



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL-UFRGS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

VICTOR HUGO SCHALY CORDOVA

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA EM USO REGULAR DE CLOZAPINA E RELAÇÃO COM
RESPOSTA CLÍNICA**

PORTO ALEGRE
2023

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL-UFRGS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA EM USO REGULAR DE CLOZAPINA E RELAÇÃO COM
RESPOSTA CLÍNICA**

Dissertação 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 a obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Autor: Victor Hugo Schaly Cordova
Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu

PORTO ALEGRE
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Cordova, Victor Hugo Schaly
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EM USO REGULAR DE
CLOZAPINA E RELAÇÃO COM RESPOSTA CLÍNICA / Victor Hugo
Schaly Cordova. -- 2023.
86 f.
Orientador: Paulo Silva Belmonte-de-Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. psicofarmacologia. 2. antipsicóticos. 3.
marcadores inflamatórios. 4. clozapina. 5.
esquizofrenia. I. Belmonte-de-Abreu, Paulo Silva,
orient. II. Título.

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA EM USO REGULAR DE CLOZAPINA E RELAÇÃO COM
RESPOSTA CLÍNICA**

Dissertação como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, apresentada à banca avaliadora na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Porto Alegre, 25 de agosto de 2023

A banca examinadora, abaixo assinada, APROVA a Dissertação apresentada por VICTOR HUGO SCHALY CORDOVA como requisito parcial para obtenção do título de MESTRE em PSQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Comissão examinadora:

Dr^a Keila Maria Mendes Ceresér-Fundação Municipal de Saúde de Canoas-Membro externo

Prof Dr^a Maria Inês Rodrigues Lobato-PPG Psiquiatria e Ciências do Comportamento (UFRGS)-Relatora

Prof Dr^a Bibiana Verlindo de Araújo-Faculdade de Farmácia (UFRGS)

Prof Dr Paulo Silva Belmonte-de-Abreu-PPG Psiquiatria e Ciências do Comportamento (UFRGS)-Orientador

Prof Dr^a Clarissa Severino Gama-PPG Psiquiatria e Ciências do Comportamento (UFRGS)-Suplente

AGRADECIMENTOS

Escrever agradecimentos não é uma tarefa fácil. Foram mais de dois anos de dedicação à esse trabalho, mas meu início acadêmico nessa fascinante área se deu bem antes. Não teria como me esquecer da prof. Dra **Keila Maria Ceresér**, que foi minha primeira orientadora nessa área e depois minha professora no mestrado que sem sobra de dúvidas foi a melhor professora de Bioestatística que eu poderia ter, os conhecimentos que obti com ela, sem dúvida fizeram toda a diferença no planejamento e execução desse trabalho. O Prof Dr **Paulo Silva Belmonte-de-Abreu** por ter aceitado me orientar nesse trabalho, mas com quem eu já trabalho desde a iniciação científica, uma parceria que tem rendido bons frutos ao longo desses quase 7 anos. À prof Dra **Maria Inês Lobato** e a prof Dra **Clarissa Gama**, por toda a sua receptividade comigo no PRODESQ, pra mim é uma honra poder trabalhar com profissionais tão competentes. À todos os pacientes, que gentilmente aceitaram o convite para participar desta pesquisa. É por eles e para eles que fazemos pesquisa. À minha colega de mestrado **Amélia Teixeira**, pela parceria, apoio e principalmente por dividir as angústias do mestrado comigo. Gostaria também de agradecer aos residentes e ex residentes do PRODESQ que contribuíram muito para a minha formação e conhecimentos clínicos sobre psiquiatria durante as consultas, em especial à **Cintya Ogliari**, que tive o prazer de conhecer e se tornou um ombro amigo, sempre me ouvindo nas horas difíceis. À **Ana Paula Anzolin**, que de um inesperado contato, acabou não sendo apenas uma grande parceira em publicações mas uma grande amiga. À **Roberta Moschetta**, por toda sua dedicação e eficiência, provavelmente foi a IC mais eficiente que poderia ter. E falando em eficiência, não teria como esquecer da **Claudia Grabisnki**, sempre muito ágil em resolver meus problemas junto à secretaria do PPG. Mas não são apenas de contatos profissionais que a vida é feita, então gostaria de agradecer à minha família, meus avós **Edemar Schaly** e **Ignês Schaly**, meu irmão **Gabriel Henrique Cordova** e aos meus pais **Ana Lucia Schaly** e **Renato da Silva Cordova** pela educação e bom exemplo que sempre me deram e que sem dúvida foram meus maiores patrocinadores durante toda essa empreitada. Ao meu amigo de infância **Taivan Scussel**, por sua presença, tanto nos momentos bons, quanto nos ruins. À **Raquel Roldão**, uma grande amiga, que me socorreu nas minhas horas mais difíceis. Ao meu filho do coração, o **Benjamim**, que me ensinou a ser pai não tem nada ver com consanguinidade e que foi provavelmente uma das melhores coisas que já aconteceu na minha vida. Ao **Paulo Roberto**, amigo do IAPI para a vida e companhia nas noites na Cidade Baixa. À **Liara Lütkemeyer**. À minha namorada **Paola Carneiro**, por toda sua compreensão e que apesar do pouco tempo, fez toda diferença nessa reta final, sempre me apoiando e tornando meus dias mais divertidos. À **Marcia Cristina**, por todo seu carinho e preocupação comigo, foi praticamente uma segunda mãe, durante a fase mais estressante e turbulenta da minha vida. Por fim, ao **Eterno**, de quem tudo provem e para onde tudo retorna retorna.

RESUMO

Pacientes esquizofrênicos possuem marcadores elevados de inflamação, sabe-se também que a inflamação piora o curso da doença e induz aumento de níveis séricos de clozapina. Entretanto nenhum estudo avaliou a mudança nos marcadores inflamatórios em função da dose diária de clozapina na esquizofrenia. Esse trabalho mediu a correlação entre inflamação e gravidade de sintomas em pacientes com diagnóstico de Esquizofrenia em pacientes usuários e não usuários de clozapina. Também foi avaliada a correção entre os marcadores inflamatórios e a dose diária de clozapina nos pacientes que usam esse medicamento. Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Esquizofrenia (PRODESQ) e do Centro de Atendimento Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Associação Gaúcha dos Familiares de Pacientes com Esquizofrenia (AGAFAPE) as medidas de sangue no Laboratório do mesmo Hospital, e as avaliações clínicas por Pesquisadores do Estudo. Foram incluídos 104 pacientes, sendo 90 em uso de clozapina em dose estável e 14 que não utilizam clozapina. Foram determinados os marcadores sistêmicos de inflamação (Razão Neutrófilo-linfócito (RNL), Índice Inflamatório Sistêmico (IIS) e gravidade de psicopatologia pela escala breve de avaliação psiquiátrica ancorada (BPRS-a), essas variáveis foram comparadas entre os pacientes usuários de não usuários de clozapina. Foi utilizado o teste de diferença de médias/mediana de acordo com a distribuição dos dados, com o fator em estudo (IIS); o desfecho clínico: gravidade de sintomatologia (BPRS), e como fator de ajuste a dose diária de clozapina. Foi feito estudo multivariado com ajuste para sexo, etnia, nível estimado de dose necessária, tabagismo, estresse ambiental (medida de estresse), e uso concomitante de drogas que afetam os níveis de clozapina. Os pacientes usuários de clozapina exibiram uma maior contagem leucocitária (média \pm DP: 5.03 ± 2.07) em comparação com pacientes que não usam clozapina (média \pm DP: 3.48 ± 1.27 ; $p = 0.031$). Após controlado para comorbidades, outros parâmetros também se mostraram (IIS, RNL) significativamente maiores em pacientes que usam clozapina. Esse resultado corrobora com outros estudos que mostram um efeito inflamatório da clozapina.

Palavras-chaves: marcadores inflamatórios; razões leucocitárias; clozapina; antipsicóticos de segunda geração.

ABSTRACT

Inflammatory markers are greater in patients with schizophrenia, it is also known that inflammation worsens the course of disease and induces high clozapine serum levels. However, no study evaluated the change in inflammatory markers in function of clozapine daily dose depending on clozapine daily dose in schizophrenia. In this work, we evaluate the correlation between inflammation and severity symptoms in patients with schizophrenia diagnosis that take and do not take clozapine. We also evaluate the correlation between clozapine daily dose and inflammatory markers to patients that take this drug. The patients were recruited from Schizophrenia Ambulatory and Psychosocial Care Center of *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA) and from an association of relatives of patients with schizophrenia (AGAFAPE). The blood exam results, and another important clinical exam were assessed in patients record in institutional platform or patients were asked to show their exam in the case of outpatients (AGAFAPE). We included 104 patients, 90 clozapine users and 14 non-clozapine users. We calculate the systemic inflammatory markers (neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), inflammatory systemic index (IIS) and the psychopathology severity by the Brief Psychiatric Rating Scaled anchored BPRS-a. These variables were compared between clozapine users and non-clozapine users. It was used mean/median test according to data distributing, with study factor (ISS, NLR), the clinical outcome: severity of symptomatology (BPRS score), and clozapine daily dose as adjustment factor. Clozapine users exhibited a significantly higher neutrophil count (mean \pm SD: 5.03 ± 2.07) compared to non-clozapine users (mean \pm SD: 3.48 ± 1.27 ; $p = 0.031$). After controlling for comorbidity, other parameters also showed significant differences. These findings are consistent with previous studies that have demonstrated an inflammatory response following the administration of clozapine.

Keywords: inflammatory markers; leukocyte ratio; schizophrenia; clozapine; second generation antipsychotics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química e propriedades físicas e químicas da clozapina.....	24
Figura 2 - Pacientes incluídos no estudo	33
Figura 3 - Escore total BPRS conforme uso ou não de outros antipsicóticos	38
Figura 4 - Escore total BPRS conforme uso ou não de Clonazepan	38
Figura 5 - Razão Plaquetas-Linfócitos (RPL) conforme uso ou não de Amitriptilina.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da amostra	34
Tabela 2 - Avaliação da BPRS	35
Tabela 3 - Avaliação dos marcadores inflamatórios e BPRS conforme uso ou não clozapina	36
Tabela 4 - Avaliação do índice imuno-inflamatório sistêmico em pacientes conforme uso ou não clozapina por ausência de comorbidade	36
Tabela 5 - Associação dos marcadores inflamatórios e BPRS com a dose diária de clozapina	37
Tabela 6 - Associação entre os marcadores de inflamação e BPRS pelo coeficiente de correlação de Spearman.....	37

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

GABA	<i>Gama aminobuthiric acid</i> (cido gama amino butírico)
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (escala breve de avaliao psiquiátrica)
CYP	p-450-Citocromo p-450
SNC	Sistema nervoso central
Vd	Volume de distribuio
t _{1/2}	Tempo de meia vida
C min	Concentrao mínima
N	Neutrófilo
L	Linfócito
P	Plaqueta
PCR	Proteína C reativa
VSG	Velocidade de sedimentao globular
RNL	Rao neutrófilo-linfócito
RML	Rao monócito-linfócito
RPL	Rao plaqueta-linfócito
IIS	ndice imuno-inflamatório sistêmico
TB	Transtorno Bipolar
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 A ESQUIZOFRENIA	16
2.1.1 Curso clínico	17
2.1.2 Diagnóstico	18
2.1.3 Inflamação e esquizofrenia	20
2.1.3.1 Razões leucocitárias	21
2.1.4 Tratamentos farmacológicos em esquizofrenia	22
2.2 Brief Psychiatri Rating Scale (BPRS)	23
2.3 CLOZAPINA	23
2.3.1 Perfil Farmacocinético e Dosagem Sérica de Clozapina	24
2.3.2 Cálculo da dose ideal	25
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVO GERAL	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5 MATERIAIS E MÉTODOS	29
5.1 DELINEAMENTO	29
5.2 LOCAL DE DESENVOLVIMENTO	29
5.3 PARÂMETROS E CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	29
5.4 ASPECTOS ÉTICOS	29
5.5 AMOSTRA	30
5.6 PROTOCOLO	31
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
6 RESULTADOS	33
6.1 CLOZAPINA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS	35
6.2 BPRS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS	37
6.3 BPRS E OUTROS MEDICAMENTOS	38
6.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E OUTROS MEDICAMENTOS	39
7 DISCUSSÃO	40

7.1 ASPECTOS PSICOSSOCIAIS	41
7.2 ESQUIZOFRENIA E TABAGISMO	42
7.3 ESQUIZOFRENIA E COMORBIDADES	43
7.4 CLOZAPINA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	44
7.5 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E OUTROS MEDICAMENTOS	46
7.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E GRAVIDADE DOS SINTOMAS	47
8 CONCLUSÃO.....	49
REFERENCIAS	50
ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido	57
ANEXO B – Termo de compromisso para utilização de dados	59
ANEXO C - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS Ancorada com sugestão de perguntas.....	60
ANEXO D.....	74
ANEXO E - Artigo.....	Error! Bookmark not defined.

