaram nível sérico mais elevados de CK, e que a taxa de agressividade era 5 vezes maior em pacientes com níveis muito elevados de CK na admissão hospitalar (nível sérico ≥ 1130 U / L). Hollander et al., 2016 analisou o registro de 1.054 pacientes hospitalizados (743 foram diagnosticados de esquizofrenia, 170 com transtorno esquizoafetivo e 158 com transtorno bipolar), e mostrou que na admissão os pacientes com bipolaridade apresentavam um CK mais elevados que os esquizofrênicos, além de mostrar que a CK apresentada uma associação positiva com o escore total de gravidade da doença. Entretanto, após corrigir os fatores de confusão, mostrou que o nível de CK mostrou associação com os componentes de humor e de psicose.

3.10. Qualidade de vida

A qualidade de vida (QV) está associada à percepção da pessoa sobre o seu bem-estar, o estado de saúde e a satisfação com as circunstâncias da vida, incluindo o acesso aos recursos disponíveis e às oportunidades. Em pessoas com esquizofrenia, vários fatores estão associados à baixa QV, como fatores relacionados ao estilo de vida e fatores psicológicos. O interesse no conceito de QV para as pessoas com esquizofrenia surge com a necessidade da reabilitação e reinserção de pessoas com doenças na sociedade (Gomes et al., 2016).

O estudo de Costa et al., 2018, com 115 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia hospitalizados, mostrou que a autoestima é um preditor significativo na melhora da qualidade de vida global, física, psicológica e ambiental. A atividade física é um preditor da melhora na qualidade de vida global e física, enquanto o sedentarismo seria um preditor de pior qualidade de vida social e ambiental. O estudo de Pinho et al., 2017, realizado em Portugal com 282 pacientes com esquizofrenia evidenciou a baixa QV dos pacientes com esquizofrenia, e associação de maior QV com o viver em residências autônomas ou com os pais, estar empregados ou estar estudando, ter menor tempo de doença, estar com menor idade, ter maior escolaridade e não usar neurolépticos de primeira geração.

A QV foi vista como importante e impactante na vida dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, nos quais ela está correlacionada com sintomas psiquiátricos, especialmente sintomas de ansiedade e depressão, e que pode ser modificada por diferentes intervenções. Cramer et al., 2013 em revisão sistemática encontrou evidências moderadas de efeito de ioga sobre melhora da QV em pacientes com esquizofrenia; Kaltsatou et al., 2015, em um ensaio clínico controlado de programa de dança por 8 meses encontrou melhora significativa da sintomatologia geral e da QV comparado com pacientes que não realizaram. Reforçando esses achados, Dauwan, 2015 também encontrou efeito de exercício aeróbico e ioga sobre QV em esquizofrenia.

3.11. Benefícios do Exercício Físico (EF) na esquizofrenia

O aumento na prática da atividade física e a redução do comportamento sedentário em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia estão ganhando cada vez mais visibilidade e atenção na pesquisa clínica pela sua importância, viabilidade e eficácia da mudança no comportamento desses pacientes (Vancampfort et al., 2017; Ashdown-Franks et al.; 2018, Abdul et al., 2019). Diferentes programas de exercícios têm demonstrado efeitos promissores para integrar o conjunto de abordagens terapêuticas de intervenção precoce no tratamento da esquizofrenia.

A atividade física tem também efeitos benéficos sobre a saúde mental, tanto de forma direta, sobre musculatura, circulação e postura, quanto indiretamente, por reduzir o isolamento social e melhorar o bem-estar. Evidências recentes mostraram efeito

neurobiológico do exercício aeróbico em pacientes com esquizofrenia, mediado pelo aumento nos níveis de BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), provavelmente por estímulo da neurogênese, neuroplasticidade e cognição (Vakhrusheva et al., 2016; Kurebayashi et al., 2017).

Exercício Físico Aeróbico (EFA): Os efeitos do EFA já foram documentados sobre diferentes desfechos: a. neuroplasticidade; b. cognição; c. capacidade cardiorrespiratória; d. obesidade; e. sintomatologia psiquiátrica.

a. Neuroplasticidade: Os efeitos neurobiológicos do exercício físico na esquizofrenia são relevantes e cada vez mais intrigante sobre o mecanismo neural que ocorre (Vancampfort et al., 2014; Van der Stouwe et al., 2018; Schmitt et al., 2018). Em modelos animais o EFA induziu neuroplasticidade e aumento do volume do hipocampo em modelo animais. Entretanto, uma meta-análise de estudos em 737 adultos de Firth et al., 2017a não evidenciou efeito significativo sobre o volume total do hipocampo no grupo geral, apesar de ter encontrado aumento de volume do hipocampo esquerdo em um subgrupo de 332 adultos mostrando o potencial papel da EFA na proteção do hipocampo e na manutenção da saúde neuronal. Maurus et al., 2019 revisaram os efeitos do EFA na estrutura e função cerebral em pacientes com esquizofrenia, e descreveram que os estudos clínicos e em animais mostraram o efeito do exercício aeróbio no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fatores de crescimento e mecanismos relacionados ao sistema imunológico.

b. Benefícios cognitivos: EFA induziu ganho cognitivo, especialmente quando orientados por um profissional mais efetivo, especialmente sobre memória de trabalho, cognição social, atenção e vigilância, e tem papel potencialmente importante na esquizofrenia. Nesta, está demonstrado um prejuízo cognitivo desde o início da doença, que persiste ao longo do tempo e traz um prejuízo funcional importante da vida desse paciente. Firth et al., 2016a em meta-análise mostrou em 385 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia os benefícios do EFA sobre o funcionamento cognitivo, reforçando a revisão de Firth et al., 2015, que mostrou a importância da dose do EFA, com benefícios mais significativo com duração de 90 minutos ou mais por semana de uma atividade moderada a vigorosa.

c. Capacidade cardiorrespiratória: A aptidão ou capacidade cardiorrespiratória também está gravemente reduzida em pessoas com doenças mentais graves quando comparado a controles pareados, e o EFA tem o poder de reverter esta situação, como foi evidenciado na meta-análise de Vancampfort et al., 2016a que analisou 23 estudos e mostrou prejuízo da capacidade cardiorrespiratória independente do diagnóstico da doença e com efeito benéfico do EFA sobre a melhora desta aptidão, com maior sucesso quando realizado em uma maior intensidade e com uma maior frequência, mesmo sem mudança do IMC (índice de massa corpórea). Estes resultados são de relevância clínica, uma vez que a capacidade cardiorrespiratória está associada à redução de 15% no risco de mortalidade por causas de doença cardiovasculares.

d. Obesidade: A obesidade também impacta sobre a saúde cardiovascular das pessoas com diagnóstico de esquizofrenia, que possuem o dobro de frequência de sobrepeso em comparação com a população em geral. A inatividade física também está associada a sintomas cognitivos e negativos, assim como com o aumento do IMC, porém, a maior parte do ganho de peso em esquizofrenia ocorre pela utilização dos medicamentos antipsicóticos (Mittal et al., 2017). A meta-análise de Tek et al., 2016 mostrou que o ganho de peso médio e de IMC causados pelo uso de antipsicóticos quando comparado aos controles foi de 3,22 kg e 1,4 pontos respectivamente a curto prazo e 5,30 kg e 1,86 pontos a longo prazo. Descobertas recentes sobre a eficácia das intervenções de exercícios para abordagem da obesidade revelam resultados ambíguos. Enquanto em adultos saudáveis o exercício aeróbico reduz o IMC (Hanson e Jones, 2015), em pacientes com esquizofrenia este efeito só foi observado em pequenos estudos, como por exemplo, no estudo de Dodd et al., 2011 de EFA por 24 semanas com redução do IMC, ou no estudo de Battaglia et al., 2013 de 12 semanas de prática de futebol com redução do peso corporal e o IMC. Estes estudos, quando reunidos em meta-análises não encontraram os efeitos do EFA sobre peso corporal ou IMC (Vancampfort et al., 2016a, Firth et al., 2015). Entretanto, quando EFA é associado à dieta individualizada (DI) se mostra efetivo. Amiaz et al., 2016 associaram EFA+ DI em 106 pacientes com esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos, e após 9 meses de intervenção obtiveram uma redução do peso e IMC. Kuo et al., 2013 realizaram um programa de redução de peso de 10 semanas, incluindo modificação do estilo de vida, tratamento psicossocial, terapia comportamental e exercícios em 33 pacientes com

esquizofrenia obesos, não diabéticos e em tratamento com medicação antipsicóticos e observaram um aumento de níveis séricos de BDNF e redução do peso corporal.

e. Sintomatologia: O controle da sintomatologia na esquizofrenia segue como o maior alvo e desafio no tratamento da doença e dos profissionais que os acompanham. Dauwan et al., 2015 em meta-análise de 1109 pacientes com esquizofrenia mostrou que o EFA foi efetivo na redução da gravidade total dos sintomas, na melhora de sintomas positivos e negativos, na melhora na QV, funcionamento global e sintomas depressivos dos pacientes com esquizofrenia. Neste estudo a prática da ioga mostrou um resultado superior sobre a memória de longo prazo, apesar de não melhorar a cognição em geral.

O EFA tem evidência de efeito positivo sobre a modulação do humor e ansiedade. A ansiedade é frequentemente observada entre pacientes com esquizofrenia, que pode se apresentar como um componente da doença (por exemplo, durante um episódio psicótico agudo), ou como o resultado de uma condição orgânica subjacente, efeito colateral de um medicamento ou um sintoma de um transtorno de ansiedade concomitante. Uma meta-análise de 52 estudos com um total de 4.032 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia descobriu que 38,3% sofriam de transtorno de ansiedade (Achim et al., 2011). A prática de 20-40 minutos de exercício aeróbico e anaeróbico mostrou ser suficiente para promover uma melhora do humor e da ansiedade por várias horas (Mikkelsen et al., 2017).

Os sintomas depressivos são frequentes em pacientes com esquizofrenia. A depressão está associada a um curso da doença menos favorável comparado com pacientes com esquizofrenia sem depressão. Acredita-se que este efeito ocorre através do aumento dos níveis de BDNF e consequente neuroplasticidade sináptica hipocampal (Girdler et al., 2019). Exercícios de intensidade moderada têm se mostrado eficazes, em ambas as modalidades (aeróbico misto ou treinamento de força) gerando uma diminuição nos sintomas depressivos (Scheewe et al., 2013; Schuch et al., 2014; Dauwan et al., 2015; Schuch et al., 2016).

Na meta-análise de Stubbs et al., 2016a, com 3453 pacientes com esquizofrenia, quantificaram o quanto de atividade física é praticado por esses pacientes, com 80 minutos de exercício leve, 47 minutos de moderado-vigoroso e 1 minuto de vigoroso por dia. O estudo revelou que os pacientes com esquizofrenia se envolvem menos em

atividades físicas quando comparados aos controles, muito abaixo dos valores recomendados. Um estudo realizado no Reino Unido com 31 pacientes com primeiro episódio de psicose testou a viabilidade de colocar em prática a atividade física nesta população, fazendo com que eles realizassem 90 minutos de uma atividade moderada a vigorosa durante 10 semanas. Ao final 80% conseguiram concluir a intervenção, com redução da sintomatologia em 33% dos sintomas negativos e 25% dos sintomas em geral (Firth et al., 2018).

4. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que pacientes esquizofrênicos apresentam um maior risco cardiovascular devido a fatores relacionados ao estilo de vida sedentário. A deterioração da doença pode estar sendo externalizada pela diminuição da capacidade funcional motora. Devido à escassez da literatura, heterogeneidade de estudos prévios de intervenção física nesta população, e possibilidade de reversão do comportamento sedentário do paciente com o transtorno mental grave, o estudo consistiu em aplicação de uma intervenção padronizada e quantificável para testar diferentes desfechos em esquizofrenia.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo primário

- Avaliar o efeito do exercício físico aeróbico na saúde física e mental em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

5.2. Objetivos secundários

- Avaliar o efeito da intervenção física aeróbica na capacidade funcional motora nos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em tratamento em CAPS;
- Analisar a mudança do nível de sedentarismo destes pacientes;
- Avaliar a mudança do marcador inflamatório (PCR-us) e de lesão muscular (Lactato e CK);
- Mensurar a mudança de qualidade de vida;
- Graduar a mudança da gravidade da doença em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. Delineamento

Ensaio clínico controlado pareado

6.2. Local do Estudo

Avaliação diagnóstica, seleção e coleta de dados clínicos e demográficos: CAPS Camaquã.

Avaliações: Medidas laboratoriais: Laboratório de Psiquiatria Molecular e Centro de Pesquisas Clínicas (CPC) do HCPA.

EFA: Intervenção física foi realizada através do convênio com a Clínica de Fisioterapia Fisioclínica de Camaquã, RS.

6.3. Critérios de inclusão para pacientes

- Diagnóstico de esquizofrenia segundo DSM-5 e CID10;
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Estar em tratamento medicamentoso regular;
- Não estar envolvido em outro programa de atividade física.

6.4. Critérios de exclusão para pacientes

- Usar álcool ou drogas no último mês;
- Doença sistêmica ou neurológica;
- Deficiência motora;
- Presença de risco de suicídio no momento da intervenção;
- Se em idade reprodutiva, estar grávida ou não utilizar método de contracepção;
- Não aceitar participar do estudo.

6.5. Controles

Recrutamento de 24 controles pareados, através de anuncio em redes sociais seguido de avaliação direta no CAPS.

6.6. Critérios de inclusão para controles

- Mesmo sexo do caso;
- Idade, 3 anos para mais ou para menos do caso;
- Mesma classe social do caso (segundo a classificação do IBGE);
- Não apresentar uma doença mental grave (demência, depressão, mania, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno obsessivo-compulsivo).

6.7. Critérios de exclusão para controles

- Seguiram os mesmos critérios dos casos.

6.8. BPRS

A Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS) versão ancorada e traduzida para o português, é um instrumento utilizado para medir a gravidade dos sintomas nos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. Esta ferramenta avalia 18 domínios de sintomas: preocupação somática, ansiedade, retração emocional, desorganização conceitual, sentimentos de culpa, tensão, maneirismos e postura, grandiosidade, humor depressivo, hostilidade, desconfiança, comportamento alucinatorio, retardo motor, falta de cooperação, conteúdo de pensamento incomum, embotado afeto, excitação e desorientação. A avaliação leva aproximadamente 5–10 minutos, após uma entrevista com o paciente, e é classificado cada item em uma escala que varia de 0 (não presente) a 6 (extremamente grave) por meio de observação e questionamento, dependendo do item avaliado (Crippa et. al, 2002; Wójciak e Rybakowski, 2018)

6.9. TC6M

O Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6M) originalmente mediu o nível de condicionamento físico de soldados das forças armadas americanas. Em sua forma original, o teste de condicionamento físico consistia em correr a maior distância possível em 12 minutos, derivado do teste de corrida de Cooper, depois modificado por McGavin e colaboradores para caminhada de 12 minutos em pacientes com bronquite crônica (Britto, 2007), depois adaptado para distâncias mais curtas (2 e 6 minutos),

devido ao fato do de 12 minutos ser extenuante para os pacientes. Por outro lado, o teste de dois minutos apresentou acurácia limitada, sobretudo para pacientes menos debilitados. No final, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) se tornou o mais popular entre os testes com duração controlada e consiste em caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos. Foi originalmente validado para avaliar a capacidade funcional, resposta a tratamentos e prognóstico de pacientes com doenças cardiorrespiratórias, uma vez que estes pacientes apresentavam intolerância ao exercício por mau funcionamento dos sistemas respiratório e/ou cardiovascular e por disfunção dos músculos esqueléticos periféricos e respiratórios (Pires et al, 2007). Seus resultados podem ser alterados por uma série de fatores, como desmotivação, prejuízo cognitivo, doenças articulares/artrite e outros distúrbios musculoesqueléticos, Força muscular, sintomas de depressão, baixa QV, uso de medicamentos, inflamação sistêmica e pulmonar, que devem ser considerados na análise dos resultados.

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

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

Suas contraindicações absolutas são a presença de angina instável ou infarto agudo do miocárdio recente. As contraindicações relativas são: frequência cardíaca de repouso maior que 120 bpm ou elevação da pressão arterial sistólica maior que 180mmHg e pressão arterial diastólica maior que 100 mmHg. Além disso, antes da realização do teste, deve ser investigada a presença de arritmias graves nos últimos seis meses.

Simplex, o teste de caminhada de seis minutos constitui um instrumento seguro de avaliação da capacidade funcional motora, sendo seu índice de complicações baixo e normalmente não correlacionado com eventos graves (Pereira et al, 2012).

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

de emergência e quando estão disponíveis oxigênio e medicamentos como broncodilatadores e antianginosos.

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

Equipamentos necessários para o TC6M:

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

O estudo seguiu o protocolo da *American Thoracic Society* (2002). Sua execução deveria ser feita pelo menos duas horas após as refeições; os pacientes deveriam ser instruídos a usar roupas e calçados confortáveis, além de manter medicação usual. Antes da realização do teste, os pacientes deveriam fazer um período de repouso no mínimo 10 minutos. Durante esse período, seriam avaliadas as contraindicações, pressão arterial, oxigenação por oximetria de pulso (saturação periférica de oxigênio), dispneia (Escala de Borg), frequência cardíaca e respiratória. As diretrizes definem que o teste deve ser realizado em um corredor com temperatura confortável, podendo ser um ambiente fechado ou ao ar livre, desde que o mesmo tenha piso nivelado em toda extensão, seja livre de circulação de pessoas, ruídos externos, com sinalização do início e o final do percurso, com cadeiras disponíveis para o caso do paciente sentir necessidade. De acordo este protocolo da ATS, o avaliador não deve caminhar junto com o paciente. O objetivo do teste é orientar o paciente a caminhar em ritmo próprio o mais longe possível durante os seis minutos, depois de receber orientações e esclarecimentos sobre as possíveis alterações cardiorrespiratórias que poderiam surgir, permitindo o paciente andar devagar, parar, relaxar quando necessário retornando à caminhada quando sentir-se apto a reassumir a caminhada, com orientação de caminhar sem falar com as pessoas que estão ao seu redor até as demarcações e fazer a volta rapidamente continuando assim a caminhada sem hesitação, em caminho previamente demonstrado ao paciente pelo examinador.

Durante a realização dos testes, frases de encorajamento podem ser utilizadas em períodos de tempos. Segundo a ATS, o encorajamento deverá ser feito a cada minuto, por meio de frases padronizadas: “Você está indo bem”, “Continue com o bom trabalho”, “Mantenha o bom trabalho”, “Você está indo bem. Você está na metade do percurso”, “Mantenha o bom trabalho. Você tem somente dois minutos”, não devendo ser usadas outras expressões ou linguagem corporal para acelerar o ritmo do paciente. Caso perceba-se que o paciente precisa descansar pode ser dito: “Você pode encostar-se na parede se quiser, continue a caminhada quando se sentir capaz”, mas nesse instante da parada o relógio continua marcando os seis minutos. No terceiro minuto o avaliador deve andar no mesmo ritmo do paciente e aferir a oximetria de pulso, e no final do teste aferir novamente a PA, FC, FR, Oximetria de pulso e escala de Borg.

A interpretação dos resultados deve ser feita por diferentes fórmulas. Enright sugere que o desempenho esperado de pessoas saudáveis seja de distâncias variando entre 400 e 700 metros (Dourado, 2010). Existem diferentes fórmulas de cálculo da distância esperada durante o teste baseado em sexo, peso, altura e idade. As fórmulas mais utilizadas são as de Enright e Sherrill, 2013.

Homens: Distância prevista: $DP = (7.57 \times \text{altura cm}) - (5.02 \times \text{idade}) - (1.76 \times \text{peso Kg}) - 309\text{m}$. Subtrair 153m para obter o limite inferior de normalidade

Mulheres: Distância Prevista $DP = (2.11 \times \text{altura cm}) - (2.29 \times \text{peso Kg}) - (5.78 \times \text{idade}) + 667\text{m}$. Subtrair 139m para obter o limite inferior de normalidade

Escala de Borg

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

ESCALA DE BORG

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

6.10. Atividade Física: SIMPAQ

O Questionário de Atividade Física Simples - SIMPAQ (*Simple Physical Activity Questionnaire*) avalia de forma abrangente a atividade nos últimos sete dias, ao longo das 24 horas, dividido em 5 domínios: a. tempo gasto na cama; b. tempo sedentário; c. tempo caminhando; d. tipo e tempo gasto com exercício; e. tempo gasto em outras atividades. A atividade física é avaliada referente a todos os domínios de atividade, incluindo lazer, atividades domésticas, do trabalho e transporte (Schilling et al., 2018). O SIMPAQ é uma ferramenta confiável e foi validada para avaliar a atividade física em pessoas que vivem com doença mental. Não requer treinamento detalhado, possibilitando identificar pequenas quantidades de atividades físicas são úteis para fornecer *feedback* positivo aos pacientes que participam de intervenções físicas, é rápido de administrar e não se mostrou difícil de execução por pessoas com problemas de saúde mental (Rosenbaum et al. 2020).

6.11. Qualidade de Vida (QV): SF-36

A escala de qualidade de vida 36-item *Short-Form Health Survey* (SF-36) é uma ferramenta popular para avaliar a qualidade de vida, com amplo uso em diferentes condições de saúde. O SF-36 é multidimensional, foi desenvolvido em 1992 por Ware e Sherbourne e validado no Brasil por Ciconelli et al., 1999. É auto aplicativo, com 36 questões em 8 domínios: 1. Capacidade funcional; 2. Limitação por aspectos físicos; 3.

Dor; 4. Estado geral de saúde; 5. Vitalidade; 6. Aspectos sociais; 7. Limitação por aspectos emocionais; 8. Saúde mental. Sua avaliação é feita mediante a atribuição de escores para cada questão, depois transformados para uma escala de zero a 100, onde zero correspondeu a uma pior qualidade de vida e 100 a uma melhor qualidade de vida (Leese et al., 2008; Martín-Sierra et al., 2011).

Para realizar o cálculo dos 8 escores, inicialmente cada questão ganha uma pontuação, que em seguida é colocado no cálculo de Raw Scale, onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio.

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Os valores de limite inferior e variabilidade (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Ítems	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09(a+e+g+i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09(b+c+d+f+h)	5	25

6.12. Intervenção: EFA:

Após o recrutamento dos pacientes com Esquizofrenia no Centro de Atenção Psicossocial de Camaquã-RS (CAPS), foi feita a avaliação laboratorial inicial no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Inicialmente é lido para o paciente e para os responsáveis legais o termo de consentimento livre e esclarecido descrevendo as fases da pesquisa (duas etapas, a fase 1 de avaliação física e mental, e em caso de aceitação, fase 2 de intervenção de exercício físico aeróbico (EFA) com reavaliação no final de todos os parâmetros iniciais).

Fase 1: (a) Leitura e assinatura do termo de consentimento; (b) Coleta de sangue (creatina kinase, lactato e proteína C reativa ultra-sensível), (c) Medição (gravidade da doença (BPRS), qualidade de vida (SF-36), capacidade funcional (TC6M) e nível de atividade física do paciente (SIMPAQ)).

Fase 2: Programa de intervenção física aeróbica por 12 semanas em casos e controles saudáveis. Final: reavaliação.

O EFA foi feito com 24 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia por 12 semanas com sessões de 1 hora de exercícios aeróbicos duas vezes por semana. As sessões eram realizadas individualmente ou no máximo em dupla, sendo os participantes monitorizados com frequencímetro POLAR FT1® com resultados ajustados para idade, sexo, peso e altura. As medidas variaram de 70% a 80% da frequência cardíaca máxima calculada pela fórmula de Karvonen.

Descrição da sessão padrão: Início com aquecimento de 5 minutos de intensidade confortável e seguido com exercício aeróbico de intensidade crescente com uma de 3 modalidades: a. uma bicicleta ergométrica (Embreex 367C, Brasil), b. esteira (Embreex 566BX, Brasil), ou c. treinador elíptico (Embreex 219, Brasil). Esta estratégia foi consistente com as recomendações de saúde pública que sugerem uma adaptação do programa às preferências individuais e demonstrou ser factível em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia. Um profissional treinado coordenou as sessões de intervenção com orientação, ajustes do equipamento e incentivo ao desempenho dos exercícios do participante da melhor forma possível para cada paciente. Depois de completar o exercício aeróbico, os participantes realizaram alongamento global de grandes grupos musculares. Os monitores cardíacos registraram a frequência cardíaca inicial, a frequência cardíaca máxima e as calorias gastas durante uma sessão.

6.13. Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 20.0. As variáveis categóricas foram descritas por frequências e porcentagens, e um teste de Kolmogorov-Smirnov avaliou a simetria dos dados. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram expressas por médias e erro padrão, ou por média e desvio padrão, e aquelas com distribuição assimétrica, por medianas e intervalos interquartílicos (IQR). Um teste de McNemar comparou variáveis categóricas, enquanto

um teste t de Student pareado foi usado para variáveis quantitativas com distribuição simétrica e um teste de Wilcoxon para aquelas com distribuição assimétrica. Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman avaliaram a correlação entre variáveis quantitativas com nível de significância de 5%.

6.14. Aspectos éticos

O estudo seguiu as condições estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e foi previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCPA, abrangendo os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade. Esse estudo envolveu risco de punção venosa para coleta de sangue, além de possível desconforto pessoal ao responder os questionários. O grupo de pesquisa garantiu a confidencialidade das informações. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os instrumentos preenchidos serão arquivados, confidencialmente, pelo período de 5 (cinco) anos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob número 15-0066, com registro na plataforma Brasil sob o número 43408615.7.0000.5327 e registro no ReBec (RBR-2h2h2jy).

7. RESULTADOS

7.1. Artigo 1 (Submetido na revista *Frontiers in Psychiatry* em Fevereiro de 2020).

Carta de aceito da revista *Frontiers in Psychiatry* em Janeiro de 2021.



Frontiers Psychiatry <psychiatry.editorial.office@frontiersin.org>
Para: michele.fvieira@yahoo.com.br

sex, 15 de jan. às 18:25 ★

Dear Dr Szortyka,

Frontiers Psychiatry has sent you a message. Please click 'Reply' to send a direct response

I am pleased to inform you that your manuscript DIFFERENTIAL PHYSICAL AND MENTAL BENEFITS OF PHYSIOTHERAPY PROGRAM AMONG SCHIZOPHRENICS AND HEALTHY CONTROLS SUGGESTING DIFFERENT PHYSICAL CHARACTERISTICS AND NEEDS has been approved for production and accepted for publication in Frontiers in Psychiatry, section Schizophrenia. A proof is being prepared for you to check before publication. A temporary version of the abstract is currently online but will be replaced with the full version when your article is published. Please do not communicate any changes until you receive your proof.

Manuscript title: DIFFERENTIAL PHYSICAL AND MENTAL BENEFITS OF PHYSIOTHERAPY PROGRAM AMONG SCHIZOPHRENICS AND HEALTHY CONTROLS SUGGESTING DIFFERENT PHYSICAL CHARACTERISTICS AND NEEDS
Journal: Frontiers in Psychiatry, section Schizophrenia
Article type: Original Research
Authors: Michele Fonseca Szortyka, Paulo Belmonte-De-Abreu, Viviane Batista Cristiano
Manuscript ID: 536767
Edited by: Ingrid Melle

Due to lockdown orders in various countries you may experience a delay in the production and publication of your article but please be assured that we are working to provide them as soon as possible and ask for your patience.

You can click here to access the final review reports and manuscript: <http://www.frontiersin.org/Review/EnterReviewForum.aspx?activationno=fcb05242-1a59-4ca5-9461-3193c3021431>

As an author, it is important that you maintain your Frontiers research network (Loop) profile up to date, as your publication will be linked to your profile allowing you and your publications to be more discoverable. You can update profile pages (profile pictures, short bio, list of publications) using this link: <http://loop.frontiersin.org/people/>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.536767/full>

Copyright

Differential Physical and Mental Benefits of Physiotherapy Program Among Patients With Schizophrenia and Healthy Controls Suggesting Different Physical Characteristics and Needs

Michele Fonseca Szortyka^{1,2*}, Viviane Batista Cristiano^{1,2} and Paulo Belmonte-de-Abreu³

1 Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, Brazil. 2 Schizophrenia Program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. 3 Department of Psychiatry, Schizophrenia Program of the Federal University of Rio Grande Do Sul Medical School, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Abstract

In contrast to several other severe illnesses marked by inflammation and autoimmunity that now have potent and efficient treatments and even cures, schizophrenia (SCZ) is a disease still associated with poor outcome, incapacity, and social burden. Even after decades of research on the brain and behavior, this illness is still associated with profound effects on both mental health and physical health, with recent studies showing that treatment is more efficient when associating drugs with psychological and physical treatments. Most of the studies measured the effects of physical intervention compared with usual care and demonstrated a positive effect as an add-on treatment. What remains unclear is the different effects of the same intervention in normal subjects in a sample of patients with the illness. The study aimed to evaluate the effects of physical intervention over motor functional capacity and mental health in patients with SCZ compared with healthy controls (HC). The outcomes were (a) functional capacity [by 6-min walk test (6MWT)], (b) body flexibility index (Wells' bench), (c) disease severity [by Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)], (d) quality of life [by 36-Item Short Form (SF-36) questionnaire], and (e) physical activity [Simple Physical Activity Questionnaire (SIMPAQ)]. The intervention was associated with significant decrease of body mass index (BMI), blood pressure, disease severity, and improvement in daily life activities. Unexpectedly, it was observed that schizophrenics, compared with matched HC, were at a lower level of performance in the beginning, remained below HC over the studied time despite similar physical intervention, and had different changes. The intervention had lower effects over physical capacity and better effects over quality of life and disease severity. The results confirm previous studies comparing patients receiving physical intervention but suggest that they may receive different types of intervention, suited for their different baseline fitness, motivation, and capacity to engage in physical effort over sustained time. Additionally, they point to extended time of intervention of multidisciplinary treatment (physical and psychological–cognitive techniques) to improve outcomes in SCZ.

INTRODUCTION

Schizophrenia (SCZ) is a leading cause of disability worldwide (1, 2) and affects about 21 million people (3). Patients have three major symptom dimensions, which can

be described as positive symptoms (hallucinations and delusions), negative symptoms (affective flattening, alogia, and avolition), and cognitive symptoms (perception, memory, and attention) (4, 5). Additionally, these patients are 1.5–2 times more likely to be overweight, with a two-fold risk for diabetes and hypertension and a five times risk for dyslipidemia than the general population (3, 6, 7).

The association of SCZ with cardiometabolic risk factors reveals a complex interplay between environmental physical inactivity, unhealthy diet, substance abuse, genetics and illness-related factors, and effects of antipsychotic treatment (6, 8). Previous studies also reported association between low functional exercise capacity and low level of perceived sports competence, perceived physical fitness, and physical activity (PA) involvement (9, 10).

PA can be defined by bodily movement produced by skeletal muscles requiring energy expenditure (11). Therefore, only a minority (about 25%) of patients with SCZ do not meet the minimum public health recommendation of 150 min of moderate–vigorous PA per week (6, 12). As evidenced by previous studies, reduced PA substantially affects quality of life, functionality, and physical health (11, 13).

Reduced PA in patients with SCZ is related to disease severity, symptoms, illness durations, types of antipsychotic drugs, and intensity of extrapyramidal side effects (12). Additionally, patients have low motivation and dislike regular exhausting exercises (14). The consequences extend to the brain level, since exercise induces neurogenesis, modulates synaptic plasticity, and increases several growth factors relevant for brain function (12, 15).

The 6-min walk test (6MWT) has been studied in patients with SCZ and considered an adequate submaximal test for these patients (2). It is a self-paced test, better tolerated and more reflective of daily activity than other maximal exercise tests. It is practical, simple, and easy to perform with minimal equipment (6, 10) and provides information regarding the functional exercise capacity of individuals by measuring the distance that they can quickly walk on a flat, hard surface in a period of 6 min (10, 16).

This study aimed to evaluate the functional capacity (6MWT), physical inactivity [Simple Physical Activity Questionnaire (SIMPAQ)], symptom severity

[Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)], and quality of life [36-Item Short Form (SF-36)] and to observe the effects of an aerobic intervention in two groups: those with an SCZ diagnosis and matched healthy controls (HC) (paired by sex, age, and social class).

MATERIALS AND METHODS Trial Design

This is a paired clinical trial of physical intervention [aerobic physical intervention program (APIP)] in a group of stable outpatients with a diagnosis of SCZ. All patients received regular care at a public health facility [Center of Psychosocial Attention (CAPS)] in a mid-sized town of southern Brazil (Camaquã) and were compared with HC paired by sex, age, and social class.

Participants

Stable outpatients under regular treatment at the CAPS, in Camaquã, state of Rio Grande do Sul, Brazil, received a psychiatric diagnosis after a three-step procedure consisting of (1) careful clinical observation with at least three evaluations; (2) a family interview; and (3) a review of their medical records performed by a trained psychiatrist. The selected patients met the following inclusion criteria: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) (17) and International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) diagnoses of SCZ; were aged between 18 and 65 years; were under stable drug treatment adjusted to their clinical state for at least 3 months; and were not involved in other PA programs during the intervention. Exclusion criteria were alcohol or other drug abuse in the last month; major systemic or neurological diseases; physical disability contraindicating PA; risk of suicide confirmed by direct contact with the patient and family; pregnancy or women of reproductive age who did not use a contraception method; and not agreeing to participate in the study after full explanation of the program. The sample size was calculated using the WINPEPI program (version 10.5), with estimated sample size of 30 patients with a diagnosis of SCZ and 30 HC.

The paired HC were recruited through specific social networks with the following inclusion criteria: same sex as the patient in question; similar age (3 years

older or younger); same social class; and absence of any major mental illness defined by enrollment interview using direct questioning of lifetime experiences of memory loss, psychosis (delusions and or hallucinations), depression, mania, generalized anxiety disorder, or obsessive– compulsive disorder. Exclusion criteria were the same as those applied for patients with SCZ.

Ethics

The study was registered in the Brazilian Research Registry under No. 43408615.7.0000.5327, registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under No. RBR-2h2hgy, and approved (150066) by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Patients and their legal guardians provided written informed consent after reading and understanding the intervention program and their rights.

Clinical Assessment

After patient recruitment, previously trained professionals performed standardized clinical and physical assessment of the study participants before physical intervention and after 3 months of treatment.

Disease Severity: Brief Psychiatric Rating Scale

The BPRS is one of the most widely used instruments to evaluate the presence and severity of various psychiatric symptoms; it is currently used by the Brazilian Unified Health System (SUS) for patient monitoring (18). This tool assesses 18 domains of symptoms: somatic concern, anxiety, emotional withdrawal, conceptual disorganization, guilt feelings, tension, mannerisms and posturing, grandiosity, depressive mood, hostility, suspiciousness, hallucinatory behavior, motor retardation, uncooperativeness, unusual thought content, blunted affect, excitement, and disorientation. The assessment takes ~5–10 min, following an interview with the patient, and the clinician rates each item on a scale ranging from 0 (not present) to 6 (extremely severe) through observation and questioning depending on the assessed item.

Physical Performance: The 6-Min Walk Test

The 6MWT was applied by two trained and certified physical therapists

according to the American Thoracic Society Guidelines (2002) (19). The test was performed in a corridor containing minimal external stimuli and demarcated turnaround points. The participants received careful instructions to walk as briskly as possible, without running, during 6 min; they should do their best during this time but could stop if needed. The technicians used standard encouragement words and attitudes throughout the test. Blood pressure (BP), heart rate, respiratory rate, peripheral blood oxygen saturation, and dyspnea (measured by Borg's perceived exertion scale) were measured at the beginning, in the third minute, and at the end of the test. Algorithms by Enright and Sherrill (2003) (20) predicted ranges for 6-min walk distances (6MWD) using sex, height, age, and weight parameters.

Stretching: Wells' Bench

The Wells' sit-and-reach flexibility test was used for measuring the flexibility of the posterior muscles of the lower limbs and the mobility of the hip joint. The participant sat on the floor or exercise mat with fully extended legs and soles of the feet against the bench and slowly bent over and projected forward as far as possible, with the fingers sliding along a scale. The total distance reached after three attempts provided the final score (21).

Quality of Life: 36-Item Short Form

The Medical Outcomes Study SF-36 is a commonly used, validated questionnaire method with high sensitivity to detect functional status, among other aspects of quality of life. The SF-36 questionnaire includes eight multiple-item subscales that evaluate functional capacity, physical limitation, pain, general health, vitality, social aspects, emotional limitations, and mental health. The total score on each SF-36 subscale ranges between 0 and 100; the higher the score, the better the patient is.

Physical Activity: Simple Physical Activity Questionnaire

The SIMPAQ is a five-item clinical tool designed to assess PA among populations at high risk of sedentary behavior. The PA questionnaire evaluates the last 7 days including time in bed, sedentary time, time spent walking, type and time spent exercising, and time spent in other activities, including leisure, domestic, work, and

transportation activities.

Physical Intervention: Aerobic Physical Intervention Program

The patients continued receiving regular clinical treatment in addition to the standardized APIP. This 12-week program included 1-h sessions of aerobic exercise twice a week. Participants were monitored during the exercises by a digital rate monitor (POLAR FT1^R, USA); and their results were adjusted by age, sex, weight, and height. Our measurements ranged from 70 to 80% of maximum heart rates calculated by the Karvonen formula (22). A standard session began with a 5-min warm-up of comfortable intensity and continued with an aerobic exercise of increasing intensity using any of the three modalities: a stationary bicycle (Embreex 367C, Brazil), a treadmill (Embreex 566BX, Brazil), or an elliptical trainer (Embreex 219, Brazil). This strategy was consistent with public health recommendations that suggest an adaptation of the program to individual preferences and has demonstrated feasibility in patients with a diagnosis of SCZ (23, 24). A trained professional coordinated the intervention sessions with guidance, adjustments of the equipment, and encouragement of the participant's exercise performance as best as possible for each patient. After completing aerobic exercise, participants performed global stretching of large muscle groups. Heart monitors recorded initial heart rates, maximum heart rates, and calories expended during a session. Calories were calculated within a range of 7–16 kcal/kg. For example, if the patient was 60 kg, he would need to spend between 420 and 960 kcal per week with APIP. In both groups (patients with SCZ and HC), there could not be more than 10% absent in the physical intervention for their data to be included in the research.

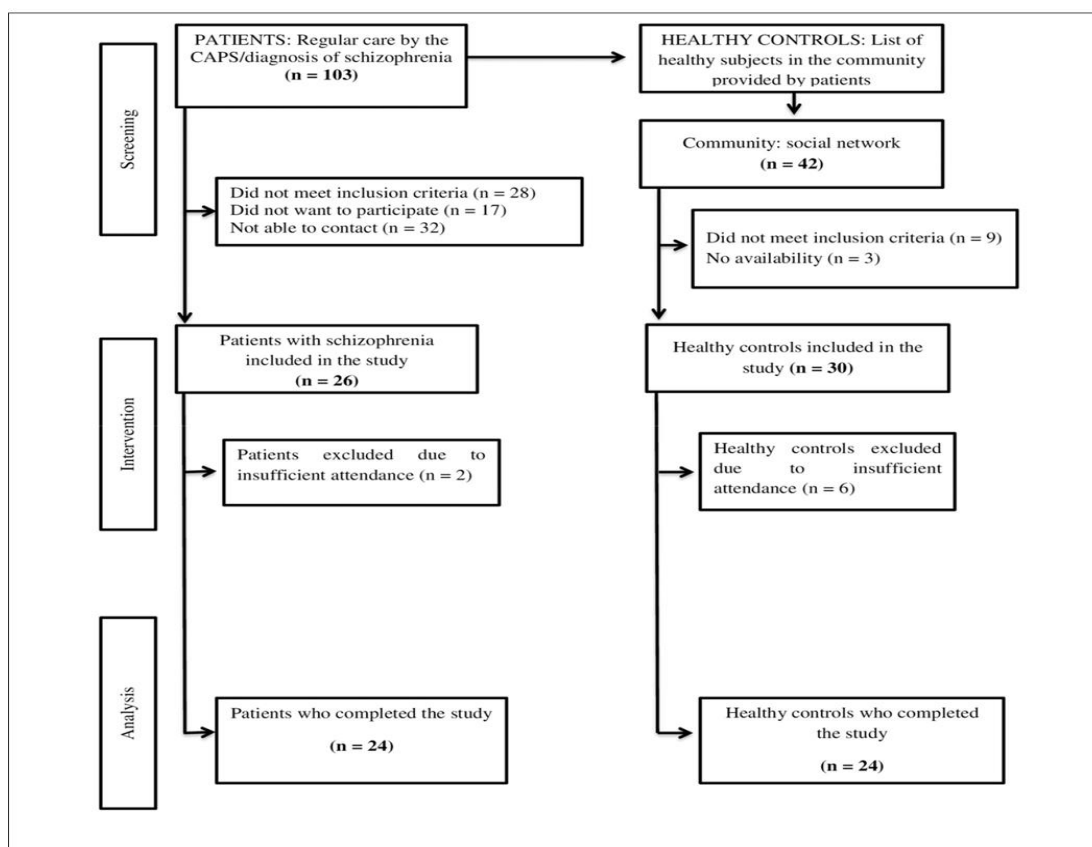
Statistical Analyses

Data in Excel^R were exported to SPSS^R v20.0. Categorical variables were described by frequency and percentage. Kolmogorov–Smirnov test assessed data symmetry. Quantitative variables with symmetrical distribution were described by the mean and standard deviation and those with asymmetric distribution by the median and interquartile range. Categorical variables were compared using the McNemar test. Quantitative variables with symmetrical distribution were compared using Student's t-test for paired samples. The variables with asymmetric distribution were compared

using the Wilcoxon test. To assess the correlation between quantitative variables, Pearson's or Spearman's correlation coefficient was used. The defined significance level was 5%.

RESULTS

Out of the 103 patients with the diagnosis of SCZ that were initially invited, 26 agreed to participate and met the inclusion criteria. Of these, 24 patients (92%) completed the physical exercise intervention. Dropouts consisted of two patients (8%) due to not having a minimum frequency of 90% in APIP. A total of 24 from the original 30 (80%) paired HC completed the APIP, and six patients (20%) were excluded due to not having the minimum frequency (Figure 1).



The sample of patients with the diagnosis of SCZ (Table 1) included males (83.3%), with a mean 40.75 years of age (\pm SD 12.20 years) and weighing 90.50 (\pm SD 2.48) kg, and the mean height was 1.68 (\pm SD 0.06) m. After intervention, patients with

SCZ lost a mean body weight of 1.98 kg (\pm SD 3.50 kg) ($p = 0.011$), and controls 1.01 kg (\pm SD 2.42 kg) ($p = 0.053$). Body mass index (BMI) was significantly reduced in the cases ($p = 0.002$) and had a trend to be reduced in HC ($p = 0.088$). Systolic and diastolic BP was significantly reduced in the patients with SCZ and HC ($p = 0.017$ and $p = 0.003$, respectively); and flexibility changed from baseline 16 cm in cases and 15 cm in HC, to 17 cm ($p = 0.299$, non-significant) and 17 cm ($p < 0.001$), respectively. Table 2 shows the results pre and post the intervention of cases and controls on the BPRS, SIMPAQ, and SF-36 scale. The BPRS scale was applied only in the cases because it is a scale of severity of various psychiatric symptoms.

TABLE 1 | Comparative table of characteristics of included subjects.

Characteristics	Cases N (24)	Controls N (24)	p
Gender male, n (%)	20 (83.3)	20 (83.3)	1.000*
Basic education, n (%)	24 (100.0)	20 (83.3)	0.999*
Single marital status, n (%)	23 (95.8)	6 (25.0)	<0.001*
Smoker, n (%)	7 (29.2)	0	0.009*
Weight, mean \pm SD	89.4 \pm 24.5	92.3 \pm 16.3	0.631**
BMI, mean \pm SD	31.6 \pm 8.4	31.1 \pm 5.5	0.828**
Systolic BP, mean \pm SD	125.0 \pm 10.6	125.4 \pm 14.1	0.914**
Diastolic BP, mean \pm SD	82.9 \pm 10.8	82.9 \pm 12.7	0.999**
Flexibility, mean \pm SD	16.4 \pm 8.6	15.0 \pm 8.7	0.574**

SD, standard deviation; BMI, body mass index; BP, blood pressure.

**McNemar test.

Table 2- Comparison of pre and post in physical and mental variables measured during 3 months of APIP in patients with schizophrenia.