APRESENTAÇÃO

Esse trabalho foi elaborado seguindo as normas do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento. O trabalho foi dividido em 9 seções da seguinte forma:

1 INTRODUÇÃO

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3 JUSTIFICATIVA

4 OBJETIVOS

5 MATERIAIS E MÉTODOS

6 RESULTADOS

7 DISCUSSÃO

8 CONCLUSÃO

9REFERÊNCIAS

ANEXOS

Esse trabalho foi editado no formato de monografia, em língua portuguesa, de modo a facilitar a leitura. Os artigos originados a partir deste, bem como outros documentos e instrumentos utilizados na execução do projeto encontram-se na seção **ANEXOS**.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que atinge cerca de 23 milhões de pessoas no mundo todo, afeta ambos os sexos, costuma ocorrer no fim da adolescência e início da vida adulta (1–3). Seus sintomas podem ser classificados em sintomas positivos (delírios, alucinações auditivas) e negativos (afeto embotado, déficit de auto cuidado, anedonia e prejuízos cognitivos) (4). Suas causas e fisiopatologia ainda não são completamente esclarecidas. Existem estudos associando a esquizofrenia à uma série de fatores e causas prováveis: herdabilidade genética (5), desregulação epigenética (6) e alterações no neurodesenvolvimento como fatores etiológicos da esquizofrenia. Estudos mais recentes tem ainda relacionado esquizofrenia a certos tipos de dieta tipo de dieta e sugerindo mudanças alimentares como uma abordagem terapêutica (7).

Devido a essa série de fatores e diferença de curso da doença entre os pacientes, dificilmente pode-se apontar uma causa única e decisiva para a esquizofrenia. Esse transtorno apresenta um perfil multifatorial complexo, envolvendo fatores ambientais, genéticos e psicossociais (2,8,9). O início da doença é frequentemente precedido por uma fase de sintomas sub-clínicos (fase prodrômica) associado ao aumento da síntese de dopamina. Essa relação não é observada em pacientes que não desenvolveram doenças mentais (9). A teoria mais clássica sobre a fisiopatologia da esquizofrenia é a hipótese dopaminérgica (9,10). Essa hipótese tem sua sustentação pelo fato que todos os medicamentos utilizados no tratamento da esquizofrenia possuem alguma ação na inibição de receptores dopaminérgicos (11,12). Por outro lado, agonistas dopaminérgicos como anfetaminas mostram uma capacidade de precipitar sintomas psicóticos (11).

A fisiopatologia da esquizofrenia, segundo essa hipótese, estaria relacionada com uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal (sintomas negativos) e uma hiperfunção secundária no córtex estriado (sintomas positivos) (13). Essa teoria apresenta algumas inconsistências, pois há um espaço de 2 a 4 semanas entre o pico de bloqueio de receptores D₂ pelo medicamento e a resposta clínica. O que significa que a eficácia dos antipsicóticos possa estar mais relacionada com outros mecanismos neuroquímicos (resultantes de uma adaptação ao bloqueio dos receptores D₂) do que com o bloqueio da transmissão dopaminérgica propriamente dito. A dopamina tem uma interação com o glutamato e o ácido gama amino butírico (GABA) que modula a ativação e inibição cortical. Desse modo, esses transmissores têm sido apontados como possíveis alvos terapêuticos (14). Cerca de um terço dos pacientes

apresentam baixa ou nenhuma melhora com o uso de antipsicóticos, o que motiva a busca por novos alvos terapêuticos (15).

Cada vez mais, alterações metabólicas tem sido atribuídas, tanto à esquizofrenia quanto à resposta terapêuticas dos pacientes ao tratamento. Isso é verdade principalmente se tratatando de antipsicóticos de segunda geração, como a clozapina. A clozapina tem um conhecido potencial para causar neutropenia e agranulocitose. Esse efeito dos antipsicóticos sobre células do sistema imune, levanta a hipótese de que marcadores inflamatórios possam ter uma correlação com a resposta clínica e o estadiamento da doença.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é talvez o transtorno mental mais estereotipado e a mais tempo estudado. O *Diagnostical Statistical Manual of Mental Disorders 5* (DSM-5-TR) da *American Psychiatric Association* (APA) aborda esse transtorno em seu capítulo “Espectro da Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos”, juntamente à outras condições psiquiátricas como: transtorno esquizofreniforme, transtorno psicótico breve, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno de personalidade esquizotípica e catatonia. Havendo ainda os transtornos psicóticos induzidos por substâncias (16).

Como o diagnóstico de outros transtornos, a esquizofrenia passou por diferentes critérios de diagnósticos e hipóteses psicopatológicas. Hoje em dia o próprio nome “esquizofrenia” (do grego *schizo* = divisão, cisão; *phrenos* = mente) pode ser controverso, por esse transtorno não se tratar exatamente de “mente dividida”.

O conceito de esquizofrenia tem sua origem em um conceito anterior, o de *dementia praecox* (demência precoce) formulado por Emil Kraepelin. Esse conceito surgiu da observação de que pacientes jovens, após um período psicótico, sofriam um enfraquecimento psíquico, mas não necessariamente desenvolviam demência. Ou seja, apesar do nome dado por Kraepelin, observava-se uma evolução favorável em mais de um quarto dos casos (17,18).

Kraepelin classificou a demência precoce como processos degenerativos na 5ª edição de seu tratado e, posteriormente, como um processo metabólico. Contudo, a distinção entre demência precoce e insanidade maníaco-depressiva manteve-se ao longo de todas as suas publicações, sendo conhecida como “dicotomia kraepeliniana”. Esse autor foi um grande marco na psiquiatria, pois defendia que, como nas demais áreas da medicina, nenhum conjunto de sintomas era suficiente para realização do diagnóstico psiquiátrico e que o curso e o desfecho da doença eram os norteadores para tal fim (18).

Contudo, o conceito de esquizofrenia foi dado pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler e coexistiu por certo tempo com o conceito de demência precoce proposto por Kraepelin. Bleuler não apresentou exatamente um conceito oposto ao de Kraepelin, mas um aperfeiçoamento do conceito e na valorização de alguns sintomas que se tornaram parte fundamental no diagnóstico (19).

Kurt Schneider foi outro psiquiatra que teve uma importante função no estabelecimento

das bases diagnósticas da esquizofrenia. Ele identificou o que chamou de Sintomas de Primeira Ordem, que são sintomas que poderiam ser considerados característicos da esquizofrenia. Esses sintomas são: percepções delirantes, alucinações auditivas características, eco do pensamento, difusão do pensamento, roubo do pensamento e vivência de influência na esfera corporal ou ideativa. Apesar de se perceber a presença desses sintomas em outros transtornos, como o de humor, são considerados o cerne dos transtornos esquizofrênicos (20).

2.1.1 Curso clínico

A esquizofrenia costuma se desenvolver no fim da adolescência e início da vida adulta e permanece durante toda a vida. Apesar de não ser muito comum, a esquizofrenia também pode ocorrer na infância e no fim da vida adulta, após os 40 anos e em alguns casos, depois dos 60 anos. A esquizofrenia apresenta cursos bem distintos nos diferentes casos, sendo cogitada como subtipos de esquizofrenia, tamanha a diferença do curso da doença (21).

A esquizofrenia infantil parece ser mais bem explicada como um transtorno do neurodesenvolvimento. É uma rara e severa forma dessa doença e está associada aos piores prognósticos. Acredita-se que esses casos são os que estão relacionados à uma maior herdabilidade. Há evidências de maiores anormalidades nas estruturas cerebrais, incluindo córtex, hipocampo e cerebelo. Pacientes com esquizofrenia iniciada na infância apresentam maiores prejuízos em medidas de quociente de inteligência (QI), memória e habilidades psicomotoras, comparados com aqueles que tiveram início da doença durante a adolescência. Mesmo quando iniciada durante a adolescência, pacientes que desenvolvem a esquizofrenia geralmente apresentam um quadro pré-sintomático (prodrômico). Esse quadro pode incluir traços de personalidade esquizoide, um maior retraimento afetivo e pouca interação social, quando comparados com outras crianças da mesma idade. Esses sintomas vão se acentuando até o desencadeamento do primeiro episódio psicótico (10).

O aparecimento da esquizofrenia pode ocorrer também no fim da vida adulta, após os 40 anos (início tardio) e na velhice, após os 65 anos (início muito tardio). A psicose na velhice é geralmente secundária, sendo causada por demências, porém, psicoses primárias representam cerca de 40% das psicoses na velhice. A esquizofrenia de início tardio, diferente da de início precoce, é mais comum em mulheres. Fatores genéticos também parecem estar menos envolvidos, quando comparada com a esquizofrenia de início precoce. Sintomas como delírios de referência relacionado à familiares e vizinhos tende a estar mais presentes, enquanto

sintomas negativos tende a estar menos presentes. A resposta ao tratamento medicamentoso tende a ser boa (22).

2.1.2 Diagnóstico

Como todos os transtornos psiquiátricos, o diagnóstico da esquizofrenia é clínico. De modo a se tentar padronizar o diagnóstico da esquizofrenia em diferentes países, foram criados sistemas de classificação e diagnósticos, como o Código Internacional de Doenças (CID) da Organização mundial da Saúde (OMS) e o *Diagnostical Statistical Mental Disorders* da *American Psychiatric Association* (APA) (16,23).

No CID-11, a esquizofrenia possui o código 6A20, e possui especificações para esquizofrenia, primeiro episódio (6A20.0), episódios múltiplos (6A20.1), outro episódio especificado de esquizofrenia (6A20.Y) e episódio sem especificação (6A20.Z). Para cada uma dessas categorias, há a classificação em esquizofrenia com sintomas presentes, remissão parcial e remissão completa. A CID-11 apresenta os seguintes critérios diagnósticos para a esquizofrenia:

Pelo menos dois dos seguintes sintomas devem estar presentes pelo período de um mês ou mais e pelo menos um dos sintomas deve estar entre o item a) e d):

- a) Delírios persistentes;
- b) Alucinações persistentes;
- c) Pensamento desorganizado;
- d) Experiência de influência, passividade ou controle;
- e) Sintomas negativos;
- f) Comportamento grosseiramente desorganizado que impede a atividade direcionada a um objetivo;
- g) Distúrbios psicomotores como catatonia ou agitação.

Esses sintomas não podem ser melhor explicados por outras condições médicas e por uso de substâncias (23).

No DSM-5-TR, a esquizofrenia (295.90) apresenta os seguintes critérios diagnósticos:

- A. Dois ou mais dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):

- 1. Delírios

2. Alucinações
 3. Discurso desorganizado
 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico
 5. Sintomas negativos
- B. Por um período significativo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início
- C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas que precisam satisfazer o critério A e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada.
- D. Transtornos esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque: 1) não ocorrem episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorrerem durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.
- E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância
- F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno de comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos da esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (16).

Olhando os dois principais manuais de critérios diagnósticos, podemos observar que ambos se baseiam em aspectos clínicos subjetivos. Exames e marcadores biológicos são úteis no máximo para descartar outras condições. Esse fato pode ser um obstáculo na área e muitas vezes põe em questionamento os diagnósticos psiquiátricos.

Desse modo, há um grande esforço no sentido de se descobrir marcadores biológicos e um sistema diagnóstico que se baseie em aspectos fisiológicos e neurocientíficos. Sendo o *Research Domain Criteria* (RDoC) e o *Hierarchical Taxonomy of Psychopathology* (HiTOP) grandes promessas nesse campo.

O RDoC e o HiTOP consistem nas duas maiores propostas de estruturas de diagnósticos

alternativas ao modelo tradicional usados pelo DSM e pelo CID. O RDoC é uma estrutura de pesquisa baseada na neurociência objetivando aprofundar a compreensão dos sistemas biocomportamentais transdiagnósticos que estão por trás da psicopatologia e por fim, formar um novo sistema de classificação. Já o HiTOP é um sistema de classificação dimensional, derivado das covariações observadas da psicopatologia e traços mal adaptativos o qual procura encontrar alvos de pesquisa e de tratamento que os sistemas de diagnósticos tradicionais (24).

2.1.3 Inflamação e esquizofrenia

A inflamação é um processo necessário de resposta imunológica do organismo frente a agentes estressores. As citocinas são responsáveis por coordenar essa resposta, podem ser classificadas em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. São responsáveis pela ativação imune na presença um agente estressor, bem como o cessar dessa ação quando não há mais a presença desse agente. Essa atividade, contudo, precisa ocorrer de maneira muito equilibrada, caso contrário, os danos causados pelo processo podem ser maiores do que o dano causado pelo agente estressor em si (25).

Os processos inflamatórios causam danos teciduais nos seus locais de ação e em algumas vezes a perda ou alteração da função celular, como é o caso das doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, diabetes, placas de ateroma e esclerose múltipla (26–28) .

Anteriormente, acreditava-se que o sistema nervoso central estaria relativamente protegido de processos inflamatórios periféricos devido à existência da barreira hematoencefálica. Contudo, isso não se demonstrou verdadeiro, uma vez que processos inflamatórios aumentam temporariamente a permeabilidade dessa barreira. Isso permite a passagem de citocinas que ativam ou inibem células como a micróglia, que são responsáveis pela imunidade no sistema nervoso. Processos inflamatórios periféricos são de maior importância sobretudo na fase aguda, uma vez que pode ocorrer a invasão do SNC por macrófagos e linfócitos, enquanto nos processos crônicos, há uma compartimentalização do processo inflamatório (29,30).

Um crescente número de estudos têm apontado um importante papel do sistema imunológico na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos (8,31–35). Muitas infecções e doenças autoimunes são apontadas como um risco aditivo para transtorno do espectro esquizofrênico (36,37). Isso estaria relacionado com a hipótese do neurodesenvolvimento. As infecções e/ou doença autoimunes podem impactar no desenvolvimento do cérebro fetal, o tornando vulnerável a doenças e mais tarde, a esquizofrenia (31,38,39).

O sistema imune funciona por meio de moléculas sinalizadoras chamadas citocinas. Essas moléculas são importantes para a comunicação de astrócitos e células da glia no cérebro. Nesse aspecto, o estudo das razões leucocitárias, originalmente usadas como marcadores nas doenças inflamatórias, têm sido progressivamente incluído no estudo da progressão de transtornos mentais e na avaliação de efeito sistêmico da resposta, como transtorno bipolar e esquizofrenia (38,39). Atualmente, esses marcadores têm sido estudados como preditores do estadiamento da esquizofrenia e marcadores de resposta terapêutica (40,41).

2.1.3.1 Razões leucocitárias

Os leucócitos compõe um grupo de células que são responsáveis pela resposta imunológica do organismo. A imunidade pode ser classificada como inata ou adquirida. A imunidade inata é aquela que temos desde que nascemos e a adquirida é induzida pelo contato aos patógenos. Células como neutrófilos e monócitos são componentes celulares da imunidade inata e apresentam uma ação não seletiva, os linfócitos representam células de imunidade adquirida e sua ação é específica para cada antígeno. Geralmente são estudados níveis absolutos e relativos de populações leucocitárias, mas recentemente tem sido agregado o uso de razões: neutrófilo/linfócito (N/L), monócito/linfócito (M/L), plaquetas/linfócitos (P/L), e o índice imuno inflamatório sistêmico (IIS), proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação globular (VSG). Estas razões têm sido apontadas como marcadores mais fiéis de processos inflamatórios por envolverem os dois tipos de imunidade (42).

HU *et al.* (43) desenvolveu um parâmetro mais sofisticado, o índice de imunidade inflamatória sistêmica (IIS), usando a fórmula plaquetas x neutrófilos/linfócitos para carcinoma hepatocelular.

Alguns estudos mostram a relação desses marcadores com condições psiquiátricas, como relação com ideação suicida em pacientes com depressão (44). Também existem estudos correlacionando esses marcadores com meta-análise para transtorno bipolar (33,34) e esquizofrenia (40,41,45).

2.1.4 Tratamentos farmacológicos em esquizofrenia

Até o momento, não há uma prevenção comprovada para a esquizofrenia. O diagnóstico da esquizofrenia, bem como os demais transtornos mentais é clínico. O tratamento se dá, principalmente, pelo uso de medicamentos antipsicóticos (15).

Esses medicamentos tradicionalmente são divididos em dois grupos: antipsicóticos típicos (primeira geração), como haloperidol e clorpromazina e atípicos (segunda geração), como olanzapina e risperidona (11). Mais recentemente têm sido adotada a classificação desses medicamentos em dois grandes grupos: os neurolépticos em geral e clozapina, uma vez que a grande diferença prática reside nestas duas diferenças. As questões relativas a data de síntese (primeira geração) e a questão de tipicidade-atipicidade quanto a efeitos extrapiramidais – não explicam as diferenças de ação dos fármacos, uma vez que outros fármacos, igualmente classificados como atípicos, não apresentam a mesma eficácia da clozapina (46).

Os antipsicóticos agem basicamente como antagonistas de receptores dopaminérgicos D₂, enquanto alguns outros, antigamente chamados atípicos, têm um perfil de atuação mais complexo e efeitos usualmente superiores sobre sintomas negativos (12).

Apesar de não curativos, esses fármacos evitam hospitalizações ou reduzem seu tempo, propiciam uma eliminação ou atenuação dos sintomas, melhorando a qualidade de vida do paciente e dos familiares (47). Os protocolos de tratamento em esquizofrenia geralmente recomendam monoterapia com antipsicótico atípico. Isso ocorre devido a melhor tolerabilidade frente aos típicos, que são usados em combinação, quando há sintomas positivos refratários, apesar de não haver um consenso quanto ao aumento da eficácia (11).

Os antipsicóticos com maior perfil de “atipicidade” apresentam algumas vantagens frente aos demais, porém, também apresentam potenciais complicações relacionadas ao seu uso, pois apesar de causarem menos reações extrapiramidais, acatisia, discinesia, estão relacionados com aumento de risco de anormalidades cardiológicas e metabólicas, incluindo ganho de peso, dislipidemia e desregulação da glicemia (11).

A clozapina é um antipsicótico com ação diferente dos outros antipsicóticos, que possuem eficácia semelhante em doses equivalentes. Possui uma eficácia superior quando comparada com os demais antipsicóticos (46). Está associada a menores taxas de suicídio e mortalidade por outras causas, comparado com os outros antipsicóticos (48) e é indicada para pacientes refratários (melhora no mínimo de 30% na escala BPRS com 2 antipsicóticos diferentes) (49).

Apesar disso, há pacientes que não toleram bem a clozapina, devido a complicações hematológicas como plaquetopenia, leucopenia, agranulocitose (50) e efeitos cardíacos (51). Um estudo tentou prever a predisposição ao desenvolvimento de agranulocitose em pacientes usuários de clozapina com base na detecção de uma variação do gene HLA-DBQ1, apesar da alta especificidade, o teste demonstrou uma baixa sensibilidade (52). Também há pacientes que não apresentam uma remissão dos sintomas ou apenas uma pequena remissão, sendo chamados de ultra-refratários (53). Para os pacientes ultra-refratários, não há um protocolo clínico bem estabelecido.

2.2 BRIEF PSYCHIATRI RATING SCALE (BPRS)

Muitas entrevistas diagnósticas e escalas existem para a esquizofrenia. Algumas são úteis para o diagnóstico da doença, embora a maioria tenha seu uso principalmente na pesquisa.

Muitas escalas medem os desfechos de várias intervenções e não a presença de um diagnóstico em si. As escalas focam em medir os sintomas clínicos associados aos transtornos. Nesse contexto, podem ser citadas a *Positive and Negative Symptoms Scale* (PANSS) e a *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS). Ambas escalas incluem itens como conteúdos de pensamento incomum, afeto embotado, tensão e pensamentos de grandiosidade (54).

A BPRS é uma escala de avaliação psiquiátrica geral composta de 18 itens que podem ser pontuados de 0 (não relatado) à 6 (muito grave), conseqüentemente, seu escore total varia de 0 a 108. É tida como uma importante precursora da PANSS (54,55). Nas palavras dos autores “A escala foi desenvolvida para fornecer uma técnica para avaliação rápida particularmente adequada para a avaliação de mudanças no paciente (55)”.

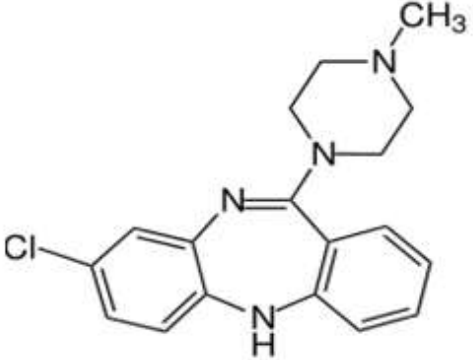
Nessa escala foram considerados 16 construtos de sintomas, os quais resultaram de análises de conjuntos maiores de itens, principalmente *Lorr's Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients* (MSRPP) (1953) e *Impatient Multidimensional Psychiatric Scale* (IMPS) (1960).

2.3 CLOZAPINA

A clozapina (3-cloro-6-(4-metilpiperazina-1-il) -11H-benzo[b] [1,4] benzodiazepina) (fig.1) é uma molécula composta por dois anéis aromáticos, um íon Cl⁻, um anel com uma amina cíclica secundária e uma imina e um terceiro anel com duas aminas

terciárias e uma metila. Algumas de suas principais propriedades químicas estão apresentadas na tabela 1 (56).

Figura 1 - Estrutura química e propriedades físicas e químicas da clozapina

	Propriedade	Valor
	Peso Molecular (g/mol)	326,8
LogP	3,23	
Nº Ligações doadoras de H	1	
Nº Ligaçõesceptoras de H	3	
Superfície de área polar	30.9 Å ²	
pKa	7,63	
Ponto de fusão	183-184 °C	
Solubilidade em água (11,8 mg/L)	11,8 mg/L	

Fonte: PubChem, 2023.

2.3.1 Perfil Farmacocinético e Dosagem Sérica de Clozapina

O fármaco deve chegar ao seu lugar de ação para que possa desempenhar sua função. No caso dos fármacos psicotrópicos, devem ser capazes de atravessarem a barreira hemato encefálica. Para isso, contam com transportadores, que desempenham um papel fundamental na distribuição do fármaco. Entre eles, podemos citar a glicoproteína-P. Essa proteína é altamente expressa na barreira hemato encefálica e no intestino delgado, tendo então, uma importante função no controle do transporte de fármacos entre os diversos compartimentos (57).

A atividade farmacológica dos psicotrópicos depende da sua biodisponibilidade no sítio de ação no cérebro. O transporte do fármaco do sangue para o líquor e vice-versa ocorre através da barreira hemato encefálica, feito pela troca entre o líquor e o líquido intersticial do cérebro. Um estudo mostra uma boa correlação entre as concentrações do fármaco no líquido intersticial e no líquor para fármacos com alta permeabilidade (58).

Isso determina o quão rápido o fármaco será absorvido/eliminado e desempenhará seu efeito clínico desejado. Pela concentração do fármaco no sangue, consegue-se estimar a porcentagem de ocupação dos receptores D₂, que é o principal mecanismo de ação de antipsicóticos. Uma ocupação de receptores ideal está em torno de 70 a 80%, enquanto uma porcentagem maior que essa está associada a sintomas extrapiramidais (59).

Em geral, os fármacos psicotrópicos compartilham características em comum, como:

- a) Boa absorção no trato gastrointestinal, com concentrações máximas dentro de 1-6h;
- b) Alta variabilidade de biodisponibilidade, podendo ir de 5 a 100%;
- c) Rápida distribuição do compartimento sanguíneo para o SNC;
- d) Grande volume de distribuição (Vd) (10-50 L/Kg);
- e) Baixa concentração de vale, no *steady state* (cerca de 0,1 a 500mg/mL);
- f) Eliminação predominantemente hepática;
- g) Longo $T_{1/2}$ (12-36h);
- h) Farmacocinética linear em doses terapêuticas;
- i) Citocromo p450 (CYP p-450) e UDP-glicuronosiltransferase (UGT) como principais sistemas enzimáticos de metabolização (59).

Alguns fatores como sexo, idade, etnia e complicações relacionadas aos pacientes (insuficiência renal/hepática, estado jejum/alimentado) podem alterar essas características. Também há questões relacionadas ao próprio fármaco. Muitos dos fármacos psiquiátricos, consistem em misturas racêmicas, que sofrem alteração de um fabricante para o outro. A proporção com a qual os enantiômeros se apresentam, podem modificar notavelmente esses parâmetros farmacocinéticos (60).

Por todos esses motivos, muitas vezes é necessário realizar um monitoramento farmacoterapêutico. Nesse monitoramento, a concentração no vale do *steady state* (C_{min}) (terapia com dose constante de pelo menos 4 a 6 $t_{1/2}$) tem sido usada para padronizar procedimentos com a maioria dos fármacos. Esse monitoramento se torna mais complicado, quando o esquema de doses usado não é frequente, como por exemplo, doses maiores durante a noite do que ao dia, para obter maior sedação a noite em pacientes (59).

2.3.2 Cálculo da dose ideal

O índice terapêutico consiste numa faixa de dose na qual um fármaco deve estar para produzir uma resposta clínica e não ser tóxico. Não há métodos bem definidos para estimar o índice terapêutico, uma vez que as vezes existe resposta clínica mesmo em ausência de fármacos (placebo) e resistência ao tratamento (61,62). Não há um consenso sobre o índice terapêutico da clozapina, que é referido como de 300 a até 900mg/dia por alguns autores (63).