Variables	Cases*		P Cases	Controls*		P Controls
	N(24)			N(24)		
BPRS **	Pre	Post		Pre	Post	
Somatic preoccupation	1,21 \pm 1,53	1,08 \pm 1,38	0,808	-	-	-
Anxiety	1,58 \pm 1,58	1,66 \pm 1,94	0,875	-	-	-
Affective withdraw	1,08 \pm 1,69	1,45 \pm 1,71	0,202	-	-	-
Conceptual disorganization	1,92 \pm 2,10	1,38 \pm 1,86	0,101	-	-	-
Guilt	1,29 \pm 1,73	1,25 \pm 1,53	0,874	-	-	-
Tension	0,25 \pm 0,84	0,5 \pm 1,38	0,596	-	-	-
Mannerism	0,17 \pm 0,56	0,66 \pm 1,43	0,066	-	-	-
Grandiosity	0,56 \pm 1,28	0,5 \pm 1,14	0,680	-	-	-
Depressive Mood	1,67 \pm 2,35	1,83 \pm 2,14	0,658	-	-	-
Hostility	0,67 \pm 1,09	1,21 \pm 1,88	0,138	-	-	-
Paranoid Ideation	1,04 \pm 1,78	1,54 \pm 1,91	0,163	-	-	-

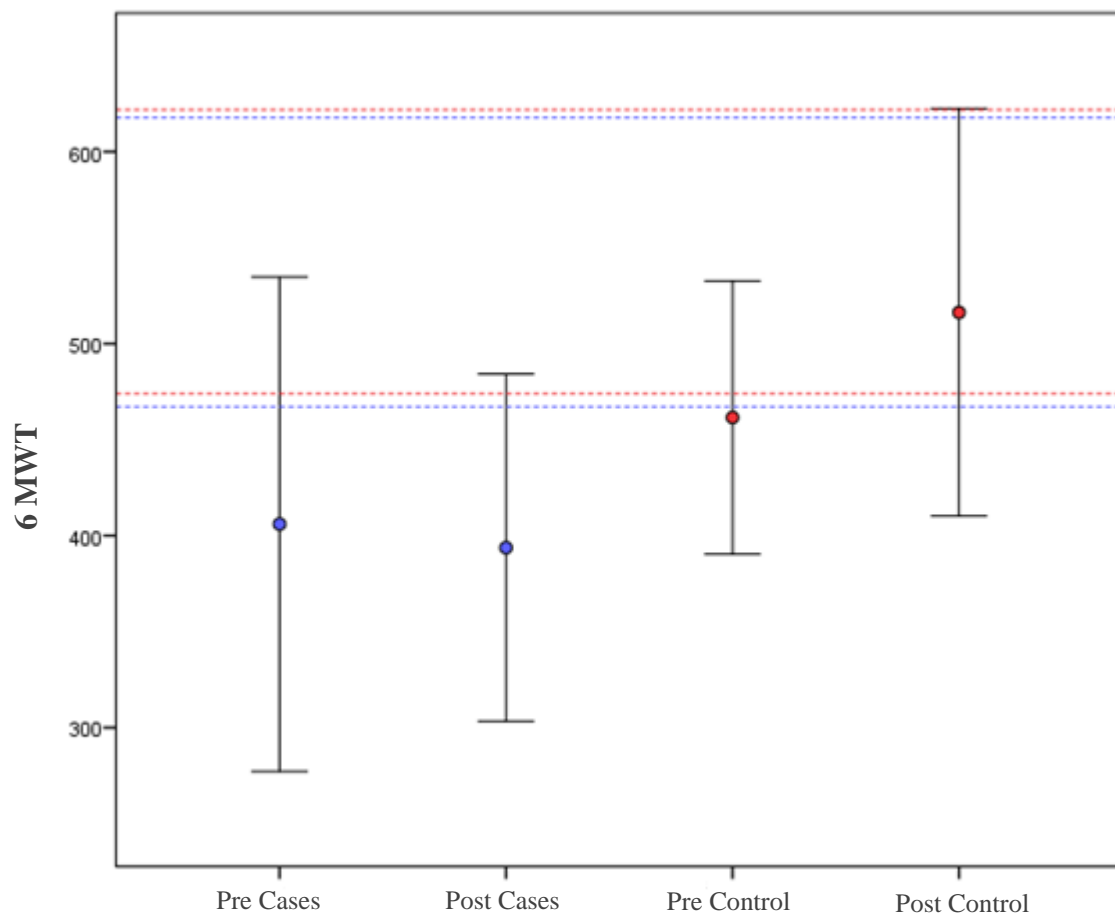
Hallucination	0,96 ± 1,54	1,20 ± 1,79	0,480	-	-	-
Psychomotor Retardation	1,33 ± 1,99	1,45 ± 1,79	0,885	-	-	-
Lack of cooperation	0,17 ± 0,63	0,58 ± 1,31	0,118	-	-	-
Delusions	1,13 ± 1,65	1,46 ± 1,93	0,550	-	-	-
Affect	1,92 ± 2,08	1,71 ± 1,85	0,700	-	-	-
Excitement	0,13 ± 0,44	0,37 ± 0,92	0,245	-	-	-
Disorientation	1,25 ± 1,48	0,75 ± 1,39	0,184	-	-	-
SIMPAQ**						
Time in bed	607,5 ± 114	586,2 ± 84,8	0,339	466,2 ± 82,5	442,9 ± 67,0	0,202
Sedentary time	365 ± 144,7	368,7 ± 162,9	0,763	427,7 ± 107,5	337,2 ± 111,7	0,018
Time spent walking	161,2 ± 211,8	195,4 ± 271,5	0,129	132,9 ± 150,5	309,8 ± 309,4	0,003
Type exercise	16,6 ± 44,3	126,6 ± 140,7	<0,001	20,0 ± 70,0	202,5 ± 175,4	<0,001
Other activities	34,5 ± 76,4	42,9 ± 75,8	0,733	69,3 ± 107,4	158,5 ± 180,4	0,047
SF-36***						
Functional capacity	66,5 ± 30,8	80,6 ± 20,3	0,025	75,8 ± 16,6	85,2 ± 12,2	0,002
Physical limitation	47,8 ± 45,1	57,6 ± 37,2	0,377	68,3 ± 31,8	79,7 ± 27,9	0,024
Pain	69,1 ± 26,5	61,6 ± 34,4	0,351	59,6 ± 27,1	74,6 ± 23,8	0,003
General health	45,1 ± 23,5	54,8 ± 23,2	0,171	53,4 ± 17,5	61,9 ± 18,3	0,040
Vitality	57,7 ± 27,8	66,1 ± 29,3	0,391	62,0 ± 18,8	71,0 ± 17,5	0,007
Social aspects	59,7 ± 24,8	66,2 ± 23,4	0,305	73,7 ± 28,0	83,2 ± 22,1	0,034
Emotional limitations	42,3 ± 45,0	60,5 ± 44,4	0,130	70,5 ± 30,5	84,3 ± 24,7	0,024
Mental health	65,6 ± 25,5	66 ± 26,8	0,936	73,9 ± 20,7	81,6 ± 19,5	0,037

* Date is presented as mean ± standard deviation; p < 0.05;

6-Min Walk Test

Figure 2 displays 6MWT changes. Cases walked initially 406 m (±SD 128 m) and HC 461 m (±SD 71 m). Patients with SCZ were 13% below the predicted minimum, and even after APIP, they remained 15% below predicted. Patients with SCZ failed to improve 6MWT (p = 0.531), whereas HC had significant improvement (p = 0.015). Additionally, the mean change of patients with SCZ was significantly different from that of HC (p = 0.022).

Figure 2- Relationship between the distances walked on the 6 min walk test (6MWT) and among the predicted according to the Enright et al. equation of cases and controls.



----- Expected upper distance of cases in meters
 ----- Lower expected distance of cases in meters
 ----- Expected upper distance of controls in meters
 ----- Lower expected distance of controls in meters

Brief Psychiatric Rating Scale

Table 3 describes BPRS changes with 6MWT changes. Functional capacity was associated with reduction of manic symptoms ($r = 0.47$, $p = 0.021$), reduction in disorientation ($r = 0.42$, $p = 0.039$), and improvement in cooperation with the interviewer ($r = 0.47$, $p = 0.022$).

Table 3. Correlation changes 6MWT and BPRS

BPRS Change	6MWT_PP Change	
	r	p
1- Somatic preoccupation	0.08	0.703
2- Anxiety	0.30	0.160

3- Affective withdraw	-0.24	0.251
4- Conceptual disorganization	0.13	0.545
5- Guilt	0.22	0.310
6- Tension	0.29	0.172
7- Mannerism	0.47	0.021
8- Grandiosity	-0.60	0.002
9- Depressive Mood	-0.22	0.311
10- Hostility	0.03	0.890
11- Paranoid Ideation	0.03	0.890
12- Hallucination	0.08	0.697
13- Psychomotor Retardation	0.20	0.356
14- Lack of cooperation	0.47	0.022
15- Delusions	0.04	0.841
16- Affect	-0.23	0.281
17- Excitement	-0.05	0.815
18- Disorientation	0.42	0.039
** BPRS Factors**		
1- Anxiety/Depression (5,2,9,1)	0.10	0.645
2- Retardation (13,16,3,18,14,7)	0.08	0.714
3- Thought Dis 11,15,12,4,10,8	-0.20	0.355
4- Activation 7,6,17,8	0.07	0.742
5- Hostility 10,11,14,8	-0.06	0.776

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale);
6MWT PP (6 minute walk test, predictive percentage).

36-Item Short Form Quality of Life Scale

Patients with SCZ increased about 10% in almost all SF-36 domains, but only one (physical functional capacity–daily life activities performance) had significant improvement ($p = 0.025$). In contrast, HC improved significantly in all SF-36 domains [functional capacity ($p = 0.002$), physical limitation ($p = 0.024$), pain ($p = 0.003$), general health ($p = 0.040$), vitality ($p = 0.007$), social aspects ($p = 0.034$), emotional limitations ($p = 0.024$), and mental health ($p = 0.037$)]. HC also had significantly higher improvement in pain (intensity and interference in daily activities) ($p = 0.031$) than had patients with SCZ.

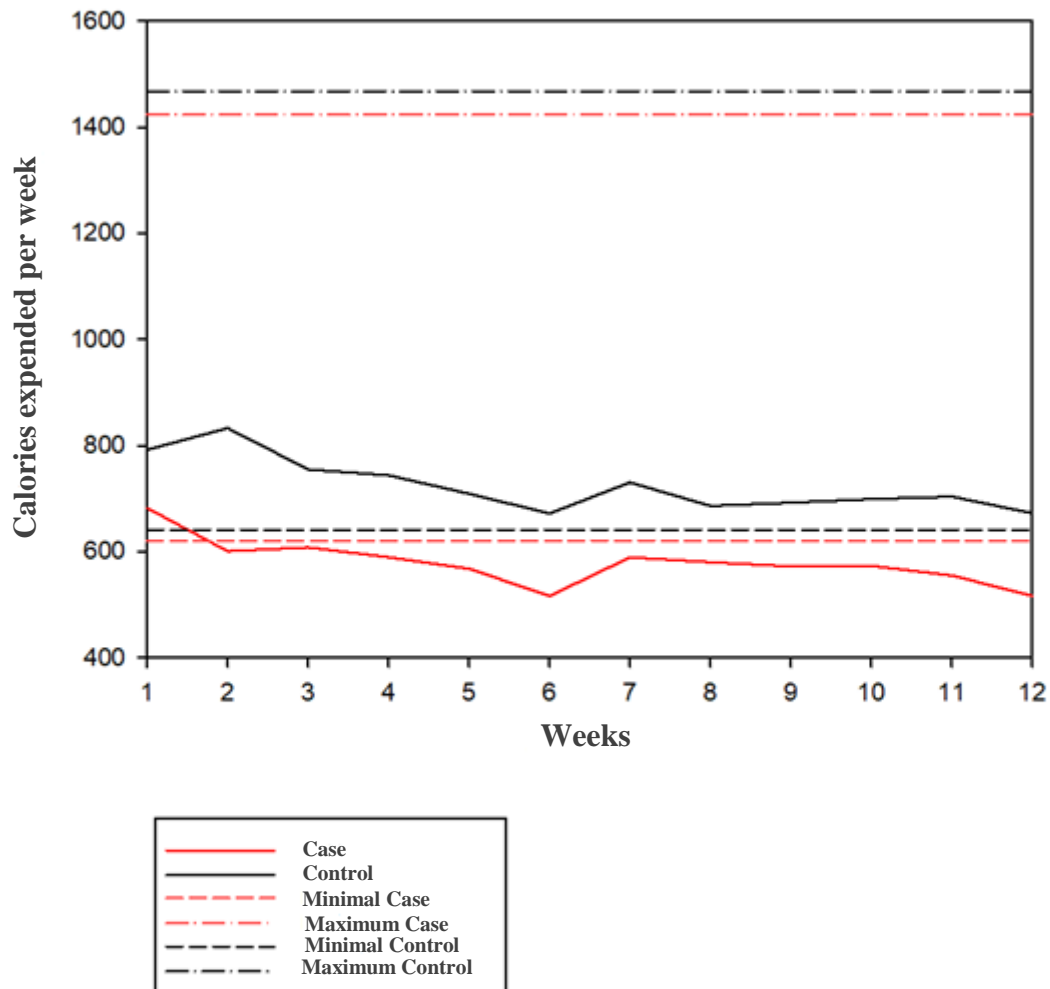
Simple Physical Activity Questionnaire

The SCZ group had a significant change in time spent exercising from 16 to 126 min per week ($p < 0.001$) without changes in the remaining SIMPAQ items of daily sleep time (from 607 to 586 min/day; $p = 0.339$); daily sedentary time (from 365 to 368 min/day; $p = 0.764$); weekly walking time (from 165 to 195 min/week; $p = 0.129$); and weekly time on other activities (from 34 to 42 min/week; $p = 0.733$). In contrast, HC had improvement in four measures: (a) sedentary time (from 427 to 337 min/day; $p = 0.018$), (b) time walking (from 132 to 309 min/week; $p = 0.004$), (c) time on physical exercise (from 20 to 202 min/week; $p < 0.001$), and (d) time on other activities (from 69 to 158 min/week; $p = 0.048$). Sleeping time in HC remained stable (from 466 to 442 min/day, $p = 0.202$).

Weekly Calorie Burning

Figure 3 presents a graph showing weekly observed and expected calorie burning in patients with SCZ and HC. Patients with SCZ remained close to the minimum expected in the first 2 weeks and after that remained below expectations. Patients with SCZ initially burned 682 kcal in weeks 1 and 2, decreasing to 516 kcal in the sixth and 12th weeks, representing 16% lower than expected (620 kcal). In contrast, HC caloric burn remained under expected limits from the first to 12th weeks (with 792 kcal in the first week and 672 kcal in the sixth and 12th weeks; 23.5 and 4.8% above inferior expected limit of 641 kcal/week).

Figure 3- Relationship between calories spent per week and a minimum a maximum expected



DISCUSSION

The study provided additional evidence of differential effects of physical intervention (APIP) in patients with SCZ and HC, suggesting that patients with SCZ must receive differentiated and individualized approach in physical treatment. Previous literature highlighted the importance of physical intervention in patients with SCZ and the association of APIP with functional and cognitive improvement. The study focused on the differences of physical intervention in severely mentally ill subjects with the diagnosis of schizophrenia compared to paired HC revealed that patients with SCZ not only have different basal capacities, but also different performance and thus may

receive different APIP than HC. Despite global inferiority of changes in patients with SCZ compared to HC, APIP was associated with significant reduction of BMI and blood pressure, in line with previous studies (2, 8, 10, 25).

The functional capacity is related to the degree of physical activity, and this relates to physical health and cardiometabolic risk profile. Since about 50% of patients with the diagnosis of SCZ have low levels of physical activity and consequent increased cardiometabolic risk, increased physical activity will ultimately reduce those risks. (26, 27). In addition, a recent meta-analysis with 3453 patients with schizophrenia estimated a practice of 80.4 minutes of light physical activity, 16.2 minutes of moderate physical activity and only 1.1 minutes of vigorous physical activity, with only 56.6% of these subjects performing the recommended 150 minutes of moderate physical activity per week (28). Additional systematic reviews estimated 12 sedentary hours/day in patients with schizophrenia, approximately 3 hours (33%) more than the control group (29). SIMPAQ scale demonstrated that patients with SCZ spent 42% of the day sleeping, spending most of their time being sedentary. The present study, despite failing to demonstrate effect in some areas of activity, was able to remove SCZ patients from a sedentary lifestyle and increase the level of physical activity. It was observed a positive correlation of the improvement in the symptomatology of the disease (mannerism, lack of cooperation and disorientation) occurred when there was an improvement in 6MWT, corroborating with previous studies (4, 10, 13).

Changes in HC are in line with previous studies of Hanson and Jones (24) of 3% and 5% decrease in systolic and diastolic blood pressure respectively, ($p = 0.001$), BMI decrease ($p = 0.003$), and walk increase (6MWT) ($p = 0.001$). In the study, patients with SCZ failed to improve 6MWT performance, despite several other improvements in physical measures (BP, BMI) and symptoms (disorientation and cooperativeness). Additionally, these findings are also in line with Vancampfort (25) results of different performance according to BMI (overweight patients with lower performance than normal weight: 580.2 m versus 615.8 m $p < 0.001$).

The unexpected finding of increased pain perception in patients with SCZ deserves special considerations, since recent studies demonstrated that patients with SCZ (31–33) have a higher pain threshold for pain than the general population and lower measures of pain than do other patients with major psychiatric disorders, particularly bipolar

disorder. As expected (34), patients in early stages of illness had more pain than those with more advanced stages and HC. But pain increase after APIP could reflect even the effects of increased charge over weaker muscles and/or defective posture, especially in the spine, or prior muscle atrophy consequent of low activity. Additionally, the increased report of pain could reflect the unexpected and not necessarily unfavorable outcome of increased body awareness.

The study revealed that the SCZ group had a prevalence of 29% of tobacco use in contrast to 0% in HC, and this was strongly linked to BMI ($p = 0.003$). Since tobacco exposure is an established cause of physical health problems (e.g., cardiovascular disorders, chronic respiratory disorders, lung cancer, and other malignancies), this increased prevalence in patients with SCZ may account for the increase in premature death among individuals with this diagnosis. It also could account for increased levels of psychopathology (general and positive symptoms in BPRS) in the group of SCZ smokers compared with non-smokers (35–37).

The APIP had a stronger effect in HC compared with patients with SCZ, and this could be derived from the failure in providing adequate incentive for patients to perform the exercises with subsequent lower engagement than in HC. Additionally, the difference could reflect different reliability of answers among the groups. Patients with SCZ may provide less reliable answers from deviant behaviors as compared with the observed behaviors. This could be in accordance with Firth et al.'s (14) findings of reduced compliance, activity, energy, disposition, motivation, and support for physical effort. In addition, it is supported by Costa et al.'s (13) findings of low motivation associated with lower cognitive performance, poor functionality, low treatment adherence, and low activity learning in patients with SCZ. Muscular strength can also play a role in the results. Nygård et al. (38) evidenced decreased lower limb strength and accelerated strength loss after the fourth decade in patients with SCZ compared with a healthy population (20% compared with 10% per decade). Although our study failed to assess muscle strength, these findings must be taken into consideration to explain the differences of APIP in motor functional capacity and in PA among patients and HC.

Another important factor could be related to lack of adequate pairing of cases and controls. Although the study subjects were paired by sex, age, and social level, the study

failed to pair by basal physical capacity. Schizophrenic patients have intrinsically greater than expected motor functional impairment than subjects with similarity. With this basal difference, it would be expected that patients with SCZ would display a different improvement rhythm than HC. To answer this question, additional studies may select as control group subjects with physically debilitating diseases (metabolic, vascular, or cardiac syndrome) or perhaps controls with the same pathology without performing physical intervention. Additionally, since previous studies showed that high levels of PA are associated with a 27% decrease in the risk of incidence of psychosis–SCZ (11), it may be important to pair the cases with controls with similar PA and general health before illness onset. This is supported by previous studies of Mittal et al. (12) of high risk for psychosis (HRP) associated with lower PA and lower health compared with normal developing adolescents, including increased tobacco use and alcohol abuse, and of Stochl et al. (39) of delayed childhood motor development in HRP.

Another limitation of the study is that it failed to address brain-induced changes with APIP. This is supported by several studies demonstrating positive effects of aerobic PA over the brain level, with hippocampal and white matter volume increase, new cell formation, increased neuronal plasticity, improved gliogenesis, improved synapses, increased astrocyte density, angiogenesis, growth factors [brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF)] and neurotransmitters like serotonin, norepinephrine, dopamine, glutamate, and acetylcholine (12, 15, 40), all associated with increased memory and cognition. The failure to assess patients at the neuronal level limits further discussion about differential brain effects in patients with SCZ and HC. Anyway, it is possible to point to the possibility of putative effects of PA in patients with SCZ, expressed by the observed outcomes of improved activation and cooperation and reduced hostility and disorientation. Additional study limitations could derive from different rates of regular use of beta-blockers. Since patients with SCZ used it more often than HC, they would have more difficulty in raising the heart rate and consequently to have caloric burn increase with vigorous exercise, although it is not clear if this would reflect a real difference of caloric burn, or a measurement error, since

the cardiac monitor calculates caloric expenditure utilizing heart rate, and people under beta-blockers are not able to obtain similar values with similar exercises.

The logistics of the study may have also exerted influence over the different outcomes. When one looks at the graph of expended and expected calories according to the World Health Organization, it can have the idea that it could be indicated to make a two- to three-fold increase in weekly time of exercise. In this study, patients faced access differences to the place of APIP. Patients with SCZ mostly lived in rural areas with underserved public transport and poor road pavement conditions, and HC had more access to APIP premises. This difference could result in patients having increased levels of tiredness secondary to increased travel time and stress before intervention. The positive effects over quality of life are in accordance with previous findings (41) of positive correlation of the 6MWT with SF-36 scale, although high BMI in patients with SCZ could have reduced quality of life effects. The positive effect of walking activities, even indoor, such in the study, is supported by Hanson and Jones (24), with outdoor walks providing better health, quality of life, and physical functional capacity in normal subjects (42) and in patients with SCZ (25).

5. Conclusion

The present study provided modest evidence of APIP over different outcomes in patients with SCZ (quality of life, psychopathology, and physical capacity), in contrast with similar programs that induced different effects in patients and HC even paired by age, sex, and social level. Additionally, it demonstrated that patients with SCZ have lower physical capacity and performance than HC in similar programs. Further studies can provide more benefit addressing additional items like personal lifetime developmental characteristics and can provide specific motivational interventions prior and during the program, promoting cessation or change in beta-blocker use, and provision of tailored equipment to patient's physical and mental handicaps. Although there is established evidence of benefits in PA, in the study, only a small percentage of patients with SCZ reached recommended levels of PA, even with standard APIP. These patients may have reduced improvement due to increased functional and motor impairment secondary to multiple factors such as physical inactivity, drug side effects, neurodevelopmental delays, and illness progression over body and brain. These factors

must be considered in additional studies and interventions to help the patient come out of inactivity and to increase involvement in regular PA and better lifestyle.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All datasets generated for this study are included in the article/supplementary material.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Brazilian Research Registry (Plataforma Brasil) under number 43408615.7.0000.5327. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MS participated in the elaboration of the research project, data collection, intervention, statistical analyses, and writing of the manuscript. VB collaborated in data collection. PB-A provided orientation in project elaboration, data acquisition, training in clinical scales, statistical analyses, and writing of the manuscript. All authors contributed to manuscript review and have read and approved the submitted version.

FUNDING

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001, and data collection and processing were supported by the Fund for Research Incentive (FIPE)—HCPA.

REFERENCES

1. World Health Organization, 2008. The Global Burden of Disease: 2004 Update. World Health Organization, Geneva.
2. Gomes E, Bastos T, Probst M, Ribeiro J, Silva G, Corredeira R, Reliability and validity of 6MWT for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Research* (2016) 37–42. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.066. Epub 2016 Jan 28.
3. World Health Organization, 2019. Mental health, World Health Organization. World Health Organization home, http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/4 (accessed 2020.02.08).
4. Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer I. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2016 May;42(3):588-99. doi: 10.1093/schbul/sbv164. Epub 2015 Nov 7.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Organisation; 1994.
6. Abdul Rashid NA, Nurjono M, Lee J. Clinical determinants of physical activity and sedentary behaviour in individuals with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2019 Dec;46:62-67. doi: 10.1016/j.ajp.2019.10.004. Epub 2019 Oct 4.
7. Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* (2015) 132(2):144–57. doi:10.1111/acps.12439.
8. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, De Hert M. Reliability, minimal detectable changes, practice effects and correlates of the 6-min walk test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* (2011) 187:62–7. doi:10.1016/j.psychres.2010.11.027.
9. Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Scheewe T, Remans S, De Hert M. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 May;125(5):352-62. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01814.x. Epub 2011 Dec 19.

10. Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Knapen J, De Herdt A, De Hert M. The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 May;125(5):382-7. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01825.x. Epub 2012 Jan 12.
11. Brokmeier LL, Firth J, Vancampfort D, Smith L, Deenik J, Rosenbaum S, Stubbs B, Schuch FB. Does physical activity reduce the risk of psychosis? A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Psychiatry Res*. 2019 Nov 14;112675. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112675.
12. Costa R, Bastos T, Probst M, Seabra A, Vilhena E, Corredeira R. Autonomous motivation and quality of life as predictors of physical activity in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018 Sep;22(3):184-190. doi: 10.1080/13651501.2018.1435821. Epub 2018 Feb 8.
13. Mittal VA, Vargas T, Osborne KJ, Dean D, Gupta T, Ristanovic I, Hooker C, Shankman SA. Exercise Treatments for Psychosis: A Review. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017 Jun;4(2):152-166. doi: 10.1007/s40501-017-0112-2. Epub 2017 Apr 18.
14. Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, Gorchynski P, Yung AR, Vancampfort D. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2016 Oct;46(14):2869-2881. Epub 2016 Aug 9.
15. Maurus I, Hasan A, Röh A, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Malchow B, Schmitt A, Falkai P Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Aug;269(5):499-515. doi: 10.1007/s00406-019-01025-w. Epub 2019 May 21.
16. Bernard P, Romain AJ, Vancampfort D, Baillot A, Esseul E, Ninot G. Six minutes walk test for individuals with schizophrenia. *Disabil Rehabil*. 2015;37(11):921-7. doi: 10.3109/09638288.2014.948136. Epub 2014 Aug 7.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
18. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Diretrizes_Metodologicas_WEB.pdf (Accessed February 16, 2020).

19. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* (2002) 166:111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
20. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* (2003) 48(8):783–5.
21. Katharine F. Wells & Evelyn K. Dillon. The Sit and Reach—A Test of Back and Leg Flexibility, *Research Quarterly. American Association for Health, Physical Education and Recreation*, 1952. 23:1, 115-118, DOI: 10.1080/10671188.1952.10761965)
22. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:153-6.
23. Vancampfort D, Probst M, De Hert M, et al. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2014;36:1749–1754
24. Hanson S, Jones A. Is there evidence that walking groups have health benefits? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 Jun;49(11):710-5. doi: 10.1136/bjsports-2014-094157. Epub 2015 Jan 19.
25. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, et al. Relationships between obesity, functional exercise capacity, physical activity participation and physical self-perception in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:423–30.
26. Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung A.R. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol. Med*. 2015:1–19.
27. Suetani S, Waterreus A, Morgan V, Foley D.L, Galletly C, Badcock J.C, Watts G, 2016;134:129–137. Suetani S, Scott J.G, Mcgrath J.J. The importance of the physical health needs of people with psychotic disorders . *Aust. N.Z. J. Psychiatry* . 2017:94–95.
28. Stubbs B., Firth J., Berry A., Schuch F., Rosenbaumg S., Gaughran F., Veronesse N., Williams J., Craig T., Yung A., Vancampfort D. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophrenia Research*, 2016.
29. Stubbs B, Williams J, Gaughran F, Craig T. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis . *Schizophr. Res*. 2016;171:103–109.
30. Iulia Antioch, Alin Ciobica, Manuel Paulet, Veronica Bild, Radu Lefter & Daniel Timofte. Pain manifestations in schizophrenia- Clinical and experimental aspects in human patients and animal models. *Psychiatria Danubina*, 2015; Vol. 27, No. 2, pp 142-152.

31. Stubbs B, Eggermont L, Mitchell AJ, De Hert M, Correll CU, Soundy A, Rosenbaum S, Vancampfort D. The prevalence of pain in bipolar disorder: a systematic review and large-scale meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2015 Feb;131(2):75-88. doi: 10.1111/acps.12325. Epub 2014 Aug 6.
32. Zhou L, Bi Y, Liang M, Kong Y, Tu Y, Zhang X, Song Y, Du X, Tan S, Hu L. A modality-specific dysfunction of pain processing in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2019 Dec 23. doi: 10.1002/hbm.24906.
33. Cristiano VB, Vieira Szortyka MF, Lobato MI, Ceresér KM, Belmonte-de-Abreu P. Postural changes in different stages of schizophrenia is associated with inflammation and pain: a cross-sectional observational study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017 Jun;21(2):104-111. doi: 10.1080/13651501.2016.1249892. Epub 2016 Nov 21.
34. Tidey JW, Colby SM, Denlinger-Apte RL, Goodwin C, Cioe PA, Cassidy RN, Swift RM1, Lindgren BR, Rubin N, Murphy SE, Hecht SS, Hatsukami DK, Donny EC. Effects of 6-Week Use of Very Low Nicotine Content Cigarettes in Smokers With Serious Mental Illness. *Nicotine Tob Res.* 2019 Dec 23;21(Supplement_1):S38-S45. doi: 10.1093/ntr/ntz133.
35. Wehring HJ, Heishman SJ, McMahon RP, Liu F, Feldman S, Raley H, Weiner E, Kelly DL. Antipsychotic Treatment and Tobacco Craving in People With Schizophrenia. *J Dual Diagn.* 2017 Jan-Mar;13(1):36-42. doi: 10.1080/15504263.2017.1288946.
36. Fang Y, Wang W, Zhu C, Lin GN, Cheng Y, Zou J, Cui D. Use of tobacco in schizophrenia: A double-edged sword. *Brain Behav.* 2019 Nov;9(11):e01433. doi: 10.1002/brb3.1433. Epub 2019 Oct 11.
37. Nygård M, Brobakken MF, Roel RB, Taylor JL, Reitan SK, Güzey IC, Morken G, Vedul-Kjelsås E, Wang E, Heggelund J. Patients with schizophrenia have impaired muscle force-generating capacity and functional performance. *Scand J Med Sci Sports.* 2019 Dec;29(12):1968-1979. doi: 10.1111/sms.13526. Epub 2019 Aug 18.
38. Stochl J, Whittier A, Wagner AP, Veijola J, Jääskeläinen E, Miettunen J, Khandaker GM, Jones PB. Association between developmental milestones and age of schizophrenia onset: Results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Schizophr Res.* 2019 Jun;208:228-234. doi: 10.1016/j.schres.2019.02.013. Epub 2019 Mar 7.

39. van der Stouwe ECD, van Busschbach JT, de Vries B, Cahn W, Aleman A, Pijnenborg GHM. Neural correlates of exercise training in individuals with schizophrenia and in healthy individuals: A systematic review. *Neuroimage Clin.* 2018 Apr 21;19:287-301. doi: 10.1016/j.nicl.2018.04.018. eCollection 2018.
40. Martín-Sierra A, Vancampfort D, Probst M, Bobes J, Maurissen K, Sweers K, et al. Walking capacity is associated with health related quality of life and physical activity level in patients with schizophrenia: a preliminary report. *Actas Esp Psiquiatr* (2011) 39:211–6.
41. Leese M, Schene A, Koeter M, Meijer K, Bindman J, Mazzi M, Puschner B, Burti L, Becker T, Moreno M, Celani D, White IR, Thonicroft G. SF-36 scales, and simple sums of scales, were reliable quality-of-life summaries for patients with schizophrenia. *J Clin Epidemiol.* 2008 Jun;61(6):588-96. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.004. Epub 2008 Feb 14.

7.2. Artigo 2 (Submetido em Julho de 2021 na revista *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*)

INFLAMMATORY MARKERS AND REDUCED RESPONSE TO PHYSICAL INTERVENTION IN SCHIZOPHRENIA – A CONTROLLED STUDY WITH CHRONIC OUTPATIENTS

Michele Fonseca Szortyka^{1,2}, Viviane Batista Cristiano^{1,2}, and Paulo Belmonte-de-Abreu³

- 1- Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.
- 2- Schizophrenia Program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
- 3- Psychiatrist, MHS, MS, PhD. Full professor of psychiatry at the Department of Psychiatry, Schizophrenia Program of the Federal University of Rio Grande do Sul Medical School, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondent author:

Michele Szortyka

Avenida Ernani da Silveira, 259 CEP 96780-070 Camaquã- RS, Brazil

micheleszortyka@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to evaluate the effect of a 3-month aerobic physical intervention program on motor functional impairment, systemic inflammatory response, and muscle damage in patients diagnosed with schizophrenia in comparison with healthy controls.

Methods: This is a paired clinical trial of physical intervention with twenty-four patients diagnosed with schizophrenia. Motor functional impairment was explored with a 6-minute walk test [6MWT], the systemic inflammatory response was assessed (high-

sensitivity C-reactive protein [hs-CRP]), and muscle damage (creatine kinase [CK] and lactate).

Results: Patients with schizophrenia had a worse physical performance throughout the study despite physical intervention, and had a different profile of physical performance change. On the other hand, patients with schizophrenia showed significant clinical improvement in weight, body mass index and blood pressure, whereas hs-CRP, lactate, and CK increased after physical intervention.

Conclusions: This apparent paradox supports two main evidences: (1) a higher degree of physical disability in patients with schizophrenia; and (2) the need for special physical interventions for this group of patients. Additional research with a longer follow-up period should verify whether this effect disappears after prolonged training or reflects persistent physical damage in patients with schizophrenia.

Trial registration: Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under No. RBR-2h2hjy 07/09/2020

Keywords: C-reactive protein, muscular damage, inflammatory disease, functional capacity, schizophrenia.

1. Background

Schizophrenia is a multifaceted and highly complex disease, with neuropsychiatric and physical symptoms that cause severe physical and psychosocial damage to the patient and his/her family [1, 2]. Patients diagnosed with schizophrenia live 10 to 20 years less than the general population [3]. In addition to the multiple neurochemical and neuropathological changes associated to this disorder, patients frequently display basic physiological and metabolic abnormalities, including cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, and obesity [4, 5].

Although the etiology of this disease is still unclear and may include different causes, it is known that the immune/inflammatory system plays a role in this process and infections during pregnancy and early childhood, as well as several autoimmune diseases, increase the risk of schizophrenia [6, 7]. Inflammation has been identified as a link between immune responses and the pathogenesis of schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: cytokines may influence multiple neurological processes, including neurotransmitter metabolism, neuroendocrine function, and neural plasticity [8]. Pro-inflammatory cytokines such as C-reactive protein (CRP) increase along with the disease severity, and this possibly influences physical and routine performance, causing psychomotor slowing [9]; daily life activities, social activities, and quality of life of these patients are also affected [10, 11].

Prior studies [12, 13] have evidenced postural and muscular damage with motor capacity impairment in patients with schizophrenia (an approximately 20% reduction compared to the general population) and an overall reduction in global functioning. Nevertheless, only a few studies have showed muscle damage in patients with schizophrenia. Muscular damage occurs with the disorganization of myofibrils and Z-line loss. Further mitochondrial swelling and sarcolemmal disruption indicate skeletal muscle necrosis, releasing intracellular myoglobin, creatine phosphokinase (CK), and some other sarcoplasmic proteins into the bloodstream. Tissue damage triggers a response that promotes pathogen exclusion, tissue restoration, and tissue damage arrest, in a sequential activation of pro- and anti-inflammatory processes [14].

On the other hand, patients with schizophrenia usually have limited access to medical care and less opportunities to receive adequate prevention and treatment of their

physical problems, presenting increased morbidity and mortality [15]. A consequent reduction in physical activity levels may hamper further benefits for the brain, mood, cognition, and overall mental health. Many studies have reported that acute and chronic exercise display immune-modulating properties, as well as effects in the cardiovascular, muscular, and endocrine systems [16, 17, 18, 19].

This study aimed to evaluate the physical, psychiatric, inflammatory (through C-reactive protein levels), and muscular (using lactate and creatine kinase levels) effects of an aerobic physical intervention in two groups of adults: those with a schizophrenia diagnosis and matched healthy controls.

2. Methods

2.1. Trial design: This is a paired clinical trial of physical intervention (aerobic physical intervention program [APIP]) in a group of stable outpatients with diagnosis of schizophrenia. All patients received regular care at a public health facility (Psychosocial Attention Center [CAPS]) in a mid-sized town of southern Brazil (Camaquã), and were compared to healthy controls paired by sex, age, and social class.

2.2. Participants

Stable outpatients under regular treatment at the CAPS, in Camaquã, state of Rio Grande do Sul, Brazil, received a psychiatric diagnosis after a three-step procedure consisting of: (1) careful clinical observation with at least 3 evaluations; (2) a family interview; and (3) a review of their medical records performed by a trained psychiatrist. The selected patients met the following inclusion criteria: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 and International Classification of Diseases (ICD)-10 diagnoses of schizophrenia [20]; were aged between 18 and 65 years; were under stable drug treatment adjusted to their clinical state for at least 3 months; and were not involved in other physical activity programs during the intervention. Exclusion criteria were: alcohol or other drug abuse in the last month; major systemic or neurological diseases; physical disability contraindicating physical activity; risk of suicide confirmed by direct contact with the patient and family; pregnancy or women of reproductive age that did not use a contraception method; and not agreeing to participate in the study after full explanation of the program.

The paired healthy controls were recruited through specific social networks with the following inclusion criteria: same sex as the patient in question; similar age (3 years older or younger); same social class; absence of any major mental illness (dementia, depression, mania, generalized anxiety disorder, or obsessive-compulsive disorder). Exclusion criteria were the same as those applied for patients with schizophrenia.

2.3. Ethics

The study was registered in the Brazilian Research Registry under No. 43408615.7.0000.5327, registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under No. RBR-2h2hjy and approved (150066) by the Research Ethics Committee of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA). Patients and their legal guardians provided written informed consent after reading and understanding the intervention program and their rights.

2.4. Clinical assessment

After patient recruitment, previously trained professionals performed standardized clinical and physical assessment of the study participants before physical intervention and after 3 months of treatment.

2.5. Blood collection

The Clinical Pathology Service of HCPA analyzed blood samples according to routine laboratory practice. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured by a turbidimetric immunoassay (reference range: < 3.0 mg/L = low/moderate risk; ≥ 3.0 mg/L = high risk), lactate was assayed by an enzymatic colorimetric method (reference range: 0.5 – 2.2 mmol/L); and CK was measured by a UV enzymatic test (reference range: 0 – 170 U/L).

All participants had blood samples (hs-CRP, lactate, and CK) collected at rest, , not needing the overnight fasting, at least 24 hours after their last physical exercise. Before any clinical assessments and tests, we collected blood samples without any active muscle recovery technique to reduce changes in blood tests and reflect the most accurate basal levels.

2.6. Disease severity: the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

The BPRS is one of the most widely used instruments to evaluate the presence and severity of various psychiatric symptoms; it is currently used by the Brazilian Unified Health System (SUS) for patient monitoring [21]. This tool assesses 18 domains

of symptoms: somatic concern, anxiety, emotional withdrawal, conceptual disorganization, guilt feelings, tension, mannerisms and posturing, grandiosity, depressive mood, hostility, suspiciousness, hallucinatory behavior, motor retardation, uncooperativeness, unusual thought content, blunted affect, excitement, and disorientation. The assessment takes approximately 5–10 min, following an interview with the patient, and the clinician rates each item on a scale ranging from 0 (not present) to 6 (extremely severe) through observation and questioning depending on the assessed item.

2.7. Physical performance: the 6-minute walk test (6MWT)

The 6MWT was applied by 2 trained and certified physical therapists according to the American Thoracic Society Guidelines (2002) [22]. The test was performed in a corridor containing minimal external stimuli and demarcated turnaround points. The participants received careful instructions to walk as briskly as possible, without running, during 6 minutes; they should do their best during this time, but could stop if needed. The technicians used standard encouragement words and attitudes throughout the test. Blood pressure, heart rate, respiratory rate, peripheral blood oxygen saturation, and dyspnea (measured by Borg's perceived exertion scale) were measured at the beginning, in the third minute, and at the end of the test. Algorithms by Enright and Sherrill (2003) [23] predicted ranges for 6-min walk distances (6MWD) using sex, height, age, and weight parameters.

2.8. Stretching: Wells' bench

The Wells' sit and reach flexibility test was used for measuring the flexibility of the posterior muscles of the lower limbs and the mobility of the hip joint. The participant sat on the floor or exercise mat with fully extended legs and soles of the feet against the bench and slowly bent over and projected forward as far as possible, with the fingers sliding along a scale. The total distance reached after 3 attempts provided the final score [24].

2.9. Physical intervention: APIP

The patients continued receiving regular clinical treatment in addition to the standardized APIP. This 12-week program included 1-hour sessions of aerobic exercise twice a week. Participants were monitored during the exercises by a digital rate monitor

(POLAR FT1®, USA) and their results were adjusted by age, sex, weight, and height. Our measurements ranged from 70% to 80% of maximum heart rates calculated by the Karvonen formula [25]. A standard session began with a 5-minute warm-up of comfortable intensity and continued with an aerobic exercise of increasing intensity using any of the 3 modalities: a stationary bicycle (Embreex 367C, Brazil), a treadmill (Embreex 566BX, Brazil), or an elliptical trainer (Embreex 219, Brazil). This strategy was consistent with public health recommendations that suggest an adaptation of the program to individual preferences, and has demonstrated feasibility in patients with diagnosis of schizophrenia [26, 27]. A trained professional coordinated the intervention sessions with guidance, adjustments of the equipment, and encouragement of the participant's exercise performance as best as possible for each patient. After completing aerobic exercise, participants performed global stretching of large muscle groups. Heart monitors recorded initial heart rates, maximum heart rates, and calories expended during a session.

2.10. Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS version 20.0. Categorical variables were described by frequencies and percentages, and a Kolmogorov-Smirnov test assessed data symmetry. Quantitative variables with symmetrical distribution were expressed by means and standard error or means and standard deviation, and those with asymmetric distribution, by medians and interquartile (IQR) ranges. A McNemar's test compared categorical variables, while a paired Student's t-test was used for quantitative variables with symmetrical distribution and a Wilcoxon test for those with asymmetric distribution. Pearson or Spearman correlation coefficients assessed the correlation between quantitative variables with a significance level of 5%.

3. Results

Out of the 103 patients with schizophrenia that were initially invited to participate in this research, 26 agreed to participate and met the inclusion criteria. Of these, 24 patients (92%) completed the physical exercise intervention. Dropouts consisted of 2 patients (8%) that did not achieve minimum attendance. Regarding the paired healthy controls, 24 of the original 30 participants (80%) completed the APIP and 6 patients (20%) were excluded due to insufficient attendance (Figure 1).

Table 1- Table of characteristics of the sample of 24 patients diagnosed with schizophrenia and 24 controls, pre and post performing a physical intervention protocol.

Characteristics	Cases* (n=24)		Controls* (n=24)		<i>P</i> ** Cases	<i>P</i> ** Controls	<i>P</i> *** Delta
	Pre	Post	Pre	Post			
Age, mean ± SE	39.3 ± 2.55	-	40.1 ± 2.51	-	-	-	-
Gender Male, n (%)	20 (83.3)	-	20 (83.3)	-	-	-	-
Basic education, n (%)	24 (100.0)	-	20 (83.3)	-	-	-	-
Single marital status, n (%)	23 (95.8)	-	6 (25.0)	-	-	-	-
Smoker, n (%)	7 (29.2)	-	-	-	-	-	-
Height, mean ± SE	1.68 ± 0.01	-	1.71 ± 0.01	-	-	-	-
Equivalence of haloperidol >4,5, n (%)	18 (75.0)	-	-	-	-	-	-
Chronicity >7 years, n (%)	20 (83.3)	-	-	-	-	-	-
Weight, mean ± SE	89.4 ± 5.00	87.4 ± 4.88	92.2 ± 3.3	91.2 ± 3.2	0.011	0.053	0.317
BMI, mean ± SE	31.6 ± 1.72	30.8 ± 1.66	31.1 ± 1.1	30.8 ± 1.1	0.002	0.088	0.052
Systolic BP, mean ± SE	125.0 ± 2.17	121.3 ± 2.27	125.4 ± 2.88	121.6 ± 2.6	0.017	0.095	0.944
Diastolic BP, mean ± SE	82.9 ± 2.21	77.9 ± 2.40	82.9 ± 2.5	82.9 ± 2.9	0.003	0.999	0.077
Flexibility, mean ± SE	16.4 ± 1.71	17.4 ± 1.76	15 ± 1.7	17.9 ± 1.6	0.299	< 0,001	0.261
hs-CRP, median (IQR)	2.5 (1.2-5.8)	3.5 (2.7-6.9)	2.7 (1.3-5.9)	2.9 (1.5-4.9)	0.278	0.128	0.153
Lactate, median (IQR)	1.7 (1.3-2.4)	2.2 (1.7-2.6)	1.3 (1.1-1.7)	1.4 (1.2-1.9)	0.005	0.055	0.193
CK, median (IQR)	140.5 (103.0-206.3)	150.5 (102.0-239.5)	136.5 (105.7-262.0)	158.0 (108.0-258.2)	0.775	0.871	0.886

The group of patients with schizophrenia (Table 1) included mostly male participants (83.3%), with a mean age of 40.2 years (SE, 2.55), single, with overall low education levels; 29.2% of them were smokers. The mean height in this group was 1.68 m (SE, 0.01). The mean weight of participants in this group decreased from 89.4 kg (SE, 4.99) to 87.4 kg (SE, 4.88) after APIP ($p = 0.011$); the same decreasing effect was observed in body mass index (BMI) ($p = 0.002$) and systolic and diastolic blood pressure ($p = 0.017$ and $p = 0.003$, respectively). The patients' flexibility did not show improvement ($p = 0.299$).

In the table 1 showed the blood analysis. Mean hs-CRP levels did not change neither among patients with schizophrenia ($p = 0.278$) nor in healthy controls ($p = 0.128$). Mean lactate levels in patients with schizophrenia changed from 1.7 mmol/L (IQR, 1.3-2.4) to 2.2 mmol/L (IQR, 1.7-2.6), with $p = 0.005$. Of these, 33% were considered abnormal at

the beginning of the intervention and 58.3%, at the end. Lactate levels among healthy controls changed from 1.3 mmol/L (IQR, 1.1-1.7) to 1.4 mmol/L (IQR, 1.2-1.9)mmol/L with $p = 0.055$. Mean CK levels in patients with schizophrenia and controls increased after APIP, but not significantly. No change was observed in the analyzes between the groups. A positive correlation was observed between increases in CK and hs-CRP ($r = 0.47$ and $p = 0.021$) in patients with schizophrenia.

Table 2 shows results measured by the BPRS scale and their correlations with variations in blood markers. Results regarding the tension domain were associated with increased lactate after intervention ($r = 0.47$ and $p = 0.022$), while excitement was associated with increased CK ($r = 0.42$ and $p = 0.040$) and hs-CRP ($r = 0.45$ and $p = 0.029$) after intervention. In contrast, the grandiosity domain had a negative correlation with hs-CRP ($r = -0.69$ and $p < 0.001$). There was no association between antipsychotic doses and changes in BPRS results. Disease severity, quantified as the total BPRS score, reached medians of 17 points (IQR, 8.5-23.7) and 18.5 points (IQR, 8.25-27.0) pre- and post-intervention, respectively ($p = 0.553$). The BPRS scale was applied only in the cases because it is a scale of severity of various psychiatric symptoms.

Table 2 - Pearson's correlation table between the BPRS variation and the percentage of blood markers variation in 24 patients with schizophrenia.

BPRS	% Lactate variation		% CK Variation		% hs-PCR variation	
	R	P	r	P	r	P
1-Somatic preoccupation	0.17	0.436	0.15	0.474	0.10	0.639
2-Anxiety	0.08	0.697	-0.06	0.770	-0.09	0.684
3-Affective withdraw	0.05	0.817	0.26	0.220	-0.17	0.429
4-Conceptual disorganization	-0.03	0.897	0.30	0.148	0.16	0.469
5-Guilt	-0.09	0.662	0.02	0.941	0.03	0.902
6-Tension	0.47	0.022	-0.05	0.817	-0.14	0.527
7-Mannerism	0.23	0.277	-0.02	0.928	-0.07	0.750
8-Grandiosity	-0.05	0.834	-0.32	0.123	-0.69	<0.001
9-Depressive mood	-0.32	0.130	0.05	0.804	0.00	0.997

10-Hostility	0.03	0.892	-0.06	0.776	-0.25	0.237
11-Paranoid Ideation	-0.11	0.606	-0.12	0.590	0.06	0.783
12-Hallucination	0.29	0.169	0.34	0.099	-0.02	0.920
13-Psychomotor retardation	-0.28	0.192	0.13	0.532	-0.16	0.466
14-Lack of cooperation	0.25	0.244	0.00	0.996	-0.08	0.711
15-Delusions	0.07	0.759	0.08	0.693	-0.14	0.503
16-Affect	0.08	0.714	0.14	0.507	0.02	0.917
17-Excitement	-0.29	0.169	0.42	0.040	0.45	0.029
18-Desorientation	0.17	0.436	0.15	0.474	0.10	0.639

Pearson's correlation, $P < 0.05$;

BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale;

CK, Creatine kinase;

Hs-PCR, C-reactive protein high sensitivity;

Variation, difference between baseline and change.