A concentração sérica terapêutica da clozapina está entre 350-600ng/ml, o $t_{1/2}$ é de 12-16h, a biodisponibilidade oral é de 50%, o clearance aparente total (CL/F) é de 637 ± 367 ml/min, a sua razão dose/concentração mínima é 0,43 e a máxima é de 1,59. O clearance (CL) sofre um

aumento em fumantes, devido à indução da CYP 1A2 e é diminuído em processos inflamatórios. O CL também é influenciado pela etnia, sendo duas vezes maior em asiáticos do que em europeus (59). Com esses fatores, pode-se constatar que muitas vezes é difícil para o clínico estimar uma dose de clozapina ideal para o paciente.

Um estudo de uso racional da clozapina baseado em reações adversas, farmacocinética e farmacofisiológica sugere que essas questões são muitas vezes ignoradas (64). Outro fator muito ignorado é a baixa taxa de adesão. Um estudo mostra que cerca de 64% dos pacientes não aderem ao tratamento (65).

Um estudo de decisão médica baseado em evidências aponta 3 questões a serem consideradas: 1-o risco de base de um mal desfecho de uma doença não tratada, 2-falta de resposta ao tratamento e 3-vulnerabilidade a reações adversas (66).

3 JUSTIFICATIVA

A psiquiatria atual se apoia amplamente em critérios diagnósticos que possuem uma natureza subjetiva. Neste contexto, a identificação de marcadores biológicos, ainda que indiretos, teria um papel crucial, proporcionando mais acurácia e credibilidade aos diagnósticos. Esses marcadores poderiam ser úteis não apenas para rastrear alterações metabólicas resultantes de transtornos psiquiátricos, mas também para avaliar a resposta dos pacientes e sua tolerância a medicamentos específicos, como a clozapina.

A clozapina é comumente utilizada como uma solução terapêutica de última instância no tratamento da esquizofrenia. No entanto, seu uso pode levar a sérias reações adversas. Ainda existe uma lacuna de conhecimento sobre como a clozapina é metabolizada em indivíduos sul-americanos e como essa metabolização está relacionada com alterações leucocitárias. Assim, é de extrema importância a condução de estudos nessa área.

Tais pesquisas poderiam preencher essa lacuna de conhecimento e proporcionar informações vitais para melhorar a segurança no uso da clozapina. Isso permitiria um tratamento mais eficaz e seguro para os pacientes, otimizando a administração do medicamento e minimizando potenciais riscos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a correlação de marcadores inflamatórios, dose diária de clozapina e gravidade da psicopatologia em esquizofrenia.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a associação de razões leucocitárias neutrófilo/linfócito (RNL) e monócito/linfócito (RML), plaqueta/ linfócito (RPL) e índice imunoinflamatório sistêmico com gravidade de psicopatologia em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária (2 antipsicóticos em tempo e dose adequada e resposta inferior a 30% em BPRS);
- b) Determinar diferenças entre os perfis de razões leucocitárias de acordo com a gravidade e progressão da doença;
- c) Verificar se a dose diária do fármaco confunde a associação entre inflamação e psicopatologia;
- d) Avaliar a ação da clozapina nos marcadores inflamatórios usados.

5.2 LOCAL DE DESENVOLVIMENTO

A pesquisa aos prontuários foi realizada nas dependências do HCPA em computadores próprios para isso.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Foi conduzido um estudo transversal com um grupo controle (pacientes não usuários de clozapina) e um grupo teste (pacientes usuários de clozapina).

5.3 PARÂMETROS E CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Foi calculado o tamanho de amostra para testar se o coeficiente de correlação linear de Pearson entre contagem de neutrófilos e escore PANSS é diferente de 0 por meio da ferramenta PSS Health versão on-line (67). Considerando nível de significância de 5%, poder de 95% e correlação esperada de 0.223 conforme (68), chegou-se ao tamanho de amostra total de 255 sujeitos. Por se tratar de um estudo transversal, não há perdas no seguimento.

Apesar de as variáveis analisadas (contagem de leucócitos e escore PANSS) não serem exatamente as mesmas deste projeto (IIS e BPRS), as escalas (BPRS e PANSS) apresentam uma forte correlação entre si ($P=0,96$) (69). Acredita-se haver uma forte correlação entre os outros dois parâmetros também (IIS e contagem leucocitária) uma vez que ambos consistem em contagem leucocitária, sendo o IIS apenas um método mais sofisticado.

Até o momento, não foram encontrados estudos que correlacionem o uso de clozapina com a alteração do IIS e contagem leucocitária. Desse modo, estimamos um n de 30 pacientes para o grupo controle com base no que foi utilizado por Hefner *et al.* (70).

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes os quais tiveram critérios de inclusão, foram contatados pelo pesquisador por telefone e convidados a participar da pesquisa. Aos pacientes que aceitaram, foi solicitado que comparecessem com meia hora de antecedência ao horário da consulta. Nessa

oportunidade, foi dado maiores esclarecimentos sobre a pesquisa e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foi feita a assepsia com álcool 70% seguido da coleta de sangue com um kit de coleta à vácuo da marca Vacuteiner® em tubos com hepa, com agulhas 21G. Após isso, foi feita a aplicação da escala BPRS por um membro da equipe devidamente treinado para a aplicação. Nas coletas externas (AGAFAPE) o procedimento ocorreu como já explicado anteriormente. As coletas foram feitas no próprio local por um membro da equipe qualificado para coleta de sangue e aplicação da escala BPRS, observadas todos os procedimentos de higiene necessários. O Termo de Compromisso Para Utilização de Dados (TCUD) também será assinado por todos os pesquisadores envolvidos no projeto.

Todos os dados foram usados em banco no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) de forma virtual e estão armazenados em um drive institucional. Somente pesquisadores da equipe terão acesso aos dados. As amostras de sangue foram centrifugadas por 10 min a 5.000 RPM, o plasma foi aliqotado em dois microtubos tipo eppendorf®, identificados e armazenados em um freezer -80 °C para posterior análise..

5.5 AMOSTRA

Os pacientes foram recrutados do Programa de Esquizofrenia (PRODESQ) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) do CAPS HCPA e da Associação Gaúcha dos Familiares de Pacientes com Esquizofrenia (AGAFAPE) com os seguintes critérios.

Critérios de inclusão:

- a) Concordar em participar da pesquisa e assinar o TCLE;
- b) Ter diagnóstico de esquizofrenia;
- c) Ter entre 18 e 70 anos.

Para o grupo teste, além dos critérios acima, é necessário estar utilizando clozapina em dose estável por pelo menos 15 dias.

Critérios de exclusão:

- a) Pacientes com doenças autoimunes;
- b) Pacientes com processos inflamatórios crônicos;
- c) Pacientes com retardo mental grave.

5.6 PROTOCOLO

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo controle (não utilizam clozapina) e grupo teste (utilizam clozapina).

Para os pacientes originários do HCPA (PRODESQ E CAPS), foram acessados os prontuários no sistema AGHuse, sendo recrutados os pacientes que se enquadrem nos critérios de inclusão. Foi feito um contato prévio com os possíveis participantes por telefone. Nessa oportunidade foi feita uma apresentação sucinta do projeto e questionado sobre o interesse em participar da pesquisa. Quando de acordo, foi confirmado o dia e horário da próxima consulta, sendo orientado aos pacientes chegarem com uma hora de antecedência. No dia da consulta, os pesquisadores encontraram os pacientes, deram maiores esclarecimentos acerca da pesquisa e forneceram o TCLE para os participantes assinarem. Nas coletas da AGAFAPE, foi feito contato com a diretoria da instituição e então foram feitas as visitas. Nesse momento, os pesquisadores apresentaram o projeto, bem como seus objetivos e foi explicado qual a participação dos pacientes no projeto. Foram então fornecidos os TCLE aos pacientes interessados em participar e solicitado um telefone para contato. Os pacientes então levaram os TCLE para casa, conversam com seus familiares e decidiram sobre a participação ou não na pesquisa. Os pesquisadores durante esse período também disponibilizaram formas de contato se mantendo a disposição dos pacientes para prestar maiores esclarecimentos e sanar dúvidas através de telefone ou e-mail.

Após esclarecimentos a assinatura do TCLE, foi dado prosseguimento ao protocolo de pesquisa. Nesse momento foram feitos alguns questionamentos sobre dados que estivessem faltando no prontuário (hipertensão, diabetes, tempo de doença, tempo de tratamento com clozapina, uso de drogas, internação e tentativa de suicídio). Após isso foi aplicado a escala BPRS. Após esses procedimentos, os pacientes foram liberados.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 27.0. As variáveis quantitativas (idade, IMC, quociente de inteligência, tempo de diagnóstico da esquizofrenia, tempo de uso dos medicamentos, número de internações, índice inflamatório sistêmico (IIS) e razões leucocitárias (RNL, RML, RLP) foram descritas através da média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As

variáveis categóricas (tipo de medicação, uso de drogas, escala BPRS, uso antibiótico ou corticoide) foram descritas por frequências absolutas e porcentagens.

O Teste t-student foi utilizado para comparar médias entre os grupos com e sem uso de medicações (clozapina, outros antipsicóticos, etc.). Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi aplicado. Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram aplicados para avaliar as correlações entre os marcadores de inflamação, a BPRS e a dose de clozapina. Foi utilizada o coeficiente de Spearman para avaliar a correlação entre as variáveis BPRS e cada um dos marcadores inflamatório para estimar o possível viés de confusão entre dose diária de clozapina e escore BPRS.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$), sendo consideradas as seguintes hipóteses:

- a) Hipótese nula (H_0): Não há correlação entre mudança no escore da BPRS e razões leucocitárias;
- b) Hipótese alternativa (H_1): Há correlação entre mudança no escore da BPRS e razões leucocitárias.

Para a análise de variância entre os grupos controle (não usuários de clozapina) e teste (usuários de clozapina) as hipóteses serão as seguintes:

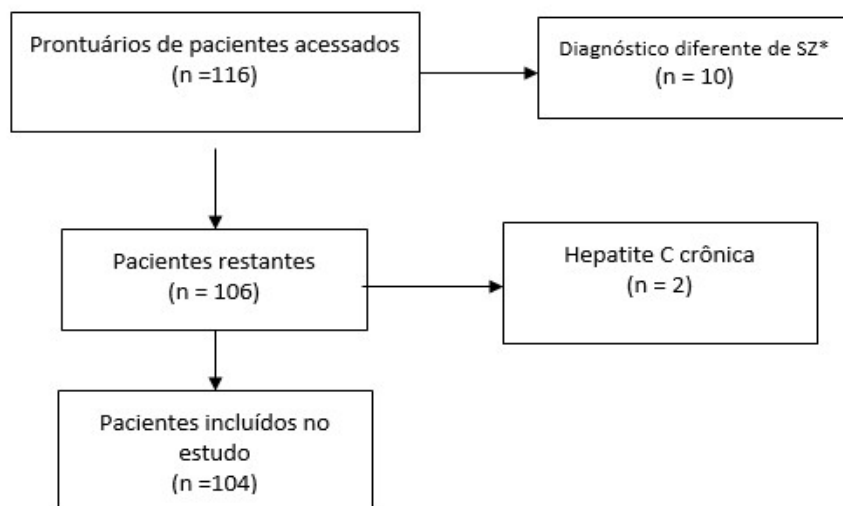
- a) Hipótese nula (H_0): Não há diferença nas razões leucocitárias entre pacientes que usam e que não usam clozapina;
- b) Hipótese alternativa (H_1): Há diferença nas razões leucocitárias em pacientes que usam e que não usam clozapina.

6 RESULTADOS

Foram acessados 116 prontuários inicialmente. Esse n ficou aquém do n amostral calculado, devido ao difícil acesso e recusa na participação de alguns pacientes. Devido a problemas de ordem técnica e de infraestrutura, também não foi possível a dosagem de clozapina até a conclusão desse estudo, permanecendo as amostras guardadas para dosagem futura.

Foram excluídos 12 pacientes devido à sobreposição de diagnóstico, lesões cerebrais, processos inflamatórios crônicos etc., como consta na figura 2. Após as exclusões, restaram 104 pacientes (78 homens e 26 mulheres).

Figura 2 - Pacientes incluídos no estudo



*Outros transtornos esquizofreniformes, esquizoafetivo, transtorno bipolar, psicose por uso de substâncias, transtorno do espectro autista, e psicose orgânica não-especificada.

Fonte: Elaborado pelo autor.

As características epidemiológicas da amostra (sexo, idade, escolaridade, tabagismo, comorbidades, uso de medicamentos, internação, IMC, idade de início e dose de clozapina) estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Características da amostra

Variáveis Categóricas	
Sexo	
M	78 (75%)
F	26 (25%)
Escolaridade	
EF incompleto	19 (18,4%)
EF completo	33 (32,0%)
EM incompleto	44 (42,7%)
EM completo	7 (6,8%)
Tabagismo	19 (18,26%)
Comorbidade	81 (77,88%)
Diabetes	14(13,46%)
Obesidade	28 (26,92%)
Dislipidemia	17(16,34%)
Internação (S/N)	83 (81,4%)
Uso de medicamentos	
Clozapina	91 (87,5%)
Halperidol	19 (18,3%)
Risperidona	11 (10,6%)
Outros antipsicóticos	40 (38,5%)
Clonazepam	31 (29,8%)
Amitriptilina	10 (9,6%)
Variáveis contínuas	
Idade (anos) – média ± DP	46,4 ± 11,4
Duração (em anos) – média ± DP	24,3 ± 10,9
Renda mensal (em salários-mínimos) – mediana (P25 – P75)	2 (2 – 3)
IMC (kg/m ²) – média ± DP	27,0 ± 5,3
Dose de clozapina – média ± DP	440,5 ± 163,0
Idade de início – média ± DP	21,6 ± 6,2
Início precoce (<40 anos)	100 (99,0%)
Início tardio (>40 anos)	1 (1,0%)

Fonte: Elaborado pelo autor.

A BPRS foi usada para avaliar a gravidade dos sintomas psiquiátricos. As pontuações mais elevadas foram registradas para os itens "Preocupação somática" (mediana: 1,5; intervalo: 0-3) e "Ansiedade" (mediana: 3; intervalo: 2-4). A mediana do escore total da BPRS foi de 20 (intervalo: 12-30).

Tabela 2 - Avaliação da BPRS

Questões	Mediana (P25 – P75)
1. Preocupação somática	1,5 (0 – 3)
2. Ansiedade	3 (2 – 4)
3. Retraimento afetivo	1 (0 – 2)
4. Desorganização conceitual	0 (0 – 2)
5. Sentimentos de culpa	0 (0 – 1)
6. Tensão	1 (0 – 3)
7. Maneirismos e postura	1 (0 – 2)
8. Ideias de grandeza	0 (0 – 1)
9. Humor depressivo	1 (0 – 3)
10. Hostilidade	0 (0 – 1)
11. Desconfiança	0 (0 – 3)
12. Comportamento alucinatório (alucinações)	0 (0 – 3)
13. Retardamento psicomotor/motor	1 (0 – 1)
14. Falta de cooperação com a entrevista	0 (0 – 0)
15. Alteração de conteúdo do pensamento (delírios)	0 (0 – 3)
16. Afeto embotado	1 (0 – 2)
17. Excitação	0 (0 – 2)
18. Desorientação	0 (0 – 1)
Escore total BPRS	20 (12 – 30)

Fonte: Elaborado pelo autor.

6.1 CLOZAPINA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Os pacientes que utilizavam clozapina mostraram um número significativamente maior de neutrófilos (média \pm DP: $5,03 \pm 2,07$) em comparação aos pacientes que não utilizavam clozapina (média \pm DP: $3,48 \pm 1,27$; $p = 0,031$). Não houve diferenças significativas relacionadas aos outros parâmetros. Contudo, os pacientes que usam clozapina apresentaram uma tendência a ter marcadores inflamatórios mais elevados, com exceção dos monócitos, que foram iguais e da RML, na qual pacientes usuários de clozapina apresentaram um valor menor. Esses resultados são apresentados na tabela 3. Quando estratificado para a presença de comorbidades (HAS e/ou dislipidemia, a correlação da BPRS com o IIS se mostrou significativa em todos os cenários: ausência de quaisquer comorbidades ($p=0.01895$), ausência de HAS ($p=0.04191$) e ausência de dislipidemias ($p=0.021$), como mostrado na tabela 4.

Tabela 3 - Avaliação dos marcadores inflamatórios e BPRS conforme uso ou não clozapina

Variáveis	Usa clozapina (n=91)	Não usa clozapina (n=13)	p
Marcadores de inflamação			
Neutrófilos mm ³ x 10 ³ – média ± DP	5,03 ± 2,07	3,48 ± 1,27	0,031*
Monócitos mm ³ x 10 ³ – média ± DP	0,59 ± 0,21	0,59 ± 0,20	0,991
Linfócitos mm ³ x 10 ³ – média ± DP	2,06 ± 0,77	2,01 ± 0,56	0,828
Plaquetas mm ³ x 10 ³ – média ± DP	218,8 ± 64,8	193,1 ± 47,7	0,251
Razão neutrófilos-linfócitos – mediana (P25 – P75)	2,39 (1,53 – 3,48)	1,76 (1,12 – 2,60)	0,091
Razão monócitos-linfócitos – mediana (P25 – P75)	0,29 (0,22 – 0,37)	0,32 (0,21 – 0,53)	0,820
Razão plaquetas-linfócitos – mediana (P25 – P75)	110,7 (84,8 – 143,6)	97,2 (65,0 – 146,8)	0,534
Índice imuno-inflamatório sistêmico – mediana (P25 – P75)	538,9 (317,3 – 804,8)	333,4 (175,3 – 571,7)	0,051
Escore total BPRS – mediana (P25 – P75)	20 (12 – 30)	19 (16 – 27)	0,655

*Diferença significativa, Mann-Whitney (p<0,05)

Neutrófilos significativamente mais baixos nos pacientes que não usam clozapina

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 4 - Avaliação do índice imuno-inflamatório sistêmico em pacientes conforme uso ou não clozapina por ausência de comorbidade

Variáveis	Usa clozapina	Não usa clozapina	p
Sem nenhuma comorbidade	21	4	
IIS	570.5 (352.6-807.5)	247.3 (352.6-807.5)	0.01895*
RNL	2.720 (1.811-3.315)	1.6210 (1.2747-1.8832)	0.0700
Sem HAS	80	9	
IIS	542,9	333,4	0.04191*
RNL	2.4964(1.62-3.48)	1.7633 (1.25-2.24)	0,078
Sem dislipidemia	73	9	
IIS	569.2 (345.5-843.4)	333.4 (197.5 -5383)	0.021*
RNL	2.6250 (1.71-3.49)	1.7633 (1.25-2.24)	0,057

Fonte: Elaborado pelo autor.

A correlação entre os marcadores inflamatórios e a dose diária de clozapina (DDC) foi avaliada, mas nenhuma significância estatística foi encontrada para qualquer dos parâmetros avaliados (tabela 5).

Tabela 5 - Associação dos marcadores inflamatórios e BPRS com a dose diária de clozapina

Variáveis	DDC x MI	p
Marcadores inflamatórios		
Neutrófilos*	-0,017	0,876
Monócitos*	0,089	0,408
Linfócitos*	0,003	0,980
Plaquetas*	-0,098	0,363
Razão neutrófilos-linfócitos**	0,007	0,947
Razão monócitos-linfócitos**	0,036	0,740
Razão plaquetas-linfócitos**	-0,058	0,593
Índice imuno-inflamatório sistêmico**	-0,034	0,753
Escore total BPRS**	0,074	0,492

* coeficiente de correlação de Pearson ;** coeficiente de correlação de Spearman

DDC -Dose diária de clozapina

MI-Marcadores inflamatórios

Fonte: Elaborado pelo autor.

6.2 BPRS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Confirmando o que foi achado em outros estudos (41,71), não foi encontrada correlação entre marcadores inflamatórios e gravidade dos sintomas, como foi mostrado na tabela 5. Observou-se também que pacientes que utilizavam outros antipsicóticos, além da clozapina, apresentavam escores de BPRS significativamente mais altos ($p = 0,036$). Além disso, o uso de clonazepam e amitriptilina estava associado a escores de BPRS significativamente mais elevados ($p < 0,001$ e $p = 0,047$, respectivamente) (tabela 6, figura 2).

Tabela 6 - Associação entre os marcadores de inflamação e BPRS pelo coeficiente de correlação de Spearman

Marcadores de inflamação	BPRS total x MI	p
Neutrófilos	0,002	0,981
Monócitos	0,006	0,952
Linfócitos	0,083	0,416
Plaquetas	-0,033	0,745
Razão neutrófilos-linfócitos	-0,042	0,683
Razão monócitos-linfócitos	-0,075	0,464
Razão plaquetas-linfócitos	-0,090	0,378
Índice imuno-inflamatório sistêmico	-0,061	0,552

BPRS-Brief Psychiatric Rating Scale

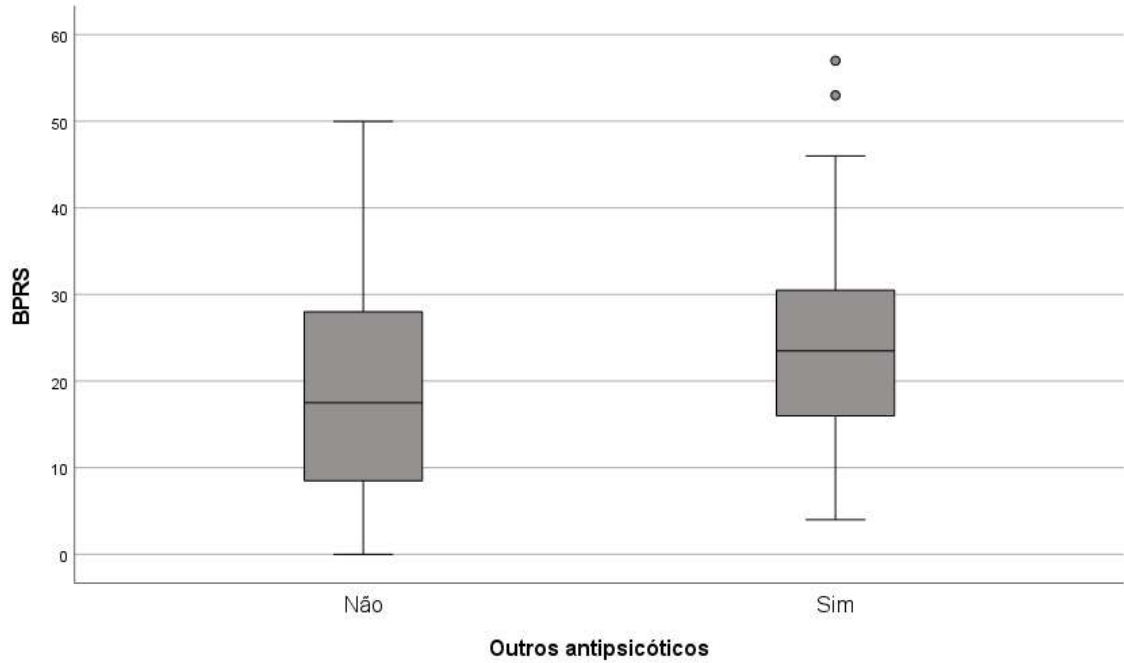
MI-Marcadores inflamatórios

Fonte: Elaborado pelo autor.

6.3 BPRS E OUTROS MEDICAMENTOS

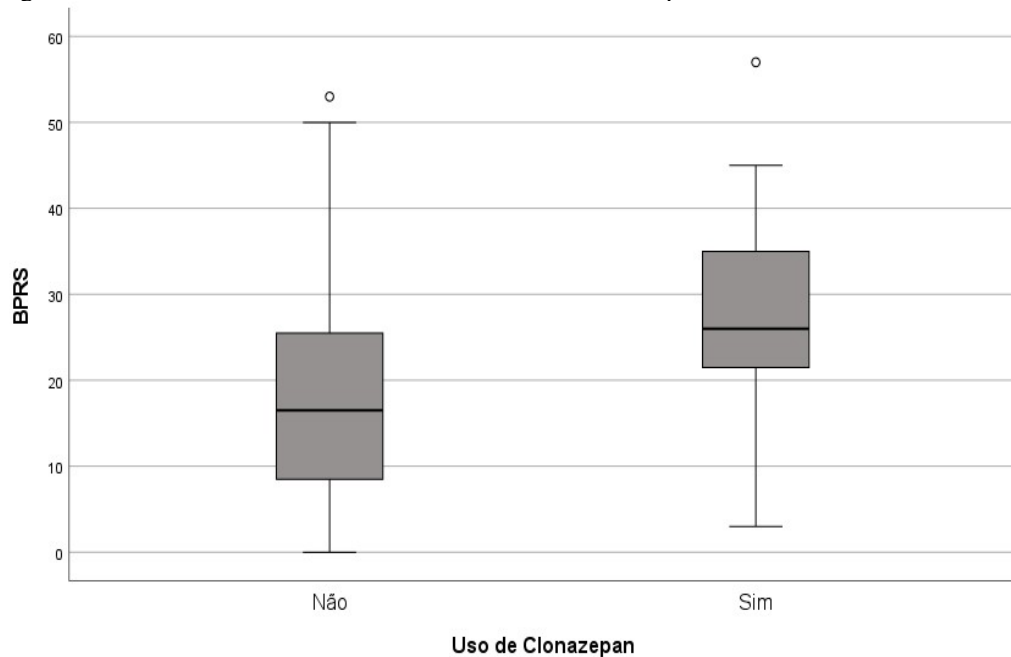
Os escores BPRS também foram significativamente mais elevados nos pacientes que usavam clonazepam ($p < 0,001$) e amitriptilina ($p = 0,047$) conforme apresenta a Figura 3.