Regarding physical performance, patients with schizophrenia were initially able to walk 406 m (SD, 128) in the 6MWT, while healthy controls walked 461 m (SD, 71). The patients' initial performances were 13% below the minimum predicted level, and remained so after intervention (15% below the expected level). Participants with schizophrenia failed to improve their performance on the 6MWT ($p = 0.531$) whereas healthy controls had a significant improvement ($p = 0.015$). Additionally, the mean change in the performance of patients was significantly different from that of healthy controls ($p = 0.022$). When considering the chronicity of schizophrenia, patients who traveled the shortest distances were in the early years of the disease ($p = 0.093$); when correlating BMI with the 6MWT results, patients with a lower BMI walked longer distances ($r = -0.424$ and $p = 0.039$). The use of antipsychotics by patients with schizophrenia did not appear to interfere with the 6MWT results ($p = 0.617$).

4. Discussion

Patients diagnosed with schizophrenia showed visible impairment in motor functional capacity, in addition to stereotypic posturing and difficulty in performing simple movements. The literature on muscle damage in patients with schizophrenia is

scarce; this study highlights the importance of research regarding muscle injury markers.

Abnormalities of the immune system have been reported in patients with schizophrenia. Previous studies have shown increases in inflammatory and immunological reactions in patients with schizophrenia, suggesting a critical role of these markers in the pathogenesis of this disease. Although the full mechanism involving inflammation and elevated CRP levels in schizophrenia is not clearly understood, these levels are known to be correlated with metabolic syndrome. Moreover, studies suggest that vascular structural abnormalities in the brain may contribute to the etiology of aspects of schizophrenia, such as psychosis. In this study, patients with schizophrenia and healthy individuals had elevated baseline hs-CRP results that remained elevated after APIP. Hammonds et al. [28] conducted a meta-analysis that evidenced an association between exercise and hs-CRP reduction both in healthy adults and in those with cardiovascular disease. Fragala et al. [29] showed that aerobic or strength exercises were associated with a decrease in hs-CRP both in men and women. Our results differ from these studies, since in our case the hs-CRP levels in patients with schizophrenia showed an increasing trend after APIP, despite no significant differences. There was a positive correlation of hs-CRP with BPRS (excitement) and a negative correlation with BPRS (grandiosity). Zhu et al. [30] reported increased serum hs-CRP levels in patients with first-episode schizophrenia in comparison with controls, and these results were related to the condition and cognitive function of the patient; this suggested that hs-CRP could be used as a biological marker to roughly evaluate cognitive function in patients with schizophrenia. However, it is still not clear whether the elevated CRP level is a by-product of the pathophysiology of schizophrenia or directly contributes to the clinical characteristics of the disorder [11].

Lactate levels can indicate muscle damage of varying etiologies. Patients with schizophrenia had higher lactate increases after APIP. Our first hypothesis is that lactate had an important role in muscle damage, especially when associated to CK. A lactate curve presented a smaller increase over time when compared to CK; however, it is important to note that lactate can be transported in and out of cells that have dedicated transporters, and its role could be much more complex than just that of a muscle injury marker. This is in line with Calí et al. [31], who suggested a mechanism for the role of

lactate in the metabolic and molecular levels in cell and tissue responses. Sullivan et al. [32] showed increased lactate levels in the dorsolateral pre-frontal cortex in patients with schizophrenia and suggested that lactate changes could be a key feature of this mental disorder. Proia et al. [33] suggested that the lactate produced during physical exercise could have an important neuroprotective role. According to this hypothesis, intercellular lactate circulating between glial cells (especially astrocytes and neurons) could be considered one of the major aspects of the neuron-glia metabolic coupling. Since lactate is necessary to neurons during their recovery from hypoxic conditions, it could represent the substrate produced in astrocytes and used by neurons. Elmorsy et al. [34] showed that chlorpromazine and haloperidol caused significant increases in lactate levels within the first ten days of therapy; after 90 days, typical and atypical antipsychotics resulted in significant increases in blood lactate levels when compared to initial measurements.

CK is a predominantly muscle-specific enzyme of great importance in the assessment of muscle function. Its main activity involves signaling skeletal and cardiac muscle tissue damage. Schlattner et al. [35] reviewed CK functions and illustrated that this enzyme acts as a controller of the cell's central energetic homeostasis, playing a particularly important role in tissues with high energy demands such as the muscles and brain. Mitochondrial dysfunction leads to the production of reactive oxygen and nitrogen species, impairing CK activity and possibly leading to ischemia/reperfusion damage, as well as neuromuscular and neurodegenerative dystrophies or other age-related disorders. CK levels were different between our study groups: healthy controls presented higher baseline CK than patients with schizophrenia before the intervention, whereas post-intervention CK levels in the healthy controls decreased and those in patients with schizophrenia increased. Some studies have reported that CK can play other roles or signal other changes in addition to muscle damage. Meng et al. [36] showed that aggressive behavior was positively correlated with serum CK levels ($r = 0.262$ and $p = 0.000$). Hollander et al. [37] described the non-association of CK with the severity of psychosis. Meltzer et al. [38] reported cases of Na^+/K^+ pump imbalance after the use of antipsychotics, causing an increase in CK. Laoutidis and Kioulos [39] performed a systematic review on antipsychotic-induced CK elevation showing that this increase ranged between 2% and 7% and was more prevalent in male patients.

Physical inactivity is well described as a risk factor for mortality, generating a decrease in life expectancy. The concept of physical activity includes any movement of skeletal muscles that uses energy, whereas physical exercise is a planned, structured, and repeatedly performed physical activity that improves or maintains physical fitness. The literature shows that regular exercise has a positive effect on the body and mind. Although our results did not reflect all of the benefits of exercise on the body, it is important to mention them. A meta-analysis by Dauwan et al. [40] analyzed 1109 patients with schizophrenia and showed that physical exercise reduced the severity of psychiatric symptoms, decreased positive and negative symptoms, improved quality of life, global functioning, and depressive symptoms. In addition, Firth et al. [41] reported in their meta-analysis that patients with schizophrenia who exercised (mainly in high doses) could improve their functional cognition. There is strong evidence for the impact of physical exercise on brain structure (neuronal plasticity, effects at the cellular and molecular levels). In the reviews by Vakhrusheva et al. [42] and Maurus et al. [43], aerobic exercise has been described as having a positive impact on improving brain structure and functioning, with a neuroprotective effect.

Weight loss is known to be a major challenge for patients with schizophrenia; nevertheless, patients in our study had a decrease in BMI ($p = 0.002$). The meta-analysis by Vancampfort et al. [44] reported that exercise improved cardiorespiratory fitness but did not reduce BMI. The improvement in blood pressure observed in the patients participating in this study corroborates other studies that reported aerobic exercise as beneficial [45, 46].

On the other hand, we did not observe an improvement in physical performance, which contrasts with other studies that showed increases in the 6MWT scale after physical intervention. A possible explanation for a weaker effect of the APIP in patients with schizophrenia when compared to healthy controls could consider that this study failed to provide adequate incentive for patients to perform the exercises, leading to lower engagement when compared to controls. Firth et al. [18] reviewed studies on the impact of motivation and lifestyle in patients with schizophrenia; their analyses evidenced that low motivation was associated with lower cognitive performance, poor functionality, low treatment adherence, and low activity learning.

Although we have not evaluated the muscular strength of the patients included in this study, it is an important measure that may have interfered with physical performance results. Nygard et al. [47] concluded that the force-generating capacity and functional performance of skeletal muscles were reduced in patients with schizophrenia, and correlated rapid force development with 6MWT results ($r = 0.54$ and $p < 0.01$). Goldsmith et al. [9] showed that inflammatory markers were elevated in patients with schizophrenia and were associated with psychomotor deficits. As expected, aerobic exercise did not improve the patients' flexibility and the stretches performed after APIP were mainly an exercise deceleration technique. While patients with schizophrenia did not present significant improvement, healthy controls had improved results in the Wells' test ($p < 0.001$).

Antipsychotics are commonly accepted as the gold standard treatment for schizophrenia, but the use of these drugs generally presents great risks for the development of metabolic syndrome such as weight gain and glucose and lipid metabolism abnormalities. Therefore, considering our sample size, we opted to perform drug treatment analysis by dose equivalence according to Leucht et al. [48], who described the minimum effective dose method.

Our study is a pioneer in evaluating muscle damage in patients with schizophrenia, but it also has limitations. Firstly, other muscle damage biomarkers such as aspartate aminotransferase (AST), CK-MM, myoglobin, calcium, magnesium, selenium, and potassium should be also measured. We have compared muscle damage in moderate-intensity aerobic exercise, but resistance exercises (where muscle damage tends to be greater) should also be analyzed. Considering our controls, healthy participants may not have been the best choice for comparison and we should have selected controls with a pre-existing systemic disease such as heart disease or diabetes. Our initial objective was to evaluate whether patients with schizophrenia presented aggravated physical deterioration due to this disease, and while data on the physical aspects of their muscles, ligaments, and joints did not significantly change after intervention, our patients obtained important clinical improvement. The worsening of some aspects such as the total BPRS scores or the unexpected results of the 6MWT represents a great challenge for our group. Nevertheless, we need to encourage, prescribe, and guide patients with schizophrenia to associate physical activity as an adjunct treatment of this disease.

5. Conclusions

In conclusion, this study showed improvements in the patients' physical characteristics (BMI and blood pressure) and demonstrated how inflammation and muscle damage markers behave in patients with schizophrenia after the APIP. Through illustrating that patients with schizophrenia do not respond to a physical intervention in the same way as healthy controls, we highlight the need for specialized treatments that require a multidisciplinary team trained for the needs of this population; this could contribute to improving the understanding and management of mental and physical health in patients diagnosed with schizophrenia. We suggest that future studies should analyze these biomarkers in greater depth to understand how they influence patients with schizophrenia.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was registered in the Brazilian Research Registry under No. 43408615.7.0000.5327, registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under No. RBR-2h2hjy and approved (150066) by the Research Ethics Committee of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA). Patients and their legal guardians provided written informed consent after reading and understanding the intervention program and their rights. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

Consent for publication

Not Applicable.

Availability of data and materials

Not applicable.

Author contributions statement

MS participated in the elaboration of the research project, data collection, intervention, statistical analyses, and writing of the manuscript; VC collaborated in data collection; and PBA provided orientation in project elaboration, data acquisition,

training in clinical scales, statistical analyses, and writing of the manuscript. All authors contributed to manuscript review and have read and approved the submitted version.

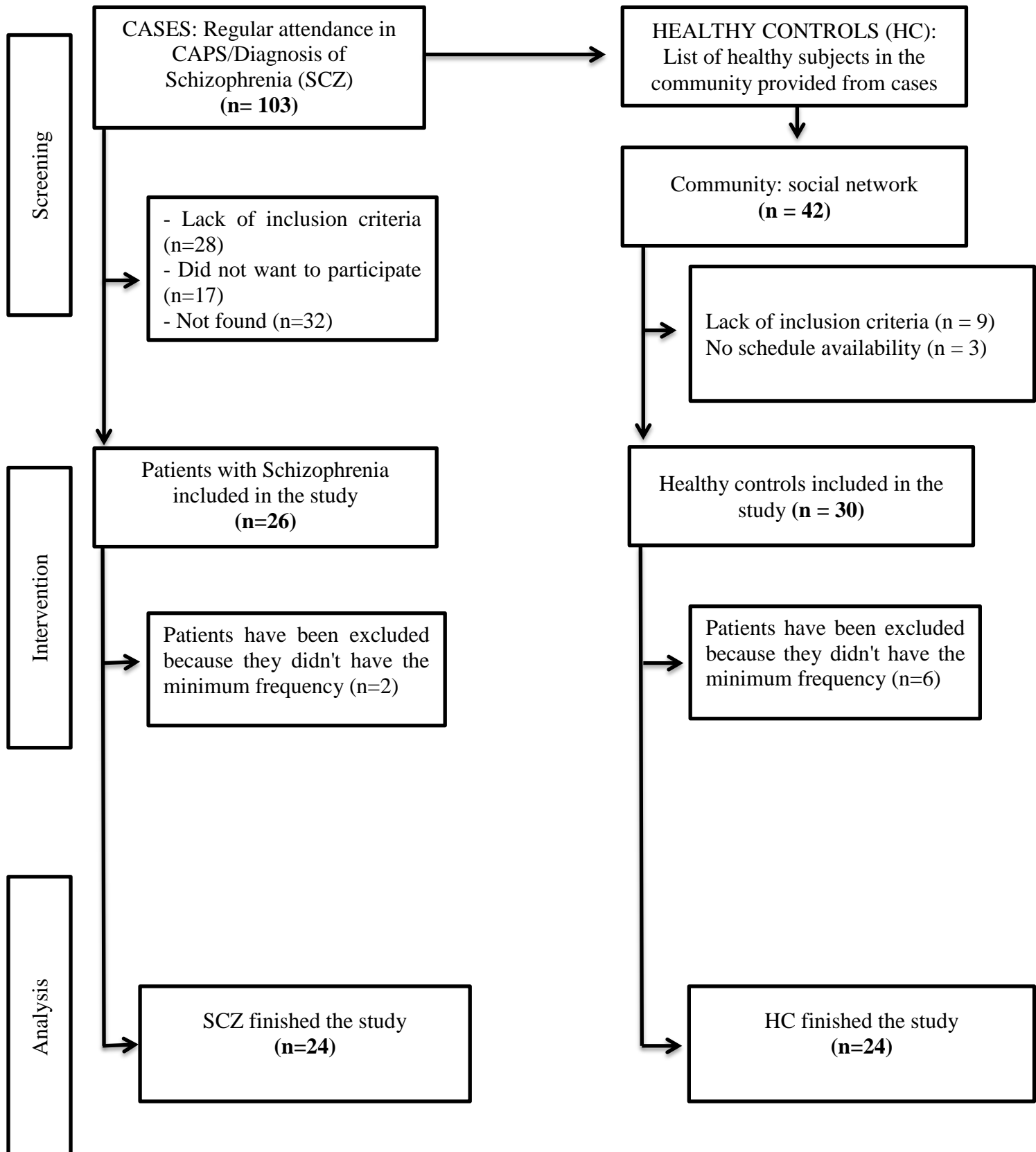
Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Finance Code 001, and data collection and processing was supported by the Fund for Research Incentive (FIPE) - HCPA, Brazilian Research Registry (Plataforma Brasil) under number 43408615.7.0000.5327.

Conflicts of interest

The authors declare that this research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as potential conflicts of interest.

Figure 1 – Study Flowchart: Aerobic Physical Intervention Program/APIP in schizophrenic and healthy controls.



REFERENCES

1. World Health Organization, 2019. Mental health, World Health Organization. World Health Organization home, www.who.int/mental_health/management/schizophrenia (accessed 2020.05.15).
2. Gomes E, Bastos T, Probst M, Ribeiro J, Silva G, Corredeira R, Reliability and validity of 6MWT for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry Research* (2016) 37–42. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.066. Epub 2016 Jan 28.
3. Walker, E.R., McGee, R.E., Druss, B.G., 2015. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiat.* 72(4), 334–341.
4. Abdul Rashid NA, Nurjono M, Lee J. Clinical determinants of physical activity and sedentary behaviour in individuals with schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2019 Dec;46:62-67. doi: 10.1016/j.ajp.2019.10.004. Epub 2019 Oct 4.
5. Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* (2015) 132(2):144–57. doi:10.1111/acps.12439.
6. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin* vol. 44 no. 5 pp. 973–982, 2018 doi:10.1093/schbul/sby024.
7. Feigenson K., Kusnecov A., Silverstein S. Inflammation and the Two-Hit Hypothesis of Schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 January; 38: 72–93. doi:10.1016.
8. Meyer U. Anti-inflammatory Signaling in Schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2011 Nov;25(8):1507-18. doi: 10.1016/j.bbi.2011.05.014. Epub 2011 May 31.
9. Goldsmith D., Massa N., Pearce B., Wommack E., Alrohaibani A., Goel N., Cuthbert B., Fargotstein M., Felger J., Haroon E., Miller A., Duncan E. Inflammatory markers are associated with psychomotor slowing in patients with schizophrenia compared to healthy controls. *npj Schizophrenia* (2020) 6:8 ; <https://doi.org/10.1038/s41537-020-0098-4>.
10. Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, Bowden J, Davey Smith G. Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(12):1226-1233. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3191.

11. Sing B., Chaudhuri T. Role of C-reactive protein in schizophrenia: Na overview. *Psychiatry Research* 2014 May 15;216(2):277-85. doi: 10.1016/j.psychres.2014.02.004.
12. Szortyka MFV, Cristiano VB, Ceresér KM, Francesconi LP, Lobato MI, Gama C and Belmontede-Abreu P (2016) Physical Functional Capacity and C-Reactive Protein in Schizophrenia. *Front. Psychiatry* 7:131. doi: 10.3389/fpsy.2016.00131
13. Cristiano V., Szortyka M., Lobato M., Ceres K. and Belmonte-de-Abreu P. Postural changes in different stages of schizophrenia is associated with inflammation and pain: a cross-sectional observational study. *International Journal of psychiatry in clinical practice*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2016.1249892>.
14. Dupuy O, Douzi W, Theurot D, Bosquet L, Dugué B (2018) An Evidence-Based Approach for Choosing Post-exercise Recovery Techniques to Reduce Markers of Muscle Damage, Soreness, Fatigue, and Inflammation: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front. Physiol.* 9:403. doi: 10.3389/fphys.2018.00403.
15. Vancampfort D, Probst M, Sweers K, Maurissen K, Knapen J, De Hert M. Reliability, minimal detectable changes, practice effects and correlates of the 6-min walk test in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* (2011) 187:62–7. doi:10.1016/j.psychres.2010.11.027.
16. Spielman L., Little J., Klegeris A. Physical Activity and Exercise Attenuate Neuroinflammation in Neurological Diseases. *Brain Res Bull.* 2016 Jul;125:19-29. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.012. Epub 2016 Mar 26.
17. Adams V., Reich B., Uhlemann M. and Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 313: H72–H88, 2017. First published May 5, 2017; doi:10.1152/ajpheart.00470.2016.
18. Firth J., Stubbs B., Rosenbaum S. Vancampfort D., Malchow B., Schuch F., Elliott R. Nuechterlein K., and Yung A. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin* vol. 43 no. 3 pp. 546–556, 2016 doi:10.1093/schbul/sbw115.
19. Vancampfort D, Probst M, De Hert M, et al. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2014;36:1749–1754

20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V). Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
21. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Diretrizes_Metodologicas_WEB.pdf (Accessed May 15, 2020).
22. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* (2002) 166:111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
23. Enright PL and Sherrill. The six-minute walk test. *Respir Care* (2003) 48(8):783–5.
24. Katharine F. Wells & Evelyn K. Dillon. The Sit and Reach—A Test of Back and Leg Flexibility, *Research Quarterly. American Association for Health, Physical Education and Recreation*, 1952. 23:1, 115-118, DOI: 10.1080/10671188.1952.10761965)
25. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:153-6.
26. Mittal VA, Vargas T, Osborne KJ, Dean D, Gupta T, Ristanovic I, Hooker C, Shankman SA. Exercise Treatments for Psychosis: A Review. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017 Jun;4(2):152-166. doi: 10.1007/s40501-017-0112-2. Epub 2017 Apr 18.
27. Hanson S, Jones A. Is there evidence that walking groups have health benefits? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 Jun;49(11):710-5. doi: 10.1136/bjsports-2014-094157.
28. Hammonds T., Gathright E., Goldstein C. Penn M., Hughes J. Effects of exercise on c-reactive protein in healthy patients and in patients with heart disease: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2016; 45(3): 273–282. doi:10.1016/j.hrtlng.2016.01.009.
29. Fragala M., C., Chaump M., Kaufman H., Kroll M. Associations of Aerobic and Strength Exercise With Clinical Laboratory Test Values. *PLoS One* 2017 Oct 23;12(10):e0180840. doi: 10.1371/journal.pone.0180840. eCollection 2017.
30. Zhu J., Hua W., Zhou Y., Qiao J., Chang X., Tong Z. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels are positively associated with cognitive impairments in patients with first-episode schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 94 (2019) 152118. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152118>.

31. Calì C, Tauffenberger A and Magistretti P (2019) The Strategic Location of Glycogen and Lactate: From Body Energy Reserve to Brain Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* 13:82. doi: 10.3389/fncel.2019.00082.
32. Sullivan C., Mielnik C., Funk A, Sinead M. O'Donovan, Bentea E., Pletnikov M., Ramsey A., Wen Z., Rowland L. and McCullumsmith R. Measurement of lactate levels in postmortem brain, iPSCs, and animal models of schizophrenia. *Scientific reports* (2019) 9:5087 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41572-9>.
33. Proia P., Liegro C., Schiera G., Fricano A., and Liegro I. Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1450; doi:10.3390/ijms17091450.
34. Elmorsy E., Shahda M., Mahmoud El., Rakha S., Shoaib M. Blood Lactate Levels as a Biomarker of Antipsychotic Side Effects in Patients With Schizophrenia. *J Psychopharmacol* . 2015 Jan;30(1):63-8. doi: 10.1177/0269881115616385.
35. Schlattner U., Schlattner M., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1762 (2006) 164 – 180. doi:10.1016/j.bbadis.2005.09.004
36. Meng XD, Cao X, Li T. Creatine kinase (CK) and its association with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, July 2018, Pages 478-483. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.025>.
37. Hollander S., Hochman E., Shoval G., Taler M., Trommer S., Hermesh H., Weizman A., Krivoy A. The Association Between Serum Creatine Kinase, Mood and Psychosis in Inpatients With Schizophrenia, Bipolar and Schizoaffective Disorders. *Psychiatry Res.* 2016 Apr 30;238:333-337. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.058. Epub 2016 Feb 3.
38. Meltzer H., Cola P., Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996. Vol 15, No. 4.
39. Laoutidis Z. and Kioulos K. Antipsychotic-induced Elevation of Creatine Kinase: A Systematic Review of the Literature and Recommendations for the Clinical Practice. *Psychopharmacology* 2014 Nov; 231(22):4255-70. doi: 10.1007/s00213-014-3764-2. Epub 2014 Oct 16.

40. Dauwan M, Begemann MJH, Heringa SM, Sommer IE. Exercise improves clinical symptoms, quality of life, global functioning, and depression in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2016;42(3):588–599. doi:10.1093/schbul/sbv164.
41. Firth J., Stubbs B., Rosenbaum S. Vancampfort D., Malchow B., Schuch F., Elliott R. Nuechterlein K., and Yung A. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin* vol. 43 no. 3 pp. 546–556, 2016 doi:10.1093/schbul/sbw115.
42. Vakhrusheva J., Marino B., T. Stroup S., Kimhy D. Aerobic Exercise in People with Schizophrenia: Neural and Neurocognitive Benefits. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2016 June ; 3(2): 165–175. doi:10.1007/s40473-016-0077-2.
43. Maurus I, Hasan A, Röh A, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Malchow B, Schmitt A, Falkai P Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Aug;269(5):499-515. doi: 10.1007/s00406-019-01025-w. Epub 2019 May 21.
44. Vancampfort D, Rosenbaum S., Schuch F., Ward P., Richard J., Mugisha J., Probst M., Stubbs B. Cardiorespiratory Fitness in Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med* 2016. DOI 10.1007/s40279-016-0574-1.
45. Boutcher Y, Boutcher S. Exercise intensity and hypertension: what's new? *J Hum Hypertens*. 2017 Mar;31(3):157-164. doi: 10.1038/jhh.2016.62. Epub 2016 Sep 8.
46. Schultz M., Gerche A., Sharman J. Blood Pressure Response to Exercise and Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Oct 18;19(11):89. doi: 10.1007/s11906-017-0787-1.
47. Nygård M., Brobakken M., Roel R., Taylor J., Reitan S., Güzey I, Morken G., Vedul-Kjelsås E., Wang E., Heggelund J. Patients With Schizophrenia Have Impaired Muscle Force-Generating Capacity and Functional Performance. *Scand J Med Sci Sports*. 2019 Dec;29(12):1968-1979. doi: 10.1111/sms.13526. Epub 2019 Aug 18.
48. Leucht S., Samara M., Heres S., Patel M, Woods S., and Davis J. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotics: The Minimum Effective Dose Method. *Schizophrenia Bulletin* vol. 40 no. 2 pp. 314–326, 2014 doi:10.1093/schbul/sbu001.