Figura 3 - Escore total BPRS conforme uso ou não de outros antipsicóticos



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 4 - Escore total BPRS conforme uso ou não de Clonazepam

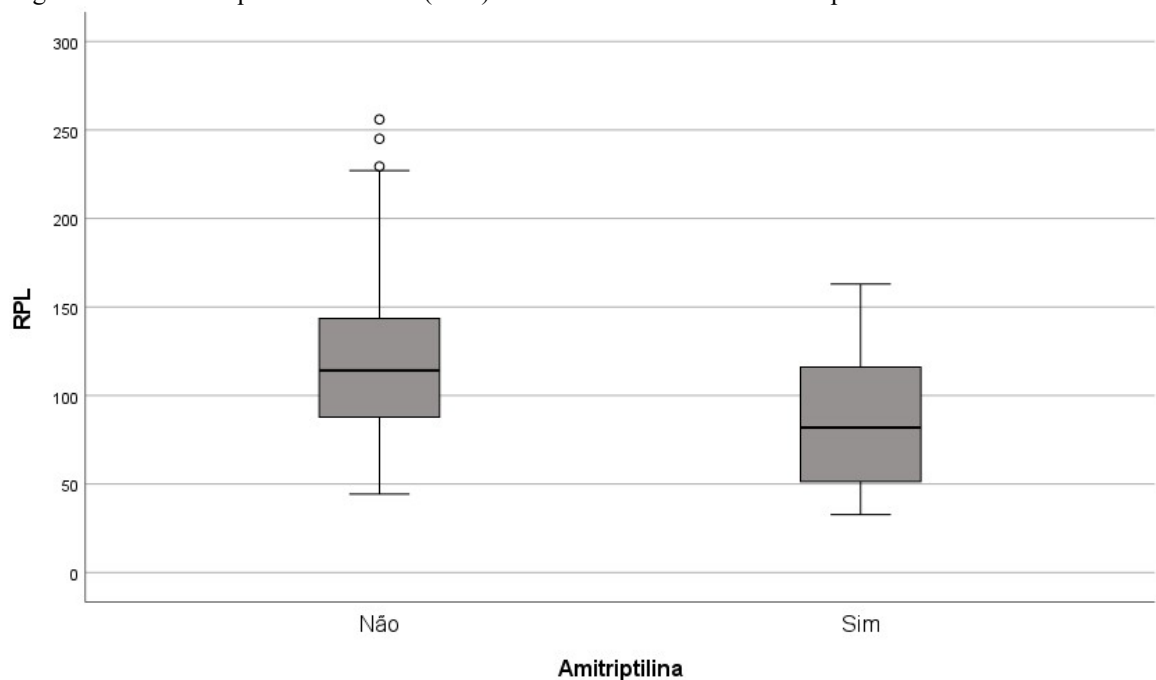


Fonte: Elaborado pelo autor.

6.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E OUTROS MEDICAMENTOS

A razão plaquetas-linfócitos (RPL) foi significativamente maior nos pacientes que não usavam amitriptilina ($p=0,047$). No entanto, os demais medicamentos avaliados não mostraram qualquer alteração significativa em nenhum dos marcadores inflamatórios. Este resultado pode indicar que os pacientes que não estavam tomando amitriptilina tinham um estado inflamatório maior, pelo menos com base nesta medida, em comparação com aqueles que estavam tomando amitriptilina. No entanto, é importante notar que essa é apenas uma correlação observada no estudo. Não se pode inferir causalidade com base nesses resultados por se tratar de um estudo transversal e outras variáveis podem estar envolvidas.

Figura 5 - Razão Plaquetas-Linfócitos (RPL) conforme uso ou não de Amitriptilina



Fonte: Elaborado pelo autor.

O coeficiente de Spearman foi significativo ($p=0.03672$) e não foi significativo para correlação entre BPRS e os demais marcadores inflamatórios avaliados: N ($p=0.8467$), IIS ($p=0.28$), RNL ($p=0.78$), RML ($p=0.7139$), M ($p=0.7621$), L ($p=0.2408$).

7 DISCUSSÃO

O tratamento com clozapina resultou em uma contagem de neutrófilos significativamente maior entre os participantes do nosso estudo, em comparação àqueles que não utilizam este medicamento ($p=0,031$). Essa observação está em consonância com os resultados de uma pesquisa experimental realizada anteriormente em modelos animais. Neste estudo, foi registrada uma elevação nos neutrófilos circulantes e uma subsequente diminuição na contagem de linfócitos poucas horas após a administração de uma dose única de clozapina. Esta configuração confirma os achados obtidos em nossa pesquisa, que igualmente documentou um aumento exclusivo na contagem de neutrófilos (72). Nossos resultados também revelaram que os pacientes que utilizam amitriptilina e/ou outros antipsicóticos apresentam escores superiores na Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) quando comparados àqueles que não utilizam tais medicamentos. Essa constatação provavelmente se deve ao perfil de ultrarrefratariedade desses pacientes, indicando que a manifestação sintomática se mantém resistente ao tratamento, inclusive com a utilização de clozapina. Apesar de ser um indício que concorda com nossos resultados, é preciso considerar as limitações inerentes à experimentação animal frente à ensaios clínicos, pois além da diferença de metabolismo entre humanos e roedores, ainda é preciso considerar que o ensaio é feito em um modelo de indução de esquizofrenia e não em um quadro clínico

A maioria dos pacientes incluídos neste estudo era do sexo masculino (75%). Apesar de estudos epidemiológicos indicarem uma maior incidência de esquizofrenia em indivíduos do sexo masculino e a razão masculino/feminino ser de 1:4 sem diferença significativa na prevalência, a incidência não pode ser verificadas no presente estudo devido à sua natureza transversal (73).

Uma hipótese apresentada em um estudo correlato sugere que a discrepância entre a incidência e prevalência de esquizofrenia pode estar relacionada a diferenças na adesão ao tratamento entre os gêneros e maiores taxas de suicídio associadas ao gênero masculino (74). Fatores adicionais que poderiam explicar essa diferença incluem a amostra reduzida em comparação a estudos epidemiológicos, bem como a limitação geográfica, uma vez que apenas pacientes de Porto Alegre foram incluídos. A prevalência desta condição pode ser afetada até cinco vezes por esses fatores, como demonstrado em um estudo que atribui essa variação à metodologia empregada, fatores de risco diferenciados e predominância de determinados perfis genéticos na região. Observou-se também que a esquizofrenia tende a manifestar-se um pouco

mais cedo no sexo masculino e a apresentar pior prognóstico quando comparada ao sexo feminino. Apesar de as mulheres (mediana de 19 anos) apresentarem uma idade de início menor que a dos homens (mediana de 20 anos), essa diferença não se mostrou significativa ($p=0,4844$) (71).

A falta de significância estatística pode ser explicada pelo pequeno tamanho amostral, uma vez que a amostra não demonstrou uma distribuição normal quanto à idade de início (Shapiro-Wilk: $W=.93155$, $p < 0,005$). Além disso, o escore da BPRS também não mostrou diferença significativa entre homens e mulheres ($p=0,172$). Esses achados sugerem a necessidade de considerar a assimetria da amostra e um possível viés de seleção, dado que pacientes com comprometimento cognitivo severo foram excluídos da pesquisa devido à impossibilidade de aplicação da BPRS e à recusa em participar de uma proporção significativa dos pacientes, os quais provavelmente apresentam um pior quadro psicopatológico.

Quando classificada a esquizofrenia quanto ao seu início em precoce (antes dos 40 anos) e tardio (após os 40 anos (75)), observou-se que quase todos os pacientes apresentaram um início mais precoce (menos de 40 anos), com apenas um paciente apresentando início após os 40 anos. Esta constatação está em acordo com vários estudos que indicam que a esquizofrenia é mais frequente no início da vida adulta e rara em idades mais avançadas (75,76). Tais estudos também sugerem que a esquizofrenia pode seguir cursos bem distintos dependendo da idade de início, levantando a hipótese de que a esquizofrenia tardia possa ser considerada um subtipo da doença (21).

7.1 ASPECTOS PSICOSSOCIAIS

Transtornos mentais como a esquizofrenia são, em geral, muito incapacitantes e estão relacionados ao prejuízo no desempenho escolar, bem como abandono dos estudos (77,78). Isso se dá não apenas devido à deterioração cognitiva causada por esses transtornos, mas também pela diminuição de habilidades sociais e práticas de *bullying* por meio dos colegas (79).

Nesse estudo, apenas 7 pacientes (6,8%) apresentaram pelo menos o ensino médio (EM) completo, 44 pacientes (42,7%) o EM incompleto, 33 (32%) tem apenas o ensino fundamental (EF) e 19 (18,4%) não possuem o EF completo. Esses dados concordam com os de um estudo feito na Austrália, que avaliou dentre outras coisas, a o grau de educação de pacientes como esquizofrenia. Esse estudo mostrou que 90% dos pacientes esquizofrenia estavam com um nível de alfabetização auditiva igual ou menor ao 8º ano. Quando avaliado habilidade de leitura,

foram 63% (59).

A educação também tem um papel importante no desenvolvimento de habilidades sociais e no aumento das oportunidades de emprego (80). Conseqüentemente pacientes com esquizofrenia também possuem maiores índices de desemprego e estão associados à piores condições de trabalho. Um grande estudo, envolvendo um total de 102,207 veteranos de guerra com e sem esquizofrenia demonstrou que os veteranos com esquizofrenia apresentaram uma maior taxa de desemprego (69%) quando comparados com veteranos sem esquizofrenia (41%). Foi também atribuído à esquizofrenia um risco de desemprego de 5,4 e de 4,5 para situação de rua (81).

Como esperado, podemos observar esse baixo grau de educação nos participantes. A grande maioria (93%) não concluiu o nível de educação básica (EM incompleto), enquanto que no Brasil, segundo o IBGE, essa porcentagem é de 51,2% para a população em geral (82).

7.2 ESQUIZOFRENIA E TABAGISMO

Dentre os participantes, 18,26% eram tabagistas. O uso de substâncias, como tabaco e álcool geralmente é utilizado como um meio para lidar com a ansiedade e o estresse, tanto na população geral como em pacientes psiquiátricos (83). Na esquizofrenia contudo, os pacientes muitas vezes fazem uso do tabaco para o alívio de efeitos medicamentosos adversos, principalmente os que fazem parte da chamada Síndrome Parkinsoniana. Esses sintomas são decorrentes principalmente de AP de primeira geração, antagonistas dopaminérgicos que acabam gerando uma depleção de dopamina no córtex motor, o que desencadeia efeitos estrapiramidais (84).

O tabagismo é comum em pacientes acometidos por transtornos mentais e principalmente em pacientes com esquizofrenia. Nesse estudo, houve uma frequência de 18,23% de pacientes tabagistas. É sabido que a prevalência do tabagismo entre pacientes com esquizofrenia é muito maior do que na população em geral. A esquizofrenia pode apresentar um risco até 5 vezes maior para o tabagismo (85). A cessação do tabagismo também apresenta menores taxas (cerca de 2 vezes menor) em pacientes com esquizofrenia do que na população em geral, essa dificuldade, parece estar relacionada à transtornos cognitivos existentes na esquizofrenia (86). O tabagismo também é um dos principais fatores associados ao aumento da mortalidade em transtornos mentais graves, como a esquizofrenia (87).

O tabagismo tem grande impacto na farmacoterapia de pacientes com esquizofrenia,

uma vez que o tabaco possui interações com grande parte dos AP. O cigarro aumenta o metabolismo de AP por indução da isoforma citocromo P450 1A2. O cigarro diminui os níveis séricos de AP típicos e atípicos, como haloperidol, clorpromazina, olanzapina e clozapina (86).

O cigarro possui um conhecido efeito inflamatório, principalmente no pulmão, mas também ocorrem danos teciduais em outros órgãos. A exposição à fumaça do cigarro leva ao desequilíbrio oxidante/anti oxidante, levando ao estresse oxidativo e aumentando a expressão de citocinas pró-inflamatórias (88).

7.3 ESQUIZOFRENIA E COMORBIDADES

A ocorrência de comorbidades com a esquizofrênia é bem comum, estando associado ao aumento de mortalidade em pessoas com esquizofrenia (89). Nesse estudo, a obesidade foi a comorbidade mais frequente (26,9%). Tanto a obesidade quanto transtornos de saúde mental ocupam uma parcela significativa na relação global de doenças segundo o *National Obesity Observatory* (90).