7.3. Artigo 3 (Submetido na revista *Journal of Mental Health* em Abril de 2021)

PHYSICAL INTERVENTION CHANGING SEDENTARY BEHAVIOR IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Michele Fonseca Szortyka^{1,2}, Viviane Batista Cristiano^{1,2}, and Paulo Belmonte-de-Abreu^{3,2,1}

- 1- Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.
- 2- Schizophrenia Program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
- 3- Psychiatrist, MHS, MS, PhD. Full professor of psychiatry at the Department of Psychiatry, Schizophrenia Program of the Federal University of Rio Grande do Sul Medical School, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondent author:

Michele Szortyka

Avenida Ernani da Silveira, 259 CEP 96780-070 Camaquã- RS, Brazil

micheleszortyka@gmail.com

ABSTRACT

Background: Physical inactivity causes functional damage to the entire body and the concern with global functioning is an important outcome indicator in schizophrenia.

Aim: This study aimed to measure the effects of two physical exercise protocols on the sedentary behavior of stable patients with schizophrenia.

Method: Thirty-eight patients diagnosed with schizophrenia in regular outpatient care realized a 3-month exercise protocol in two groups (Aerobic Physical Intervention [API] and Postural Physical Intervention [PPI]). All participants performed assessment of a) motor functional capacity [MFC] by 6-minute walk test [6MWT], b) body-

flexibility-index [BFI] by Well's bench, c) disease severity [DS] by Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS], d) quality of life [QOL] by SF-36 Questionnaire and e) physical activity [PA] by Simple Physical Activity Questionnaire [SIMPAQ].

Results: The API and PPI were associated with significant increase in PA and QOL improvement in most life domains, with the exception of pain domain, that improved only in PPI. API was associated with significant decrease the weight and body mass index [BMI]. DS and MFC remained stable after the intervention.

Conclusion: The study demonstrated positive effect in sedentary behavior of these patients, with potential benefits over QOL and psychopathology.

Keywords: Functional capacity, physical health, postural exercise, aerobic exercise, schizophrenia.

1. Introduction

Schizophrenia is among the most disabling and economically catastrophic medical disorders, ranked by the World Health Organization as one of the top 10 illnesses contributing to the global burden of disease [WHO, 2019]. Positive symptoms, such as hallucinations or delusions; disorganized speech; negative symptoms, such as a flat affect or poverty of speech; and cognitive impairments, including attention, memory, and executive functions [Blanchard e Cohen, 2006, Batinic et al., 2019], are all associated with social and occupational impairment in these patients.

There is a growing interest in assessment and improvement of global functioning in these patients, with the expansion of physical interventions together with traditional clinical and pharmacological care, to increase life expectancy and quality of life. Increased sedentary life and reduced physical activity are extremely frequent in schizophrenia and are independent but modifiable risk factors for the excess cardiovascular outcomes and premature mortality in these people [Vancampfort et al., 2012a]. Despite increased mortality and impairment in this population, patients with schizophrenia still have limited access to general health care and reduced opportunity of illness prevention and treatment compared to non-psychiatric population [Fagiolini and Goracci, 2009].

Functional capacity is connected and related to the degree of physical activity of this population [Vancampfort et al., 2012b]. The usual focus have been on physical health of people with schizophrenia by cardiometabolic risk reduction. Sedentary behavior is extremely prevalent, and about 50% of people with psychosis have reduced physical activity, with and only 25% of them fitting the minimum public health recommendation of 150 min of moderate – vigorous PA per week [Mittal et al., 2017, Abdul et al., 2019]. Physical inactivity causes a whole body functional impairment, and is strongly associated with negative symptoms and cardiac and metabolic comorbidities (metabolic syndrome and obesity) [Firth et al., 2015]. An additional systematic review also estimated that patients with schizophrenia are about 12 h/day sedentary, nearly 3 h more than the control group [Stubbs et al., 2016].

Regular exercise has positive effects over both body and mind [Girdler et al., 2019]. Patients with schizophrenia under physical exercise have reduced severity of psychiatric symptoms, decreased positive and negative symptoms, improved quality of life, global

functioning, and depressive symptoms [Dauwan et al., 2015]. Additionally, recent evidence pointed to impact over brain function and structure in terms of increased neuronal plasticity at the cellular and molecular levels) [Vancampfort et al., 2014, Vakhrusheva et al., 2016, Firth et al., 2017]. Previous studies demonstrated evidenced good results in schizophrenia in terms of decreased mortality from cardiovascular diseases [Maurus et al., 2019]. In addition to aerobic activity, postural and flexibility interventions play additional role in individual's body representation and behavior, and reduce pain and increase quality of life [Cristiano et al., 2016]. Despite this knowledge, there is a paucity of head-to-head comparisons of effects of Aerobic and Postural interventions in schizophrenia. The present study evaluated the effect of two techniques - aerobic and postural interventions over sedentary behavior and psychopathological and physical changes in outpatients with the diagnosis of schizophrenia.

2. Methods

2.1. Trial design: This is a clinical trial of two physical interventions (aerobic physical intervention [API] and postural physical intervention [PPI]) over three-months in two groups of stable outpatients with diagnosis of schizophrenia. API was applied in patients at a public health facility (Psychosocial Attention Center [CAPS]) in Camaquã, a mid-sized town of southern Brazil, and PPI in patients of the Schizophrenia Outpatient Program [Prodesq] of a major University Hospital - *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* [HCPA]), in a larger-sized town of southern Brazil.

2.2 Participants

Stable outpatients under regular treatment received a psychiatric diagnosis after a three-step procedure consisting of: (1) careful clinical observation with at least 3 evaluations; (2) a family interview; and (3) a review of their medical records performed by a trained psychiatrist. API was done in Camaquã (CAPS), and PPI at Schizophrenia Outpatient program - Prodesq at HCPA in southern Brazil. Patients met the diagnosis of schizophrenia by both Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5, International Classification of Diseases (ICD)-10 criteria, with ages between 18 and 65 years. They must be under stable drug treatment adjusted to their clinical state for at least 3 months; and may not be involved in other physical activity programs during the

intervention. The exclusion criteria included 1. Alcohol or other drug abuse in the last month; 2. Any major systemic or neurological diseases; 3. Physical disability contraindicating physical activity; 4. Suicide risk confirmed by direct contact with the patient and family; 5. Pregnancy or women of reproductive age with no use of any contraception method; and 6. Not agreeing to participate in the study after full explanation of the program.

2.3. Ethics

The study was registered in the Brazilian Research Registry under No. 43408615.7.0000.5327, in Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under No. RBR-2h2hjy and approved (150066) by the Research Ethics Committee of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA). Patients and their legal guardians provided written informed consent after reading and understanding the intervention program and their rights.

2.4. Clinical Assessment

After patient recruitment, previously trained professionals performed standardized clinical and physical assessment of the study to participants before physical intervention and after 3 months of treatment.

2.5. Sedentary lifestyle Measurement: Measured by the Simple Physical Activity Questionnaire (SIMPAQ). It is a 5-item clinical tool designed to assess physical activity among populations at high risk of sedentary behavior. The physical activity questionnaire evaluates the last seven days and includes time in bed, sedentary time, time spent walking, type and time spent exercising, and time spent in other activities, including leisure, domestic, work and transportation activities [Rosenbaum et al. 2020].

2.6. Disease severity: Measured by the Brief Psychiatric Rating Scale –BPRS. It is one of the most widely used instruments to evaluate the presence and severity of various psychiatric symptoms including the Brazilian Unified Health System (SUS) for patient's monitoring [Conitec, 2016]. It assesses 18 domains of symptoms: worry about body; anxiety; withdrawal; conceptual disorganization; guilt; tension; mannerism; grandiosity; depressive mood; hostility; paranoid ideation; hallucination; psychomotor retardation; lack of cooperation; delusions; affect; excitement and disorientation. The assessment takes approximately 5–10 min, following an interview with the patient, and

the clinician rates each item on a scale ranging from 0 (not present) to 6 (extremely severe) through observation and questions depending on the assessed item.

2.7. Physical Performance: Measured by the Six-Minute Walking Test (6MWT). Two trained and certified physical therapists applied 6MWT following American Thoracic Society Guidelines (2002) [American Thoracic Society, 2002], in a corridor with demarcated turnaround points with minimal external stimuli, with participants walking as briskly as possible, without running, during 6 minutes. They should do their best during this time, stopping if needed, and technicians would use standard encouragement words and attitudes throughout the test. Researchers took blood pressure, heart rate, respiratory rate, peripheral blood oxygen saturation, and dyspnea (measured by Borg's perceived exertion scale) at the first, third, and sixth minute. Algorithms by Enright and Sherrill (2003) predicted ranges for 6-min walk distances (6MWD) using sex, height, age, and weight parameters.

2.8. Stretching: Measured by the Well's Bench (WB) sit and reach flexibility test. It measures lower limb and hip joint flexibility, with the participant with fully extended legs, feet soles against the bench, slowly bending and projecting forward as far as possible, fingers sliding along a scale. The total distance reached after three (3) attempts provided the final score [Katharine e Evelyn, 1952].

2.9. Quality of life: Measured by the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form - SF-36. This instrument is a validated questionnaire method with high sensitivity to detect functional status, among other aspects of quality of life. It includes eight multiple-item subscales of functional capacity, physical limitation, pain, general health, vitality, social aspects, emotional limitations and mental health. Total score on each SF-36 subscale ranges between 0 and 100, and higher the score is better the patient is [Martín-Sierra et al., 2011].

2.10. Physical intervention:

2.10.1. Aerobic Physical Intervention [API]: This 12-week program included 1-hour session of aerobic exercise twice a week. It measures exercises by a digital rate monitor (POLAR FT1®, USA) with adjustment by age, sex, weight, and height. Measurements ranged from 70% to 80% of maximum heart rates calculated by the Karvonen formula [Tanaka, 2001]. A standard session began with a 5-minute warm-up of comfortable

intensity and continued with an aerobic exercise of increasing intensity with any of 3 modalities: 1. stationary bicycle (Embree 367C, Brazil), 2. Treadmill (Embree 566BX, Brazil), or 3. Elliptical trainer (Embree 219, Brazil). This strategy followed public health recommendations for adaptation to individual preferences in schizophrenia [Firth et al., 2015, Suetani et al., 2017]. A trained professional provided guidance, equipment adjustment, and participant's encouragement of the exercise performance. After aerobic exercise, participants performed large muscle stretching. Heart monitors recorded initial and maximum heart rate, and calories expended during a session.

2.10.2. Physical intervention: Postural Physical intervention [PPI]: The 12-week program included twice a week 1-hour session of postural exercises. Trios or quartets of subjects received intervention, begun with a 5-minute warm-up with a stationary walk, followed by 15-minutes of muscle flexibility and joint mobility exercises, then a 25-minutes global muscle resistance exercise, ending with 15-minutes of body awareness work through breathing. The evolution of the exercises, as well as the use of accessories such as balls, elastics, dumbbells, etc., respected the individuality of each one. A trained professional provided care, training and adjustment.

2.11. Statistical Analyses

Statistical analyses used SPSS version 20.0, with categorical variables described by frequencies and percentages, and tested for symmetry by Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative variables with symmetrical distribution used means with standard error of median, minimum and maximum. A paired Student's t-test and Bonferroni test checked for quantitative variables with symmetrical distribution and a Wilcoxon test for asymmetric distribution. The significance level of 5%.

3. Results

API group: Derived from a group of 103 outpatients with schizophrenia those were invited to participate in the study. From these, 26 agreed to participate and fulfilled all inclusion criteria. Of these 26, 24 patients (92%) were able to complete full aerobic intervention. Dropouts consisted of two (2) patients (8%) failing to achieve minimum attendance. The PPI group derived from 81 patients that received invitation to the study. From these, 17 agreed to participate. Of these, 14 patients (82%) completed the postural intervention (figure 1).

The two groups were homogeneous (Table 1), except in the body mass index (BMI). (API group had higher BMI ($p = 0.014$)). Analyses were adjusted for BMI, showing decreased weight in API group (from 89.4 kg (SE \pm 4.99) to 87.4 kg (SE \pm 4.88)) ($p = 0.011$). BMI also decreased after intervention ($p = 0.002$). The mean weight of participants in this PPI group was 74.1 kg (SE \pm 5.07) and after the PPI was 74.7 kg (SE \pm 5.08) ($p = 0.078$), and BMI decreased ($p = 0.038$). In the API group the mean flexibility increased from 16.4 (SE \pm 1.71) to 17.4 (SE \pm 1.76) after API ($p = 0.299$) and PPI mean flexibility was not significant (pre 18.8 (SE \pm 1.98) to 19.3 (SE \pm 1.89) after PPI ($p = 0.173$)).

In the table 2 describes pre and post mean SF-36. There were also significant improvements in the group of postural exercises in two domains: pain ($p = 0.017$) and general health ($p = 0.026$).

In the figure 2 describes API and PPI 6MWT with expected limits. API group walked initially 406 (\pm 128) meters and after intervention 391 (\pm 90) meters. 6MWT performances were 13% below the minimum predicted level, as such as after intervention (15% below expected). PPI group walked initially 347 (\pm 79) meters and after 358 (\pm 78) meters with performances 29% below the minimum predicted level, improving for 27%.

BPRS changes were similar among API and PPI groups. There was no difference in all 18 items between groups: 1) Worry about body ($p = 0.393$); 2) Anxiety ($p = 0.201$); 3) Withdrawal ($p = 0.870$); 4) Conceptual disorganization ($p = 0.212$); 5) Guilt ($p = 0.463$); 6) Tension ($p = 0.856$); 7) Mannerism ($p = 0.988$); 8) Grandiosity ($p = 0.846$); 9) Depressive mood ($p = 0.643$); 10) Hostility ($p = 0.777$); 11) Paranoid ideation ($p = 0.940$); 12) Hallucination ($p = 0.988$); 13) Psychomotor retardation ($p = 0.964$); 14) Lack of cooperation ($p = 0.622$); 15) Delusions ($p = 0.687$); 16) Affect ($p = 0.482$); 17) Excitement ($p = 0.687$) and 18) Disorientation ($p = 0.601$).

On the Simpaq scale in the initial assessment, PPI group spent more time staying in bed than API group ($p = 0.054$), initially the group API spent 41%/day sleeping and after the intervention spent 40%, and the group PPI spent 45%/day sleeping and after the intervention spent 42%. However, after physical interventions, the groups behaved in the same way and there was no significant difference in any domain. The percentage

of change in time domain and type of exercise was higher in API and increased after exercise ($p = 0.027$).

4. Discussion

The clinical improvement evidence in the study is in accordance to previous studies suggesting positive effect of regular exercise on body and mind domains in schizophrenia, with positive effects over lifestyle, mortality, and life expectancy.

Patients in both groups received no specific dietetic orientation, and only API had effect over BMI ($p = 0.002$). This indicates positive effect over obesity and cardiovascular health in this group, complicated by the fact that people diagnosed with schizophrenia tend to have about two times more obesity and cardiovascular problems compared to general population. Physical inactivity is associated with cognitive and negative symptoms, as well as with increased BMI. Most of the weight gain use antipsychotic medications [Mittal et al., 2017]. Weight loss is a major challenge for patients with schizophrenia. Recent findings on the effectiveness of exercise interventions to address obesity are ambiguous. Aerobic exercise reduced BMI in schizophrenia patients [Dodd et al., 2011], and soccer practice too [Battaglia, 2013], but in the meta-analysis by Vancampfort et al., 2016 reported that exercise improved cardiorespiratory fitness without BMI reduction. In the PPI group, there was no decrease in weight as expected due to the low energy expenditure that exercise require.

On the BPRS scale, both groups did not show a significant improvement. However, the literature shows significant benefits in physical exercise in patient's symptoms. [Dauwan et al., 2016] analyzed 1109 patients with schizophrenia and showed that physical exercise reduced the severity of psychiatric symptoms, decreased positive and negative symptoms, improved quality of life, global functioning, and depressive symptoms.

Several physiological effects of stretching included elastic property referring to the capability of the tendon unit muscle to return to its original length after being stretched; the analgesic effect; anti-inflammatory effect in the injuries of muscle fibers, among others [Shrier, 2007]. In the present study, patients failed to achieve improvement by stretching, but this information may be useful in future studies, since the literature of stretching in people with mental disorders is very scarce. Stretching

exercises [Assumpção et al., 2018] in patients with fibromyalgia improved the quality of life (measured by the SF-36 scale), with more pronounced effects over physical functioning and pain, and resistance training was more effective in reducing depression. Stretching [Gavi et al., 2014] in eighty sedentary women with fibromyalgia increased muscle strength, improved pain control and quality of life. Additionally, an aquatic protocol using stretching exercises in depressed elderly people was associated to 44% improvement in flexibility [Silva et al., 2019].

The study evidenced a significant improvement in several domains of the SF-36 scale, in support of several previous studies demonstrating the need of new interventions to increase quality of life in patients diagnosed with schizophrenia. PPI have similar effects of other interventions like yoga and dance. Cramer [2013] found that yoga had moderated short-term quality of life improvement in patients with schizophrenia, and Kaltsatou [2015] implemented an 8-month dance program with significant improvement in psychopathology and quality of life compared to controls without dance program. Dauwan [2015] pointed to additional effect to combine aerobic exercise with yoga.

On the other hand, we did not observe physical performance improvement in in both groups, in contrast with other studies that showed an increase in the 6MWT scale after physical intervention. The groups were below the expected lower limit in the beginning, and so remained after the intervention. This also occurred in other studies. Vancampfort [2011a, 2011b] showed that overweight patients walk a shorter mean distances in the 6MWT than patients without overweight, and reported that this could derive from side effects of antipsychotics and musculoskeletal pain that could explain the result.

The limited effect of interventions can relate to study limitations; 1) limited sample size that may have interfered with our result; 2) limited time intervention (perhaps the 3-month duration in physical interventions did not provide enough time for clinical and functional response). The worsening of some aspects such as the total BPRS scores or the unexpected results of the 6MWT represents a great challenge. We should have to include a third group of patients with schizophrenia who did not realize any physical intervention. In this article, we do not consider the doses and types of antipsychotic drugs or the side effects that they can cause, however, should be

considered in future studies. Another important limitation is the difficulty to standardize specific exercise, real effort dispended, and type, frequency and intensity of practice. These factors can affect the outcomes. Additionally, we must consider the effect of the difficulty in patient management and patient motivation affecting observed outcomes.

5. Conclusions

In conclusion, this study showed a change in clinical parameters, sedentary behavior and quality of life in patients with schizophrenia. Regardless the exercise modality chosen for use in a patient with severe mental disorder, it modified patient's sedentary pattern. However, clinical studies are still needed to develop better evidence-based physical training program for patients with schizophrenia, including greater accessibility and better protocols of type and intensity of exercise.

Conflicts of interest

The authors declare that this research begun was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as potential conflicts of interest.

Acknowledgments

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Finance Code 001, and data collection and processing was supported by the Fund for Research Incentive (FIPE) - HCPA, Brazilian Research Registry (Plataforma Brasil) under number 43408615.7.0000.5327.

Figure 1 – Study Flowchart: Aerobic physical intervention (API) and postural physical intervention (PPI) in patients with schizophrenic.

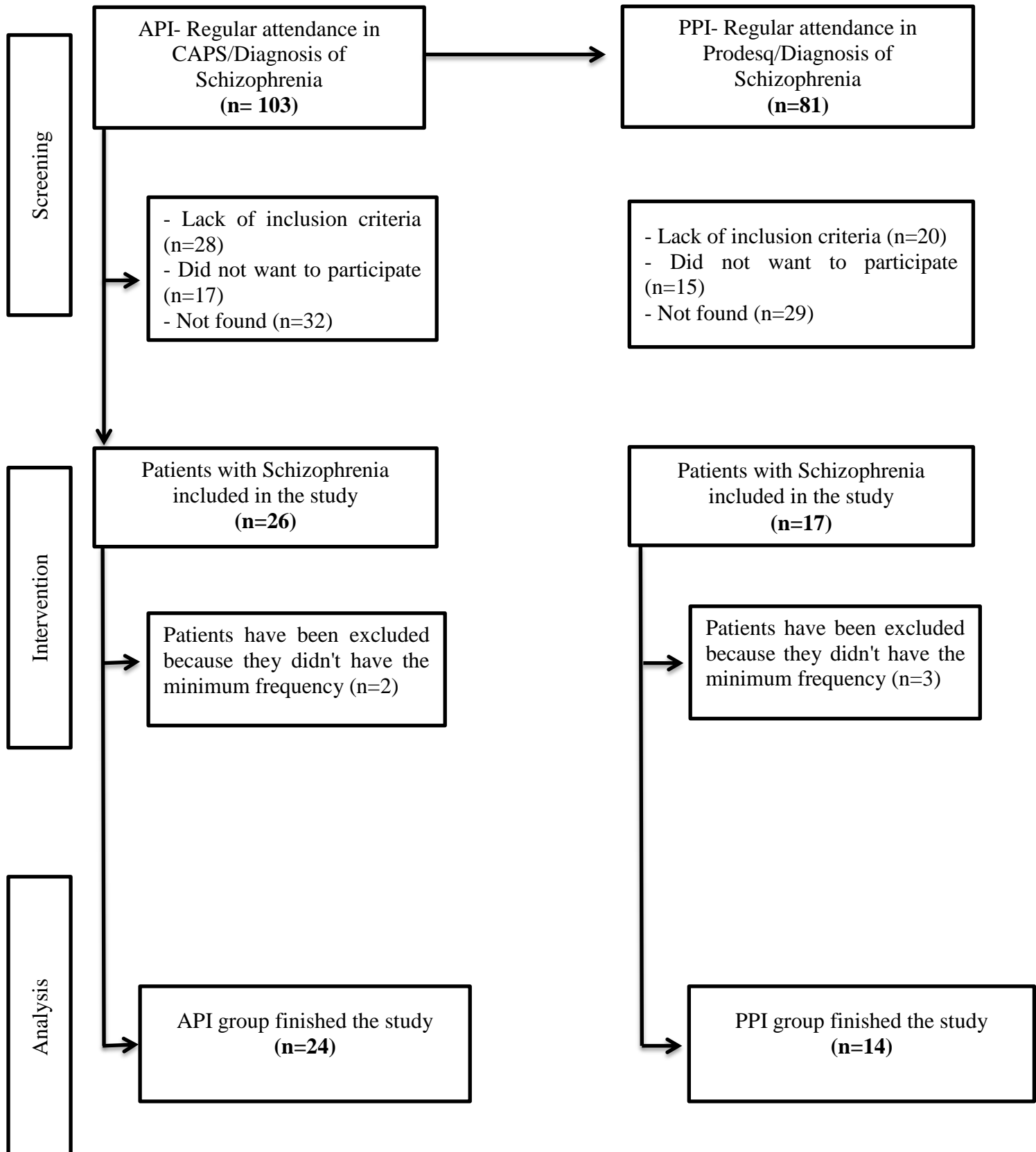


Table 1- Table of sample characteristics of 24 cases that performed the aerobic physical intervention (API) and 14 cases that performed the postural physical intervention (PPI) with a diagnosis of schizophrenia.

Variables	Aerobic N=24 (63,2%)	Postural N=14 (36,8%)	P*
Age, mean \pm SE	39.3 \pm 2.55	43.78 \pm 2.33	0.245
Gender Male, n(%)	20 (83.3)	12 (85.7)	0.999
Basic education, n(%)	24 (100)	14(100)	1.000
Single marital status, n(%)	23 (95.8)	14(100)	0.999
Smoker, n(%)	7 (29.2)	7(50)	0.298
Height pre, mean \pm SE	1.68 \pm 0.01	1.70 \pm 0.27	0.378
Weigth pre, mean \pm SE	89.4 \pm 4.99	74,13 \pm 5.07	0.053
BMI, mean \pm SE	31.6 \pm 1.72	25,15 \pm 1.36	0.014
Chronicity >7 years, n (%)	20 (83.3)	14 (100)	0.276
Hospitalization (median, minimum and maximum)	2 (0 and 20)	1 (0 and 5)	0.120
Flexibility, mean \pm SE	16.4 \pm 1.71	18 \pm 3.38	0.644

SE, Standard error; * paired Student's t test, $P < 0.05$;

BMI, body mass index;

BP, blood pressure.

Table 2- Table with the pre and post mean on the SF-36 quality of life scale of the 24 patients who realized aerobic physical intervention (API) and 14 cases who realized postural physical intervention (PPI) diagnosed with schizophrenia.

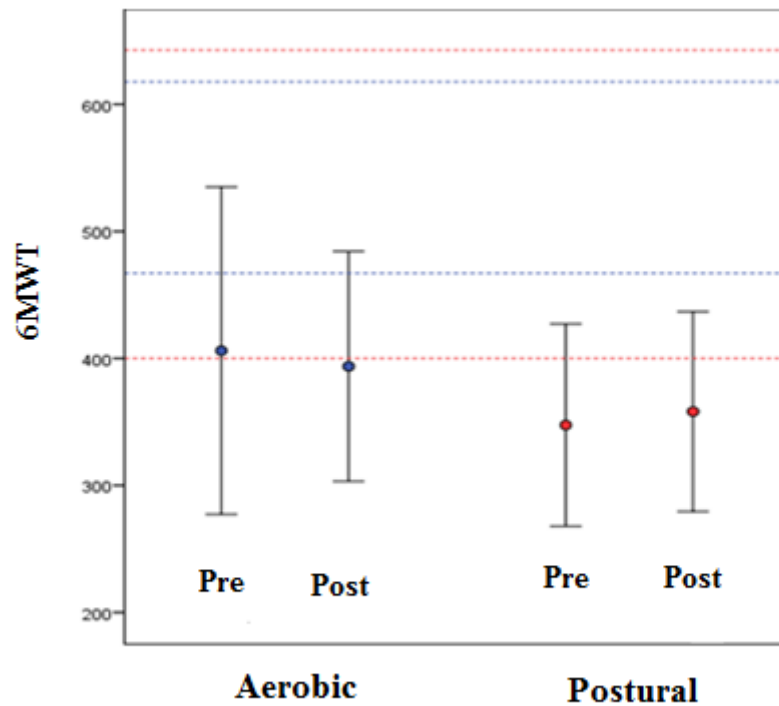
SF-36	Aerobic* N(24)		Postural* N(14)		P* API	P* PPI
	Pre	Post	Pre	Post		
Functional capacity, mean \pm SE	64.3 \pm 6.3	80.1 \pm 4.1	60.2 \pm 6.7	73.2 \pm 5.7	< 0.001	0.138
Physical limitation, mean \pm SE	57.0 \pm 5.7	68.6 \pm 3.9	50.5 \pm 7.4	73.2 \pm 7.1	0.045	< 0.001
Pain, mean \pm SE	64.2 \pm 3.9	68.0 \pm 4.2	58.4 \pm 4.0	80.3 \pm 2.9	0.360	< 0.001
General health, mean \pm SE	50.1 \pm 3.3	58.5 \pm 3.4	58.8 \pm 2.8	68.2 \pm 2.6	0.027	0.010
Vitality, mean \pm SE	59.3 \pm 3.2	68.6 \pm 4.0	61.0 \pm 2.8	68.3 \pm 3.6	0.062	0.072
Social aspects, mean \pm SE	65.0 \pm 4.6	73.5 \pm 3.3	65.4 \pm 4.3	75.8 \pm 4.1	0.042	0.054
Emotional limitations, mean \pm SE	54.6 \pm 5.8	72.3 \pm 5.3	55.9 \pm 8.1	72.6 \pm 6.2	0.011	0.076
Mental health, mean \pm SE	68.9 \pm 4.1	73.6 \pm 3.8	67.4 \pm 4.0	73.7 \pm 2.7	0.168	0.236

SF-36, quality of life scale;

SE, Standard error; * Bonferroni test, $P < 0.05$;

AI, Aerobic intervention; PI, Postural intervention.

Figure 2- Relationship between the distances walked in the 6-minute walk test (6MWT) and the upper and lower limit predicted according to the equation Enright et. al, of patients who performed the aerobic physical intervention (API) and 14 cases who performed the postural physical intervention (PPI) with a diagnosis of schizophrenia.



- Expected upper distance of API in meters
- Lower expected distance of API in meters
- Expected upper distance of PPI in meters
- Lower expected distance of PPI in meters

REFERENCE

Abdul Rashid NA, Nurjono M, Lee J. Clinical determinants of physical activity and sedentary behaviour in individuals with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2019 Dec;46:62-67. doi: 10.1016/j.ajp.2019.10.004. Epub 2019 Oct 4.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* (2002) 166:111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

Assumpção A., Matsutani L., Yuan S., Santo A., Sauer J., Mango P., Marques A. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2018 October;54(5):663-70.

Battaglia G, et al. Soccer practice as an add-on treatment in the management of individuals with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:595–603. [PubMed: 23662058]

Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006; 32:238.

Cramer H., Lauche R., Klohe P., Langhorst J., Dobos G. Yoga for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013, 13:32

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Diretrizes_Metodologicas_WEB.pdf
(Accessed January 01, 2021).

Cristiano V., Szortyka M., Lobato M., Ceres K. and Belmonte-de-Abreu P. Postural changes in different stages of schizophrenia is associated with inflammation and pain: a cross-sectional observational study. *International Journal of psychiatry in clinical practice*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2016.1249892>.

Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer I. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A

Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 2016 May;42(3):588-99. doi: 10.1093/schbul/sbv164. Epub 2015 Nov 7.

Dodd KJ, et al. A small group aerobic exercise programme that reduces body weight is feasible in adults with severe chronic schizophrenia: a pilot study. *Disabil Rehabil*. 2011; 33:1222–9. [PubMed: 20950141]

Enright PL and Sherrill. The six-minute walk test. *Respir Care* (2003) 48(8):783–5.

Fagiolini A., Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:22-9.

Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung A.R. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol. Med*. 2015:1–19.

Firth J., Stubbs B., Vancampfort D., Schuch F., Lagopoulos J., Rosenbaum S., Ward P. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>

Gavi MBRO, Vassalo DV, Amaral FT, Macedo DCF, Gava PL, et al. (2014) Strengthening Exercises Improve Symptoms and Quality of Life but Do Not Change Autonomic Modulation in Fibromyalgia: A Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE* 9(3): e90767. doi:10.1371/journal.pone.0090767

Girdler S., Confino J., Woesner M. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. *Psychopharmacology Bulletin*: 2019 Vol. 49 (1) 56-69.

Kaltsatou A., Kouidi E., Fountoulakis K., Sipka C., Theochari V., Kandylis D., Deligiannis A. Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2015 Sep;29(9):882-91. doi: 10.1177/0269215514564085

Katharine F. Wells & Evelyn K. Dillon. The Sit and Reach—A Test of Back and Leg Flexibility, *Research Quarterly*. American Association for Health, Physical Education and Recreation, 1952. 23:1, 115-118, DOI: 10.1080/10671188.1952.10761965)

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

Maurus I, Hasan A, Röh A, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Malchow B, Schmitt A, Falkai P Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Aug;269(5):499-515. doi: 10.1007/s00406-019-01025-w. Epub 2019 May 21.

Mittal VA, Vargas T, Osborne KJ, Dean D, Gupta T, Ristanovic I, Hooker C, Shankman SA. Exercise Treatments for Psychosis: A Review. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017 Jun;4(2):152-166. doi: 10.1007/s40501-017-0112-2. Epub 2017 Apr 18.

Rosenbaum S., Morell R. Abdel-Baki A. Ahmadpanah M. Anilkumar T., Baie L., Bauman A. Bender S., Han J. Brand S., Bratland-Sanda S., Bueno-Antequera J., Camaz Deslandes A., Carneiro L., Carraro A., Castañeda C., Monteiro F., Chapman J., Chau J., Chen L., Chvatalova B., Chwastiak L., Corretti G., Dillon M., Douglas C., Hatzinger M., Trachsler E., Hoodbhoy Z., Imboden C., Indu P., Iqbal R., Moraleida F., Kondo S., Meneghelli A., Mian A., Morseth B., Izquierdo D, Perram A., Richards J., Romain A., Romaniuk M., Bahmani D., Sarno M., Schuch F., Schweinfurth N., Stubbs B., Damme T., Stouwe E., Vancampfort D., Vetter S., Waterreus A., Ward P. Assessing physical activity in people with mental illness: 23-country reliability and validity of the simple physical activity questionnaire (SIMPAQ). *BMC Psychiatry* (2020) 20:108 <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2473>

Silva LA, Tortelli L, Motta J, Menguer L, Mariano S, Tasca G, et al. Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. *Clinics*. 2019;74:e322

Shrier, Ian. Does Stretching Help Prevent Injuries? *Evidence-based Sports Medicine*, 2007 pp. 36-58. <https://doi.org/10.1002/9780470988732.ch3>

Stubbs B, Williams J, Gaughran F, Craig T. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res*. 2016;171:103–109.

Suetani S, Waterreus A, Morgan V, Foley D.L, Galletly C, Badcock J.C, Watts G, Scott J.G, Mcgrath J.J. The importance of the physical health needs of people with psychotic disorders. *Aust. N.Z. J. Psychiatry*. 2017;94–95.

Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:153-6.

Vakhrusheva J., Marino B., T. Stroup S., Kimhy D. Aerobic Exercise in People with Schizophrenia: Neural and Neurocognitive Benefits. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2016 June ; 3(2): 165–175. doi:10.1007/s40473-016-0077-2.

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

Vancampfort D., Kim S., Michel P., Mitchell A., Knapen J. and Hert M.. Quality Assessment of Physical Activity Recommendations Within Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cardio-metabolic Risk Factors in People With Schizophrenia. *Community Ment Health J* 2011b, 47:703–710.

Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Scheewe T, Remans S, De Hert M. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2012a May;125(5):352-62.

Vancampfort D, Probst M, Scheewe T, Knapen J, De Herdt A, De Hert M. The functional exercise capacity is correlated with global functioning in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2012b May;125(5):382-7.

Vancampfort D, Probst M, De Hert M, et al. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2014;36:1749–1754.

Vancampfort D., Rosenbaum S., Schuch F., Ward P., Richards J., Mugisha J., Probst M., Stubbs B. Cardiorespiratory Fitness in Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*, 2016a. DOI 10.1007/s40279-016-0574-1

World Health Organization, 2019. Mental health, World Health Organization. World Health Organization home. https://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia. (Accessed 01/01/2021).

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados de efeito da intervenção física aeróbica (EFA) sobre o peso, IMC e pressão arterial são fatores importantes nesta população que sofrem com a obesidade, sedentarismo e por consequência uma grande chance de desenvolver uma síndrome metabólica, contribuindo para a diminuição da expectativa de vida dos pacientes com esquizofrenia. Adicionalmente, a evidência na mudança do comportamento sedentário, com aumento do tempo diário de exercícios e melhora da disposição em realizar tarefas cotidianas mostram exequibilidade deste tipo de intervenção em esquizofrenia.

Em contraste, a intervenção mostrou efeito limitado sobre mudança da capacidade funcional motora, divergindo de outros estudos prévios realizados com a intervenção física aeróbica nesta população. Os pacientes se encontravam previamente em capacidade abaixo da esperada, e após a intervenção se mantiveram assim, apesar da mesma ter sido orientada por profissional qualificado. É possível que a motivação e o incentivo não tenham ocorrido adequadamente para superar as barreiras psicológicas. Outra limitação foi ligada à ausência de efeito sobre a sintomatologia clínica nestes pacientes, apesar de efeito sobre a qualidade de vida e sobre a capacidade funcional.

O trabalho com pessoas diagnosticadas com esquizofrenia revela dificuldades adicionais desde o recrutamento, a aceitação de uma nova intervenção, e modificação de um padrão sedentário. Estas pessoas apresentam um prejuízo funcional com agravamento de doenças físicas e um custo elevado de tratamento. Por isso a importância e a necessidade de integrar abordagens terapêuticas multiprofissionais incluindo atividade e exercícios físicos para o controle da sintomatologia dos pacientes com esquizofrenia. Apesar do nosso estudo apresentar limitações devido ao tamanho amostral ou talvez pela escolha de controles mais saudáveis que a média da população (super-sadios), revela não só a exequibilidade deste tipo de intervenção, mas também a necessidade de adaptação dos métodos usuais. Fica evidente a necessidade de elaboração de ensaios clínicos com programas especialmente montados para pacientes com esquizofrenia que inclua tecnologia de motivação para mudança, associada a recomendações práticas e exercício físico.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abel KM, Drake R, Goldstein JM. Sex differences in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22:417.

Abdul Rashid NA, Nurjono M, Lee J. Clinical determinants of physical activity and sedentary behaviour in individuals with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2019 Dec;46:62-67. doi: 10.1016/j.ajp.2019.10.004. Epub 2019 Oct 4.

Achim AM, Maziade M, Raymond E, et al. How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophr Bull* 2011; 37:811.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.

American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* (2002) 166:111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

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

Amiaz R, Rubinstein K, Czerniak E, Karni Y, Weiser M. A diet and fitness program similarly affects weight reduction in schizophrenia patients treated with typical or atypical medications. *Pharmacopsychiatry* (2016) 49:112–6. doi: 10.1055/s-0035-1569416.

Ashdown-Franks G., Williams J., Vancampfort D., Firth J., Schuch F., Hubbard K., Craig T., Gaughran F., Stubbs B. Is it possible for people with severe mental illness to sit less and move more? A systematic review of interventions to increase physical activity or reduce sedentary behavior. *Schizophr Res*. 2018 Dec;202:3-16. doi: 10.1016/j.schres.2018.06.058. Epub 2018 Jul 3.

Barbosa W., Costa J., Lemos L., Gomes R., Oliveira H., Ruas C., Acurcio F., Barbui C., Bennie M., Godman B., Guerra A. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. *Applied Health Economics and Health Policy* (2018) 16:697–709 <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0408-4>.

Batinic B. Cognitive Models of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia and Implications for Treatment. *Psychiatr Danub*. 2019 Jun;31(Suppl 2):181-184.

Battaglia G, et al. Soccer practice as an add-on treatment in the management of individuals with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:595–603. [PubMed: 23662058]

Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006; 32:238.

Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 2011; 168:1303.

Bertuzzi R., Silva A., Cal Abad C., Pires F. Metabolismo do lactato: uma revisão sobre a bioenergética e a fadiga muscular. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2009, 11(2):226-234

Bora E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. July 2019 *Psychological Medicine* 49(12):1-9 DOI: 10.1017/S0033291719001685

Bojesen KB, Ebdrup BH, Jessen K, et al. Treatment response after 6 and 26 weeks is related to baseline glutamate and GABA levels in antipsychotic-naïve patients with psychosis. *Psychol Med* 2020; 50:2182.

Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011; 41:897.

Britto Raquel e Souza Lidiane. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização Brasileira. *Fisioterapia em Movimento*, Curitiba, v.19, n.4, p. 49-54, out./dez., 2007.

Brooks G. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):757-785. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.008.

Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010; 167:261.

Calì C, Tauffenberger A and Magistretti P (2019) The Strategic Location of Glycogen and Lactate: From Body Energy Reserve to Brain Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* 13:82. doi: 10.3389/fncel.2019.00082.

Cannon TD, Kaprio J, Lönngqvist J, et al. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:67.

Carrard A., Elsayed M., Margineanu M., Boury-Jamot B., Fragnière L., Meylan E., Petit J., Fiumelli H., Magistretti P., Martin J. Peripheral administration of lactate produces antidepressant-like effects. *Mol Psychiatry.* 2018 Feb;23(2):392-399. doi: 10.1038/mp.2016.179. Epub 2016 Oct 18.

Chong H., Teoh S., Wu D. Kotirum S., Chiou C., Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12 357–373

Chun-Hung C., Hsien-Yuan L., Chieh-Yu L., Po-Chih C. Shaw-Ji C., Chieh-Hsin L. C-reactive protein is associated with severity of thought and language dysfunction in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019;15 2621–2627.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia* 1999; 39(3):143-150.

Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32:3.

Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:764–771.

Costa R., Bastos T., Probst M., Seabra A., Vilhena E., Corredeira R. Autonomous motivation and quality of life as predictors of physical activity in patients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018 Sep;22(3):184-190. doi: 10.1080/13651501.2018.1435821. Epub 2018 Feb 8.

Cramer H., Lauche R., Klose P., Langhorst J., Dobos G. Yoga for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013 Jan 18;13:32. doi: 10.1186/1471-244X-13-32.

Crippa J., Sanches R., Hallak J., Loureiro S., Zuardi A. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2002) 35: 1209-1213

Dauwan M., Begemann M., Heringa S., Sommer I. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 2015 doi:10.1093/schbul/sbv164.

Dogan A., Yuksel C., Du F., Chouinard V., Öngür D. Brain lactate and pH in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review of findings from magnetic resonance studies. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Jul;43(8):1681-1690. doi: 10.1038/s41386-018-0041-9. Epub 2018 Mar 14.

Dodd KJ, et al. A small group aerobic exercise programme that reduces body weight is feasible in adults with severe chronic schizophrenia: a pilot study. *Disabil Rehabil*. 2011; 33:1222–9. [PubMed: 20950141]

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

Elmorsy E., Shahda M., Mahmoud El., Rakha S., Shoaib M. Blood Lactate Levels as a Biomarker of Antipsychotic Side Effects in Patients With Schizophrenia. *J Psychopharmacol* . 2015 Jan;30(1):63-8. doi: 10.1177/0269881115616385.

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

Fasseeh A., Ne'meth B., Molna' r A., Fricke F., Horva' th M., Ko' czia'n K., Go' tze A., Kalo' Z. A systematic review of the indirect costs of schizophrenia in Europe. *The European Journal of Public Health* 2018, Vol. 28, No. 6, 1043–1049.

Feigenson K., Kusnecov A., Silverstein S. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:72-93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.006

Feldman R, Bailey RA, Muller J, et al. Cost of schizophrenia in the Medicare program. *Popul Health Manag* 2014; 17:190.

Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung A.R. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol. Med.* 2015:1–19.

Firth J., Stubbs B., Rosenbaum S., Vancampfort D., Malchow B., Schuch F., Elliott R., Nuechterlein K., Yung A. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2016a. doi:10.1093/schbul/sbw115.

Firth J, Rosenbaum S, Stubbs B, Gorczyński P, Yung AR, Vancampfort D. Motivating factors and barriers towards exercise in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2016b Oct;46(14):2869-2881. Epub 2016 Aug 9.

Firth J., Stubbs B., Vancampfort D., Schuch F., Lagopoulos J., Rosenbaum S., Ward P. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017a.11.007>

Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, Elliott R, Nuechterlein K.H, Yung A.R. Aerobic exercise improves cognitive functioning in

people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis *Schizophr Bull.* 2017b May 1;43(3):546-556.

Firth J, Carney R, Elliott R, French P, Parker S, McIntyre R, McPhee J.S, Yung A.R. Exercise as an intervention for first-episode psychosis: a feasibility study . *Early Interv. Psychiatry* . 2018;12:307–315.

Girdler S., Confino J., Woesner M. Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review. *Psychopharmacology Bulletin*: 2019 Vol. 49 (1) 56-69.

Gold JM, Hahn B, Strauss GP, Waltz JA. Turning it upside down: areas of preserved cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:294.

Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, et al. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174:3.

Gomes E., Bastos T., Probst M., Ribeiro J., Silva G.,1 Corredeira R. Quality of life and physical activity levels in outpatients with schizophrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2016; 38:157–160 Associação Brasileira de Psiquiatria doi:10.1590/1516-4446-2015-1709

Hanson S, Jones A. Is there evidence that walking groups have health benefits? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 Jun;49(11):710-5. doi: 10.1136/bjsports-2014-094157.

Hollander S., Hochman E., Shoval G., Taler M., Trommer S., Hermesh H., Weizman A., Krivoy A. The Association Between Serum Creatine Kinase, Mood and Psychosis in Inpatients With Schizophrenia, Bipolar and Schizoaffective Disorders. *Psychiatry Res*. 2016 Apr 30;238:333-337. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.058. Epub 2016 Feb 3.

Kaltsatou A., Kouidi E., Fountoulakis K., Sipka C., Theochari V., Kandyliis D., Deligiannis A. Effects of exercise training with traditional dancing on functional capacity and quality of life in patients with schizophrenia: a randomized controlled study. *Clin Rehabil*. 2015 Sep;29(9):882-91. doi: 10.1177/0269215514564085

Karnib N., El-Ghandour R., Hayek L., Nasrallah P., Khalifeh M., Barm N., Jabre V., Ibrahim P., Bilen M., Stephan J., Holson E., Ratan R., Sama F. Sleiman. Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacology* (2019) 0:1–11; <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0313-z>

Krings E. Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. *Am J Med Genet* 2000; 97:4.

Kuepper R, van Os J, Lieb R, et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; 342:d738.

Kuo FC, Lee CH, Hsieh CH, Kuo P, Chen YC, Hung YJ. Lifestyle modification and behavior therapy effectively reduce body weight and increase serum level of brain-derived neurotrophic factor in obese nondiabetic patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* (2013) 209:150–4. doi: 10.1016/j.psychres.2012.11.020.

Kurebayashi Y., Otaki J. Correlations between physical activity and neurocognitive domain functions in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2017 Jan 5;17(1):4. doi: 10.1186/s12888-016-1176-z.

Leese M, Schene A, Koeter M, Meijer K, Bindman J, Mazzi M, Puschner B, Burti L, Becker T, Moreno M, Celani D, White IR, Thonicroft G. SF-36 scales, and simple sums of scales, were reliable quality-of-life summaries for patients with schizophrenia. *J Clin Epidemiol.* 2008 Jun;61(6):588-96. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.004. Epub 2008 Feb 14.

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

MacDonald M., Naydenov A., Chu M., Matzilevich D., Konradi C. Decrease in creatine kinase messenger RNA expression in the hippocampus and dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006 Jun;8(3):255-64. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00302.x.

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

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

Maurus I, Hasan A, Röh A, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Malchow B, Schmitt A, Falkai P Neurobiological effects of aerobic exercise, with a focus on patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Aug;269(5):499-515. doi: 10.1007/s00406-019-01025-w. Epub 2019 May 21.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30:67.

McGrath J, Welham J, Scott J, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:440.

Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2011 Nov;25(8):1507-18. doi: 10.1016/j.bbi.2011.05.014.

Mikkelsen K., Stojanovska L., Polenakovic M., Bosevskic M., Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Maturitas* 106 (2017) 48–56.

Mittal VA, Vargas T, Osborne KJ, Dean D, Gupta T, Ristanovic I, Hooker C, Shankman SA. Exercise Treatments for Psychosis: A Review. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017 Jun;4(2):152-166. doi: 10.1007/s40501-017-0112-2. Epub 2017 Apr 18.

Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63:257.

Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):973-982. doi:10.1093/schbul/sby024

Nicholl D, Akhras KS, Diels J, Schadrack J. Burden of schizophrenia in recently diagnosed patients: healthcare utilisation and cost perspective. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:943.