A OMS estima que 40% dos adultos obesos tem uma bem estabelecida relação entre condição médica e obesidade. Contudo, associação entre obesidade e alguns transtornos psiquiátricos específicos, como a esquizofrenia, ainda são pouco estudados (91). Uma associação entre IMC e prevalência de transtornos mentais mostra que indivíduos com IMC superior a 30, possuem uma taxa de prevalência de 56,7% para todos os transtornos mentais em comparação, a taxa de prevalência para transtornos mentais em pessoas com IMC menor que 19 é de 44,8% (92).

Um dos mecanismos pelo qual a esquizofrenia leva à fatores de risco cardiometabólicos como obesidade, HAS e dislipidemia, é através de vias inflamatórias. Como dito anteriormente, transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia estão associados com a elevação de inumeros marcadores inflamatórios (93).

Esse achado corrobora com outros estudos, sendo difícil porém determinar se a obesidade está relacionada de fato, como alguma alteração metabólica proveniente da esquizofrenia ou se está relacionada com o estilo de vida dos pacientes, que costumam ser mais sedentários (94).

Outro importante fator a ser considerado é o ganho de peso proporcionado por muitos AP. É bem conhecida a ocorrência de alterações metabólicas por parte de AP, principalmente os de segunda geração. Há estudos que mostram associação desses AP com efeitos

cardiovasculares, resistência à insulina, obesidade e dislipidemia (95–97).

7.4 CLOZAPINA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Os pacientes que utilizam clozapina apresentaram uma contagem de neutrófilos maiores do que aqueles que não utilizam. ($p=0,031$). Apesar de parecer contraintuitivo, alguns estudos já associaram a clozapina com efeito inflamatório como miocardites e estados febris (98–100).

Como já mencionado, a clozapina pode levar a reações adversas que envolvam a diminuição de contagens leucocitárias como leucopenia e agranulocitose que ocorrem em 1 a 2% dos pacientes (101). Contudo, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda não é bem compreendido em humanos. Um estudo avaliando a indução de miocardite induzida por clozapina em murédeos mostrou o aumento de catecolaminas em animais tratados com clozapina, propondo-o como possível mecanismo de indução de miocardite. Contudo, não há estudos que avaliem essa hipótese em humanos (102).

Uma revisão sistemática avaliou desfechos relacionados à efeitos imunomodulatórios da clozapina (103). Existe uma relação de efeitos da clozapina com produção de interleucina e doenças auto-imune. Porém, há dados conflitantes nesse aspecto, alguns estudos não mostraram diferença. Com relação à imunidade adaptativa, envolvendo os linfócitos, foram observadas muitas discordâncias. Aumento da produção de interferon gama (IFN γ) em três estudos (104–106), enquanto um mostrou diminuição (107). A clozapina também mostrou influência em citocinas pró-inflamatórias. Um estudo encontrou efeitos inibitórios de um metabólito da clozapina (norclozapina) no TNF, mas um efeito estimulante da clozapina na IL 17 (108). Efeitos sobre a IL 2 também foram encontrados, três estudos mostram inibição da clozapina sobre essa interleucina (106–108), porém um estudo mostrou o contrário (105).

Estudos *in vivo* mostraram uma diferente ação da clozapina ao decorrer da doença, havendo um aumento significativo do TNF e dos receptores sTNFR1 e sTNFR2 durante as 6 primeiras semanas de tratamento com a clozapina. Porém, após 10 semanas de tratamento, houve uma normalização (109,110).

Os demais marcadores inflamatórios, apesar de não significativo, mostraram uma tendência de elevação em pacientes que usam clozapina quando comparados com os que não usam, sendo a RML a única exceção. Em especial, o IIS que apresentou um $p=0,051$, muito próximo de uma diferença significativa. Isso ocorre provavelmente devido à um viés de confusão com comorbidades, em especial àquelas que possuem um conhecido efeito

inflamatório, como HAS e dislipidemias. Refazendo as análises, retirando-se os pacientes com HAS, usuários de clozapina mostraram um IIS maior que os que não usam ($p=0,04191$). O mesmo ocorre quando retirados os pacientes com dislipidemias ($p=0,021$). Apesar do pequeno número amostral de pacientes quando consideradas cada uma das comorbidades, esses resultados mostram que quando estratificado para a presença de comorbidades (HAS e dislipidemias), pacientes que usam clozapina apresentam um maior IIS comparados àqueles que não usam. Quando consideradas todas as comorbidades, esse resultado não aparece, provavelmente devido à pequena quantidade de pacientes sem nenhuma comorbidade e que não usa clozapina. Há uma conhecida ação da clozapina sobre os neutrófilos, por um metabólito (ion nitrenium) que se liga covalentemente aos neutrófilos. Esse efeito também é observado no uso da olanzapina, porém em menor quantidade, provavelmente devido ao menor índice terapêutico desse fármaco (111).

O efeito pró inflamatório da clozapina, ao que indica, é seletivo aos neutrófilos, uma vez que outros estudos mostram um efeito reverso em outras células imunes, como os linfócitos (112). A dopamina, principal neurotransmissor responsável pela esquizofrênia quando administrada em camundongos, resultou em uma diminuição do TNF, isso confirma que receptores de dopamina estão envolvidos na produção de citocinas (113).

Uma revisão sistemática reuniu artigos que abordaram o efeito imunomodulatório da clozapina, porém, há poucos estudos que avaliam a relação dessa imunomodulação com os efeitos terapêuticos e adversos da clozapina (103). O metabólito da clozapina (N-desmetilclozapina) apresentou efeitos anti inflamatórios, diferentemente da clozapina. Ainda não é bem compreendida se esse efeito está relacionado ao efeito terapêutico e/ou efeitos adversos da clozapina. Essa dificuldade se deve a inúmeros fatores, como mostrado, as comorbidades são um importante fator de confusão e nem sempre podem ser adequadamente controladas. A cinética do metabolismo da clozapina também varia de pessoa para pessoa e como mostrado, a clozapina e a N-desmetilclozapina podem ter efeitos opostos nesse sentido.

Estudos *in vitro* com cultura de leucócitos, mostraram que a clozapina tem uma ação direta sobre os leucócitos. Esse efeito, ainda não está bem claro, uma vez que os estudos mostram resultados conflitantes entre si (95–99). Em estudos *in vivo*, a IL-6 é bem relatada como sofrendo um aumento pela administração de clozapina. Porém, segundo Røge *et al.* (103), há poucos estudos de boa confiabilidade para avaliar esse efeito. Dentre os estudos considerados de qualidade pelos autores, apenas um estudo de coorte prospectiva mostrou aumento na IL-6 com o uso da clozapina (110). Nos demais estudos que avaliaram IL-6, de 3 estudos de coorte

prospectivo, apenas um encontrou aumento na IL-6 (114).

A TNF alfa foi outra importante citocina pró inflamatória citada. Essa interleucina se mostrou aumentada nos dois principais estudos considerados, o que fortalece a hipótese da ação pró inflamatória da clozapina (109,110).

Concordando com Himmerich *et al.* (108), esses resultados mostram, que a clozapina, provavelmente possui algum efeito inflamatório. Porém, não está claro se isso está relacionado com o efeito terapêutico da clozapina ou se ocorrem pela mesma via dos transtornos psiquiátricos.

7.5 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E OUTROS MEDICAMENTOS

Como mostrado na figura 4, a amitriptilina reduziu RPL ($p=0,047$). Esse resultado está de acordo com alguns estudos que mostram um efeito anti-inflamatório de alguns antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN) e tricíclicos como a amitriptilina (115–117). A RPL é uma razão derivada dos parâmetros do hemograma, foram introduzidas como potenciais marcadores inflamatórios utilizados principalmente em doenças cardíacas, neoplasias e complicações associadas com o diabetes, esta última uma comorbidade comum em pacientes com esquizofrenia (118,119).

A ação anti-inflamatória de antidepressivos já é conhecida a bastante tempo, Martelli *et al.* (120) mostrou em 1967 o mecanismo de inibição de catecolaminas (COX 2) por meio de antidepressivos.

A amitriptilina é um composto sintético tricíclico, usado inicialmente no tratamento da depressão e posteriormente em outras condições, como ansiedade, insônia e fibromialgia. Existem alguns estudos que atribuem a esse medicamento uma ação anti-inflamatória observada em estudos *in silico* e em modelos de experimentação animal (115–117).

Um possível mecanismo que explica o efeito anti-inflamatório da amitriptilina é através do bloqueio de proteínas dos receptores do tipo *toll-like* 4 (TLR4), largamente envolvido em processos neuro inflamatórios e inibição da IL-1 (interleucina pró-inflamatória). A ativação desses fatores está relacionada com processos inflamatórios como osteoartrite e degradação das cartilagens. A amitriptilina se liga apenas no receptor TLR4, porém, inibe a resposta mediada tanto pelo TLR4 quanto pelo IL-1. A amitriptilina também se mostrou capaz de reduzir a resposta imune basal e promover efeitos anabólicos sobre os condrócitos na osteoartrite (115).

Outro estudo com ratos, atribuiu à amitriptilina um efeito anti-inflamatório sobre colite ulcerativa concomitante em um modelo de depressão (116). A amitriptilina se mostrou capaz de reduzir lesões inflamatórias tanto em ratos normais, quanto naqueles com depressão. A teoria macrofágica dá uma possível explicação para a significativa associação da depressão com doenças nas quais há ativação dos macrófagos. Também há uma associação entre a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF- α e IFN- γ e o transtorno depressivo. Desse modo, uma hipótese é que os antidepressivos exerçam efeitos terapêuticos pela inibição da produção de interleucinas pró-inflamatórias.

7.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E GRAVIDADE DOS SINTOMAS

Não foi encontrada uma associação entre os marcadores inflamatórios e a severidade dos sintomas. Alguns estudos mostram, que apesar de qualitativamente haver uma diferença de marcadores leucocitários em pacientes com e sem esquizofrenia, não é observada uma correlação desses marcadores com o escore em escalas de sintomas, seja BPRS, escala cínica de impressão global (CGI-S) ou PANSS (41,71).

Quando avaliados os marcadores inflamatórios, excluindo se o uso da clozapina, apenas plaquetas mostraram uma correlação significativa, porém fraca ($\rho=0.6975036$ e $p=0.03672$). Isso mostra que provavelmente, a dose diária de clozapina não foi um fator de confundimento quando avaliada a correlação dos marcadores inflamatórios com o escore da BPRS, contudo, outros medicamentos podem apresentar correlação, devendo ser estudados a parte.

Devido a grande heterogeneidade e pequeno número amostral dos estudos, ainda é difícil avaliar qual a real ação da clozapina sobre o sistema imunológico. Essa dificuldade se dá, em parte, devido a própria heterogeneidade da esquizofrenia. Como dito anteriormente, a heterogeneidade dessa doença, diferença de idade de início, curso e desfecho, leva a crer que essa doença possui um aspecto sindrômico. Isso significa que diversas patologias com etiologias diferenciadas podem convergir para um quadro clínico em comum, o que conhecemos hoje como esquizofrenia. Outro fator a ser levado em consideração, são características metabólicas, genéticas e imunológicas de cada indivíduo. Desse modo, para melhor compreender esse mecanismo, algumas questões devem ser considerados para estudos futuros, como uma clara definição da esquizofrenia quanto a seus aspectos etiológicos, um maior número amostral e levar em consideração diferenças genéticas e imunológicas nos grupos amostrais.

8 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou a associação entre o uso da clozapina e a elevação de neutrófilos, bem como do Índice Inflamatório Sistêmico (IIS) e da Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), considerando o controle para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e dislipidemia. Esses resultados estão em consonância com estudos prévios que evidenciam uma resposta inflamatória em decorrência da administração de clozapina. Além disso, a amitriptilina demonstrou reduzir o IIS e o RLP, corroborando com pesquisas que sugerem um efeito anti-inflamatório para antidepressivos tricíclicos.

Foi observado um aumento expressivo nos neutrófilos e uma tendência na razão que pode indicar significância em análise multivariada em um subgrupo de pacientes. Destaca-se, portanto, a importância desses aspectos para investigações futuras, visando melhor compreender o papel dos marcadores inflamatórios na esquizofrenia e seu tratamento.

O aumento da pontuação na Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) em pacientes sob tratamento com outros antipsicóticos e/ou clonazepam pode indicar a gravidade do quadro clínico nesses indivíduos. No entanto, em concordância com estudos anteriores, não foi observada uma correlação entre marcadores inflamatórios (N, RNL, IIS e RML) e a pontuação na BPRS. Contrapondo a ausência de correlação entre os marcadores inflamatórios e o estado clínico dos pacientes esquizofrênicos, os resultados deste estudo sugerem que tais marcadores possuem relevância na previsão da resposta clínica à clozapina. Torna-se evidente, portanto, a necessidade de se ampliar a amostra e estratificar os pacientes, considerando vários aspectos, como comorbidades, características imunológicas, genéticas e diferentes quadros clínicos. A mensuração da dosagem sérica de clozapina também se mostra relevante para a confirmação dos achados.