Niemelä S, Sourander A, Surcel HM, et al. Prenatal Nicotine Exposure and Risk of Schizophrenia Among Offspring in a National Birth Cohort. *Am J Psychiatry* 2016; 173:799.

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

Orsolini L., Sarchione F., Vellante F., Fornaro M., Matarazzo I., Martinotti G., Valchera A., Nicola M., Carano A., Giannantonio M., Perna G., Olivieri L. and Berardis D. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review. *Current Neuropharmacology*, 2018, 16, 583-606

Pinho L., Pereira A., Chaves C. Influence of sociodemographic and clinical characteristics on the quality of life of patients with schizophrenia. *Rev Esc Enferm USP.* 2017 Aug 28;51:e03244. doi: 10.1590/S1980-220X2016031903244.

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

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

Proia P., Liegro C., Schiera G., Fricano A., and Liegro I. Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1450; doi:10.3390/ijms17091450.

Rosenbaum S., Morell R., Abdel-Baki A., Ahmadpanah M., Anilkumar T., Baie L., Bauman A., Bender S., Han J., Brand S., Bratland-Sanda S., Bueno-Antequera J., Camaz Deslandes A., Carneiro L., Carraro A., Castañeda C., Monteiro F., Chapman J., Chau J., Chen L., Chvatalova B., Chwastiak L., Corretti G., Dillon M., Douglas C., Hatzinger M., Trachsler E., Hoodbhoy Z., Imboden C., Indu P., Iqbal R., Moraleida F., Kondo S., Meneghelli A., Mian A., Morseth B., Izquierdo D., Perram A., Richards J., Romain A., Romaniuk M., Bahmani D., Sarno M., Schuch F., Schweinfurth N., Stubbs B., Damme T., Stouwe E., Vancampfort D., Vetter S., Waterreus A., Ward P. Assessing physical activity in people with mental illness: 23-country reliability and validity of the simple physical activity questionnaire (SIMPAQ). *BMC Psychiatry* (2020) 20:108 <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2473-0>

Rowland L., Pradhan S., Korenic S., Wijtenburg S., Hong L., Edden R., Barker P. Elevated brain lactate in schizophrenia: a 7 T magnetic resonance spectroscopy study. *Transl Psychiatry*. 2016 Nov 29;6(11):e967. doi: 10.1038/tp.2016.239.

Scheewe TW, Backx FJG, Takken T, Jörg F, van Strater ACP, Kroes AG, Cahn W. Exercise therapy improves mental and physical health in schizophrenia: a randomised controlled trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;127(6):464–473. doi:10.1111/acps.12029.

Schilling R., Schärl E., Fischer X., Donath L., Faude O., Brand S., Pühse U., Zahner L., Rosenbaum S., Ward P., Carraro A., Gerber M. The utility of two interview-based physical activity questionnaires in healthy young adults: Comparison with accelerometer data. *PLoS ONE* 13(9): e0203525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203525>

Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Feb;1762(2):164-80. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.004.

Schmitt A, Maurus I, Rossner MJ, Röh A, Lembeck M, von Wilmsdorff M, Takahashi S, Rauchmann B, Keeser D, Hasan A, Malchow B and Falkai P (2018) Effects of Aerobic Exercise on Metabolic Syndrome, Cardiorespiratory Fitness, and Symptoms in

Schizophrenia Include Decreased Mortality. *Front. Psychiatry* 9:690. doi: 10.3389/fpsy.2018.00690

Schuch F., Vasconcelos-Moreno M., Borowsky C., Zimmermann A., Rocha N., Fleck M. Exercise and severe major depression: effect on symptom severity and quality of life at discharge in an inpatient cohort. *J Psychiatr Res.* 2014 Feb;61:25-32.

Schuch F., Vancampfort D., Rosenbaum S., Richards J., Ward P., Veronese N., Solmi M., Cadore E., Stubbs B. Exercise for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials adjusting for publication bias. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2016; 38:247–254 Associação Brasileira de Psiquiatria doi:10.1590/1516-4446-2016-1915.

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

Siris, SG, .Bench, C. Depression and schizophrenia. In: *Schizophrenia*, Schizophrenia, Hirsch, S.R. and Weinberg, D.R. (Eds), Blackwell Publishing Company, Malden 2003. p.142.

Somaiya M, Grover S, Avasthi A, Chakrabarti S. Changes in cost of treating schizophrenia: comparison of two studies done a decade apart. *Psychiatry Res* 2014; 215:547.

Stubbs B., Firth J., Berry A., Schuch F., Rosenbaum S., Gaughran F., Veronesse N., Williams J., Craig T., Yung A., Vancampfort D. How much physical activity do people with schizophrenia engage in? A systematic review, comparative meta-analysis and meta-regression. *Schizophrenia Research*, 2016a.

Stubbs B, Williams J, Gaughran F, Craig T. How sedentary are people with psychosis? A systematic review and meta-analysis . *Schizophr. Res.* 2016b;171:103–109.

Suetani S, Waterreus A, Morgan V, Foley D.L, Galletly C, Badcock J.C, Watts G, 2016;134:129–137. Suetani S, Scott J.G, Mcgrath J.J. The importance of the physical health needs of people with psychotic disorders . *Aust. N.Z. J. Psychiatry* . 2017:94–95.

Sullivan C., Mielnik C., Funk A, Sinead M. O'Donovan, Bentea E., Pletnikov M., Ramsey A., Wen Z., Rowland L. and McCullumsmith R. Measurement of lactate levels in postmortem brain, iPSCs, and animal models of schizophrenia. *Scientific reports* (2019) 9:5087 | <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41572-9>.

Szortyka MFV, Cristiano VB, Ceresér KM, Francesconi LP, Lobato MI, Gama C and Belmontede-Abreu P (2016) Physical Functional Capacity and C-Reactive Protein in Schizophrenia. *Front. Psychiatry* 7:131. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00131

Tek C., Kucukgoncu S., Guloksuz S., Woods S., Srihari V., Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry*. 2016 June ; 10(3): 193–202. doi:10.1111/eip.12251.

Van der Stouwe ECD, van Busschbach JT, de Vries B, Cahn W, Aleman A, Pijnenborg GHM. Neural correlates of exercise training in individuals with schizophrenia and in healthy individuals: A systematic review. *Neuroimage Clin*. 2018 Apr 21;19:287-301. doi: 10.1016/j.nicl.2018.04.018. eCollection 2018.

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

Vancampfort D., Kim S., Michel P., Mitchell A., Knapen J. and Hert M.. Quality Assessment of Physical Activity Recommendations Within Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cardio-metabolic Risk Factors in People With Schizophrenia. *Community Ment Health J* 2011b, 47:703–710.

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

Vancampfort D, Knapen J, Probst M, Scheewe T, Remans S, De Hert M. A systematic review of correlates of physical activity in patients with schizophrenia . *Acta Psychiatr. Scand.* 2012b;125:352–362.

Vancampfort D, Probst M, De Hert M, et al. Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2014;36:1749–1754

Vancampfort D., Rosenbaum S., Schuch F., Ward P., Richards J., Mugisha J., Probst M., Stubbs B. Cardiorespiratory Fitness in Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*, 2016a. DOI 10.1007/s40279-016-0574-1

Vancampfort D., Rosenbaum S., Probst M., Connaughton J., Plessis C., Yamamoto T., Stubbs B. What are the top 10 physical activity research questions in schizophrenia? *Disabil Rehabil.* 2016b Nov;38(22):2235-43. doi: 10.3109/09638288.2015.1116622. Epub 2016 Jan 5.

Vancampfort D., Firth J., Schuch F., Rosenbaum S., Mugisha J., Hallgren M., Probst M., Ward P., Gaughran F., Hert M., Carvalho A., Stubbs B. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308–315.

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

Vakhrusheva J., Marino B., T. Stroup S., Kimhy D. Aerobic Exercise in People with Schizophrenia: Neural and Neurocognitive Benefits. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2016 June ; 3(2): 165–175. doi:10.1007/s40473-016-0077-2.

Xian-Dong M., Xi C., Tao L., Ji-Ping L. Creatine kinase (CK) and its association with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Jul;197:478-483. doi: 10.1016/j.schres.2018.02.025. Epub 2018 Mar 3.

Werbeloff N, Levine SZ, Rabinowitz J. Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:303.

Wójciak P., Rybakowski J. Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatr. Pol.* 2018; 52(2): 185–197

Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1122.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Grupo caso FASE 1

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Inflamação e Lesão Muscular em Esquizofrenia: através de marcadores fisiológicos e bioquímicos - FASE 1: Avaliação da postura, flexibilidade, funcionalidade, resposta inflamatória e lesão muscular”. Esta é uma pesquisa para identificar o perfil físico e postural de pacientes esquizofrênicos que fazem uso de diferentes tipos de medicamentos, realizado pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O estudo tem por objetivo avaliar através de testes específicos a postura, a flexibilidade e a capacidade funcional motora, levando em consideração marcadores de resposta inflamatória; e marcadores de lesão muscular de indivíduos com esquizofrenia e compara-los com indivíduos sem esta doença. Você está sendo convidado a participar por possuir o diagnóstico clínico de esquizofrenia.

Justifica-se sua realização pela importância de avaliar fisicamente esta população, ainda mais levando em consideração os marcadores de resposta inflamatória e de lesão muscular, pois assim poderemos adotar novos métodos de prevenção e propor novos tratamentos adequados a essa população, para assim melhorar sua capacidade motora e qualidade de vida.

Nesta pesquisa você passará por entrevistas de aproximadamente 10 minutos, onde você deverá responder a questionários sobre características sócio-demográficas e condições clínicas da sua doença. Não há riscos à saúde física ou mental em responder a esses questionamentos. Também irá participar de um protocolo de avaliação postural através da marcação de alguns pontos de seu corpo com bolinhas de isopor e posterior retirada de fotos, isto poderá gerar um desconforto mínimo e é assegurado a sua integridade física, além disto, será avaliada a sua flexibilidade através de teste específico de sentar e alcançar que poderá gerar leve desconforto, sem riscos físicos. Também será avaliada sua capacidade funcional motora através do teste de caminhada de 6 minutos, que consiste em você caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos

em um corredor; sendo que esta pode gerar desconforto e cansaço muscular mínimo. Ao final da avaliação será coletado sangue para posterior análise de fatores inflamatórios e de lesão muscular, essa coleta de sangue poderá causar algum desconforto no momento da picada da agulha e deixar uma mancha roxa (hematoma) que deve desaparecer em alguns dias. A coleta será realizada por profissional habilitado e o local será devidamente coberto com um curativo. Todos estes procedimentos durarão em torno de 90 minutos. Ao final destes procedimentos você será convidado a participar da FASE 2 do projeto que consiste na aplicação de um protocolo de tratamento fisioterapêutico focado na postura ou na capacidade motora, durante 12 semanas. Caso, não concorde em participar da FASE 2 sua participação neste estudo acaba ao final da coleta da sangue.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas o estudo poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros. Além disso, você receberá uma avaliação completa em relação ao perfil físico e postural.

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

Além disto, e novas informações, obtidas durante o estudo lhe serão fornecidas e terá a liberdade de retirar o seu consentimento de participação a qualquer momento, sem que isto lhe traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento.

Fui informado que caso existam danos à minha pessoa ou saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei tratamento médico adequado. Além disto, minha participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, não receberei nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, e também não terei nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Todas as suas dúvidas serão respondidas com clareza e você poderá solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento com o Pesquisador Responsável Drº Paulo Belmonte de Abreu, ou com as Pesquisadoras: Viviane Batista Cristiano e Michele

Fonseca Vieira Szortyka, no Serviço de Psiquiatria no 4º andar do HCPA ou através do telefone (51) 3316-5588. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 3359-7640.

Você e/ou seu responsável estará assinando em duas vias, a qual uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Nome do participante _____ Assinatura _____

Nome do responsável _____ Assinatura _____

Nome do pesquisador _____ Assinatura _____

Local e data : _____

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Controle FASE 1

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Inflamação e Lesão Muscular em Esquizofrenia: através de marcadores fisiológicos e bioquímicos - FASE 1: Avaliação da postura, flexibilidade, funcionalidade, resposta inflamatória e lesão muscular”. Esta é uma pesquisa para identificar o perfil físico e postural de pacientes esquizofrênicos que fazem uso de diferentes tipos de medicamentos, realizado pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O estudo tem por objetivo avaliar através de testes específicos a postura, a flexibilidade e a capacidade funcional motora, levando em consideração marcadores de resposta inflamatória; e marcadores de lesão muscular de indivíduos com esquizofrenia e compara-los com indivíduos sem esta doença. Você está sendo convidado a participar por não possuir o diagnóstico clínico de esquizofrenia.

Justifica-se sua realização pela importância de avaliar fisicamente esta população, ainda mais levando em consideração os marcadores de resposta inflamatória e de lesão muscular, pois assim poderemos adotar novos métodos de prevenção e propor novos tratamentos adequados a essa população, para assim melhorar sua capacidade motora e qualidade de vida.

Nesta pesquisa você passará por entrevistas de aproximadamente 10 minutos, onde você deverá responder a questionários sobre características sócio-demográficas e condições clínicas da sua doença. Não há riscos à saúde física ou mental em responder a esses questionamentos. Também irá participar de um protocolo de avaliação postural através da marcação de alguns pontos de seu corpo com bolinhas de isopor e posterior retirada de fotos, isto poderá gerar um desconforto mínimo e é assegurado a sua integridade física, além disto, será avaliada a sua flexibilidade através de teste específico de sentar e alcançar que poderá gerar leve desconforto, sem riscos físicos. Também será avaliada sua capacidade funcional motora através do teste de caminhada de 6 minutos, que consiste em você caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos

em um corredor; sendo que esta pode gerar desconforto e cansaço muscular mínimo. Ao final da avaliação será coletado sangue para posterior análise de fatores inflamatórios e de lesão muscular, essa coleta de sangue poderá causar algum desconforto no momento da picada da agulha e deixar uma mancha roxa (hematoma) que deve desaparecer em alguns dias. A coleta será realizada por profissional habilitado e o local será devidamente coberto com um curativo. Todos estes procedimentos durarão em torno de 90 minutos. Ao final destes procedimentos você será convidado a participar da FASE 2 do projeto que consiste na aplicação de um protocolo de tratamento fisioterapêutico focado na postura ou na capacidade motora, durante 12 semanas. Caso, não concorde em participar da FASE 2 sua participação neste estudo acaba ao final da coleta da sangue.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas o estudo poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros. Além disso, você receberá uma avaliação completa em relação ao perfil físico e postural.

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

Além disto, e novas informações, obtidas durante o estudo lhe serão fornecidas e terá a liberdade de retirar o seu consentimento de participação a qualquer momento, sem que isto lhe traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento.

Fui informado que caso existam danos à minha pessoa ou saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei tratamento médico adequado. Além disto, minha participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, não receberei nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, e também não terei nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Todas as suas dúvidas serão respondidas com clareza e você poderá solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento com o Pesquisador Responsável Drº Paulo Belmonte de Abreu, ou com as Pesquisadoras Viviane Batista Cristiano e Michele

Fonseca Vieira Szortyka, no Serviço de Psiquiatria no 4º andar do HCPA ou através do telefone (51) 3316-5588. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 3359-7640.

Você e/ou seu responsável estará assinando em duas vias, a qual uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Nome do participante _____ Assinatura _____

Nome do responsável _____ Assinatura _____

Nome do pesquisador _____ Assinatura _____

Local e data : _____

ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Grupo caso FASE 2

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Inflamação e Lesão Muscular em Esquizofrenia: através de marcadores fisiológicos e bioquímicos - FASE 2: Protocolo de Tratamento fisioterapêutico com enfoque postural e capacidade funcional motora em esquizofrênicos”. Esta é uma pesquisa para identificar os resultados de um tratamento fisioterápico na postura, na capacidade funcional motora de pacientes esquizofrênicos que fazem uso de diferentes tipos de medicamentos, realizado pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O estudo tem por objetivo avaliar os resultados de um tratamento fisioterápico na postura, na capacidade funcional motora de indivíduos com esquizofrenia e compará-los com indivíduos sem esta doença. Você está sendo convidado a participar por possuir o diagnóstico clínico de esquizofrenia.

Justifica-se sua realização pela importância de avaliar os resultados deste tipo de tratamento nesta população, ainda mais levando em consideração os marcadores de resposta inflamatória e de lesão muscular, pois assim poderemos quem sabe adotar estes novos métodos de tratamento a rotina ambulatorial.

Nesta pesquisa você já passou pela FASE 1, onde realizou uma avaliação minuciosa e agora passará por um período de tratamento fisioterapêutico de 12 semanas, onde será sorteado aleatoriamente se você ficará no grupo com foco em treinamento de força e flexibilidade, ou no outro grupo que será submetido a treinamento aeróbico. Ambos os grupos terão 2 encontros semanais com duração de aproximadamente 40 minutos, tendo um risco mínimo na sua participação. Nesses encontros você realizará vários exercícios e/ou atividades orientadas por uma fisioterapeuta, a qual irá estar sempre atenta a suas necessidades, podendo interromper o exercício a qualquer momento, caso o mesmo lhe cause algum desconforto ou dor. Ao término das 12 semanas, você passará por uma avaliação, que será através de entrevistas que durarão aproximadamente 10 minutos, onde você deverá responder a questionários sobre

características sócio-demográficas e condições clínicas da sua doença. Não há riscos à saúde física ou mental em responder a esses questionamentos. Também irá participar de um protocolo de avaliação postural através da marcação de alguns pontos de seu corpo com bolinhas de isopor e posterior retirada de fotos, isto poderá gerar um desconforto mínimo e é assegurado a sua integridade física, além disto, será avaliada a sua flexibilidade através de teste específico de sentar e alcançar que poderá gerar leve desconforto, sem riscos físicos. Também será avaliada sua capacidade funcional motora através do teste de caminhada de 6 minutos, que consiste em você caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos em um corredor; sendo que esta pode gerar desconforto e cansaço muscular mínimo. Ao final da avaliação será coletado sangue para posterior análise de fatores inflamatórios e de lesão muscular, essa coleta de sangue poderá causar algum desconforto no momento da picada da agulha e deixar uma mancha roxa (hematoma) que deve desaparecer em alguns dias. A coleta será realizada por profissional habilitado e o local será devidamente coberto com um curativo. Todos estes procedimentos durarão em torno de 90 minutos.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas o estudo poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros. Além disso, você receberá uma avaliação completa em relação ao perfil físico e postural.

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

Além disto, e novas informações, obtidas durante o estudo lhe serão fornecidas e terá a liberdade de retirar o seu consentimento de participação a qualquer momento, sem que isto lhe traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento.

Fui informado que caso existam danos à minha pessoa ou saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei tratamento médico adequado. Além disto, minha participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, não receberei nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, e também não terei nenhum custo com respeito

aos procedimentos envolvidos.

Todas as suas dúvidas serão respondidas com clareza e você poderá solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento com o Pesquisador Responsável Drº Paulo Belmonte de Abreu, ou com as Pesquisadoras Viviane Batista Cristiano e Michele Fonseca Vieira Szortyka, no Serviço de Psiquiatria no 4º andar do HCPA ou através do telefone (51) 3316-5588. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 3359-7640.

Você e/ou seu responsável estará assinando em duas vias, a qual uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Nome do participante _____ Assinatura _____

Nome do responsável _____ Assinatura _____

Nome do pesquisador _____ Assinatura _____

Local e data : _____

ANEXO IV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Grupo controle- FASE 2

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa “Inflamação e Lesão Muscular em Esquizofrenia: através de marcadores fisiológicos e bioquímicos - FASE 2: Protocolo de Tratamento fisioterapêutico com enfoque postural e capacidade funcional motora em esquizofrênicos”. Esta é uma pesquisa para identificar os resultados de um tratamento fisioterápico na postura, na capacidade funcional motora de pacientes esquizofrênicos que fazem uso de diferentes tipos de medicamentos, realizado pelo Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

O estudo tem por objetivo avaliar os resultados de um tratamento fisioterápico na postura, na capacidade funcional motora de indivíduos com esquizofrenia e compará-los com indivíduos sem esta doença. Você está sendo convidado a participar por não possuir o diagnóstico clínico de esquizofrenia.

Justifica-se sua realização pela importância de avaliar os resultados deste tipo de tratamento nesta população, ainda mais levando em consideração os marcadores de resposta inflamatória e de lesão muscular, pois assim poderemos quem sabe adotar estes novos métodos de tratamento a rotina ambulatorial.

Nesta pesquisa você já passou pela FASE 1, onde realizou uma avaliação minuciosa e agora passará por um período de tratamento fisioterapêutico de 12 semanas, onde será sorteado aleatoriamente se você ficará no grupo com foco em treinamento de força e flexibilidade, ou no outro grupo que será submetido a treinamento aeróbico. Ambos os grupos terão 2 encontros semanais com duração de aproximadamente 40 minutos, tendo um risco mínimo na sua participação. Nesses encontros você realizará vários exercícios e/ou atividades orientadas por uma fisioterapeuta, a qual irá estar sempre atenta a suas necessidades, podendo interromper o exercício a qualquer momento, caso o mesmo lhe cause algum desconforto ou dor. Ao término das 12 semanas, você passará por uma avaliação, que será através de entrevistas que durarão aproximadamente 10 minutos, onde você deverá responder a questionários sobre

características sócio-demográficas e condições clínicas da sua doença. Não há riscos à saúde física ou mental em responder a esses questionamentos. Também irá participar de um protocolo de avaliação postural através da marcação de alguns pontos de seu corpo com bolinhas de isopor e posterior retirada de fotos, isto poderá gerar um desconforto mínimo e é assegurado a sua integridade física, além disto, será avaliada a sua flexibilidade através de teste específico de sentar e alcançar que poderá gerar leve desconforto, sem riscos físicos. Também será avaliada sua capacidade funcional motora através do teste de caminhada de 6 minutos, que consiste em você caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos em um corredor; sendo que esta pode gerar desconforto e cansaço muscular mínimo. Ao final da avaliação será coletado sangue para posterior análise de fatores inflamatórios e de lesão muscular, essa coleta de sangue poderá causar algum desconforto no momento da picada da agulha e deixar uma mancha roxa (hematoma) que deve desaparecer em alguns dias. A coleta será realizada por profissional habilitado e o local será devidamente coberto com um curativo. Todos estes procedimentos durarão em torno de 90 minutos.

A participação no estudo não trará benefício direto ao participante, mas o estudo poderá contribuir para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e os resultados poderão auxiliar a realização de estudos futuros. Além disso, você receberá uma avaliação completa em relação ao perfil físico e postural.

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

Além disto, e novas informações, obtidas durante o estudo lhe serão fornecidas e terá a liberdade de retirar o seu consentimento de participação a qualquer momento, sem que isto lhe traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento.

Fui informado que caso existam danos à minha pessoa ou saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei tratamento médico adequado. Além disto, minha participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, não receberei nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo, e também não terei nenhum custo com respeito

aos procedimentos envolvidos.

Todas as suas dúvidas serão respondidas com clareza e você poderá solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento com o Pesquisador Responsável Drº Paulo Belmonte de Abreu, ou com as Pesquisadoras Viviane Batista Cristiano e Michele Fonseca Vieira Szortyka, no Serviço de Psiquiatria no 4º andar do HCPA ou através do telefone (51) 3316-5588. O Comitê de Ética em Pesquisa também poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, no 2º andar do HCPA, sala 2227, ou através do telefone (51) 3359-7640.

Você e/ou seu responsável estará assinando em duas vias, a qual uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Nome do participante _____ Assinatura _____

Nome do responsável _____ Assinatura _____

Nome do pesquisador _____ Assinatura _____

Local e data : _____