REFERENCIAS

1. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TRE, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia--Time to Commit to Policy Change. *Schizophrenia Bulletin*. 1º de abril de 2014;40(Suppl 3):S165–94.
2. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 17 de dezembro de 2015;1(1):15067.
3. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*. fevereiro de 2022;9(2):137–50.
4. American Psychiatric Association, organizador. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR*. Fifth edition, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022. 1050 p.
5. Zhuo C, Hou W, Li G, Mao F, Li S, Lin X, et al. The genomics of schizophrenia: Shortcomings and solutions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. julho de 2019;93:71–6.
6. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells*. 5 de agosto de 2020;9(8):1837.
7. Sarnyai Z, Kraeuter AK, Palmer CM. Ketogenic diet for schizophrenia: clinical implication. *Current Opinion in Psychiatry*. setembro de 2019;32(5):394–401.
8. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. setembro de 2016;176(1):14–22.
9. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*. maio de 2014;383(9929):1677–87.
10. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, organizadores. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 2 p.
11. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. junho de 2015;114(1):169–79.
12. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, Howes OD. Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*. agosto de 2020;172:107704.
13. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Review: Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia — a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*. junho de 2007;21(4):440–52.
14. Lewis DA, Sweet RA. Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *J Clin Invest*. 1º de abril de 2009;119(4):706–16.
15. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition*. *Am J Psychiatry*. fevereiro de 2004;161(2 Suppl):1–56.
16. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, organizadores. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
17. Amaral VF do. Esquizofrenia: da dementia praecox às consideradas "mues contemporâneas". *Vínculo*. dezembro de 2014;11:19–30.
18. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev Bras Psiquiatr*. maio de 2000;22(suppl 1):23–6.
19. Hirsch SR, Shepherd M. *Themes and variations in European psychiatry: an anthology*. Charlottesville: University Press of Virginia; 1974. 456 p.
20. Elkis H. Os conceitos de esquizofrenia e seus efeitos sobre os critérios diagnósticos modernos. *J Bras Psiquiatr*. 1990;39:221–7.
21. Vahia IV, Palmer BW, Depp C, Fellows I, Golshan S, Kraemer HC, et al. Is late-onset schizophrenia a subtype of schizophrenia?: Late-onset schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 25 de fevereiro de 2010;122(5):414–26.
22. Monji A, Mizoguchi Y. Neuroinflammation in Late-Onset Schizophrenia: Viewing from the Standpoint of the Microglia Hypothesis. *Neuropsychobiology*. 2022;81(2):98–103.

23. World Health Organization. International Classification of Diseases Eleventh Revision (ICD-11) [Internet]. Geneva; 2022. Disponível em: <https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html#copyright-page>
24. Michelini G, Palumbo IM, DeYoung CG, Latzman RD, Kotov R. Linking RDoC and HiTOP: A new interface for advancing psychiatric nosology and neuroscience. *Clinical Psychology Review*. junho de 2021;86:102025.
25. Alvaro-González LC, Freijo-Guerrero MM, Sádaba-Garay F. [Inflammatory mechanisms, arteriosclerosis and ischemic stroke: clinical data and perspectives]. *Rev Neurol*. 1º de setembro de 2002;35(5):452–62.
26. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta Med Indones*. abril de 2017;49(2):158–65.
27. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. outubro de 2016;388(10055):2023–38.
28. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 30 de junho de 2017;71(0):551–63.
29. Stolp HB, Dziegielewska KM, Ek CJ, Habgood MD, Lane MA, Potter AM, et al. Breakdown of the blood–brain barrier to proteins in white matter of the developing brain following systemic inflammation. *Cell Tissue Res*. junho de 2005;320(3):369–78.
30. Stolp HB, Dziegielewska KM, Ek CJ, Potter AM, Saunders NR. Long-term changes in blood-brain barrier permeability and white matter following prolonged systemic inflammation in early development in the rat. *European Journal of Neuroscience*. dezembro de 2005;22(11):2805–16.
31. Al-Diwani AAJ, Pollak TA, Irani SR, Lennox BR. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology*. novembro de 2017;152(3):388–401.
32. Karpiński P, Samochowiec J, Frydecka D, Szaśiadek MM, Misiak B. Further evidence for depletion of peripheral blood natural killer cells in patients with schizophrenia: A computational deconvolution study. *Schizophrenia Research*. novembro de 2018;201:243–8.
33. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. junho de 2018;84:229–36.
34. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, Botti RE, Clerici M. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *General Hospital Psychiatry*. maio de 2019;58:7–12.
35. Al-Atram AA. A review of the bidirectional relationship between psychiatric disorders and diabetes mellitus. *NSJ*. abril de 2018;23(2):91–6.
36. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The Epidemiologic Evidence Linking Autoimmune Diseases and Psychosis. *Biological Psychiatry*. fevereiro de 2014;75(4):300–6.
37. Meyer U. Developmental neuroinflammation and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. abril de 2013;42:20–34.
38. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry*. junho de 2014;48(6):512–29.
39. Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant’anna M, et al. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 4 de março de 2017;17(3):277–85.
40. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Research*. janeiro de 2019;271:131–5.
41. Yüksel RN, Ertek IE, Dikmen AU, Göka E. High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. *Nordic Journal of Psychiatry*. 4 de julho de 2018;72(5):336–40.
42. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality After Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. agosto de 2010;106(4):470–6.
43. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer*

Research. 1º de dezembro de 2014;20(23):6212–22.

44. Bergmans RS, Kelly KM, Mezuk B. Inflammation as a unique marker of suicide ideation distinct from depression syndrome among U.S. adults. *Journal of Affective Disorders*. fevereiro de 2019;245:1052–60.
45. Feng T, McEvoy JP, Miller BJ. Longitudinal study of inflammatory markers and psychopathology in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. outubro de 2020;224:58–66.
46. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Schizophrenia Group, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 21 de janeiro de 2009 [citado 4 de janeiro de 2023]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000059.pub2>
47. Munday J, Greene M, Chang E, Hartry A, Yan T, Broder MS. Early initiation of long-acting injectable antipsychotic treatment is associated with lower hospitalization rates and healthcare costs in patients with schizophrenia: real-world evidence from US claims data. *Current Medical Research and Opinion*. 3 de julho de 2019;35(7):1231–9.
48. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*. agosto de 2009;374(9690):620–7.
49. BRASIL M da S. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Esquizofrenia [Internet]. Portaria nº364 abr 9, 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
50. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. janeiro de 2012;5(1):37–42.
51. Chow V, Yeoh T, Ng ACC, Pasqualon T, Scott E, Plater J, et al. Asymptomatic left ventricular dysfunction with long-term clozapine treatment for schizophrenia: a multicentre cross-sectional cohort study. *Open Heart*. 2014;1(1):e000030.
52. Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of Antipsychotics. *Can J Psychiatry*. fevereiro de 2014;59(2):76–88.
53. Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Rev Bras Psiquiatr*. setembro de 2007;29(3):228–32.
54. Schooler NR. Precursors to the PANSS: The BPRS and its progenitors. *Innov Clin Neurosci*. 1º de dezembro de 2017;14(11–12):10–1.
55. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. junho de 1962;10(3):799–812.
56. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 135398737, Clozapine. Em 2023. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clozapine>.
57. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. julho de 2015;54(7):709–35.
58. Hammarlund-Udenaes M. Pharmacokinetic Concepts in Brain Drug Delivery. Em: Hammarlund-Udenaes M, de Lange ECM, Thorne RG, organizadores. *Drug Delivery to the Brain* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [citado 4 de janeiro de 2023]. p. 127–61. (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series; vol. 10). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-9105-7_5
59. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. janeiro de 2018;51(1–02):9–62.
60. Baumann P, Eap CB. Enantiomeric antidepressant drugs should be considered on individual merit. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. dezembro de 2001;16(S2):S85–92.
61. Aronson JK, Ferner RE. The law of mass action and the pharmacological concentration-effect curve: resolving the paradox of apparently non-dose-related adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. janeiro de 2016;81(1):56–61.
62. Eggart V, Hiemke C, Zernig G. “There is no dose–response relationship in

- psychopharmacotherapy” vs “pharmacotherapy in psychiatry is based on ligand–receptor interaction”: a unifying hypothesis and the need for plasma concentration based clinical trials. *Psychopharmacology*. setembro de 2011;217(2):297–300.
63. Subramanian S, Völm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. *Cochrane Schizophrenia Group, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 14 de junho de 2017 [citado 31 de agosto de 2023];2017(6). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009555.pub2>
64. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, De las Cuevas C. A Rational Use of Clozapine Based on Adverse Drug Reactions, Pharmacokinetics, and Clinical Pharmacopsychology. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):200–14.
65. Nicolino PS, Vedana KGG, Miasso AI, Cardoso L, Galera SAF. Esquizofrenia: adesão ao tratamento e crenças sobre o transtorno e terapêutica medicamentosa. *Rev esc enferm USP*. junho de 2011;45(3):708–15.
66. Richardson WS, Doster LM. Comorbidity and multimorbidity need to be placed in the context of a framework of risk, responsiveness, and vulnerability. *J Clin Epidemiol*. março de 2014;67(3):244–6.
67. BORGES RB. PSS Health [Internet]. Disponível em: : <<https://doi.org/10.22491/2357-9730.109542>
68. Steiner J, Frodl T, Schiltz K, Dobrowolny H, Jacobs R, Fernandes BS, et al. Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment. *Schizophr Bull*. 26 de fevereiro de 2020;46(2):363–73.
69. Leucht S, Rothe P, Davis JM, Engel RR. Equipercentile linking of the BPRS and the PANSS. *Eur Neuropsychopharmacol*. agosto de 2013;23(8):956–9.
70. Hefner G, Shams MEE, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology*. maio de 2016;233(9):1695–705.
71. Varsak N, Aydın M, Eren İ. İlk atak psikoz hastalarında nötrofil lenfosit oranının değerlendirilmesi. *Aile Hekimliği ve Palyatif Bakım*. 21 de dezembro de 2016;1(3):65–65.
72. Sernoskie SC, Lobach AR, Kato R, Jee A, Weston JK, Uetrecht J. Clozapine Induces an Acute Proinflammatory Response That Is Attenuated by Inhibition of Inflammasome Signaling: Implications for Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis. *Toxicological Sciences*. 28 de fevereiro de 2022;186(1):70–82.
73. Li X, Zhou W, Yi Z. A glimpse of gender differences in schizophrenia. *Gen Psychiatr*. 2022;35(4):e100823.
74. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophrenia Research and Treatment*. 2012;2012:1–9.
75. Howard R. Late-Onset Schizophrenia and Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: An International Consensus. *American Journal of Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2000;157(2):172–8.
76. Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller HJ. Psychopathology of early-onset versus late-onset schizophrenia revisited: an observation of 473 neuroleptic-naive patients before and after first-admission treatments. *Schizophr Res*. 1º de abril de 2004;67(2–3):175–83.
77. Thomson S, Galletly C, Prener C, Garverich S, Liu D, Lincoln A. Associations between health literacy, cognitive function and general literacy in people with schizophrenia attending community mental health clinics in Australia. *BMC Psychiatry*. dezembro de 2022;22(1):245.
78. Hoffmann MS, McDaid D, Salum GA, Silva-Ribeiro W, Ziebold C, King D, et al. The impact of child psychiatric conditions on future educational outcomes among a community cohort in Brazil. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2021;30:e69.
79. Zuilkowski SS, Jukes MCH, Dubeck MM. “I failed, no matter how hard I tried”: A mixed-methods study of the role of achievement in primary school dropout in rural Kenya. *International Journal of Educational Development*. setembro de 2016;50:100–7.
80. Heckman JJ, Stixrud J, Urzua S. The Effects of Cognitive and Noncognitive Abilities on Labor Market Outcomes and Social Behavior. *Journal of Labor Economics*. julho de 2006;24(3):411–82.

81. Lin D, Kim H, Wada K, Aboumrad M, Powell E, Zwain G, et al. Unemployment, homelessness, and other societal outcomes in patients with schizophrenia: a real-world retrospective cohort study of the United States Veterans Health Administration database: Societal burden of schizophrenia among US veterans. *BMC Psychiatry*. dezembro de 2022;22(1):458.
82. IBGE, Coordenação de trabalho e rendimento, Coordenação de trabalho e rendimento. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2012-2019 [Internet]. Disponível em: <https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/populacao/18317-educacao.html>
83. Long D. Smoking as a coping strategy. *Nurs Times*. 19 de agosto de 2003;99(33):50, 53.
84. Rondina R de C, Gorayeb R, Botelho C. Relação entre tabagismo e transtornos psiquiátricos. *Rev psiquiatr clín*. 2003;30(6):221–8.
85. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, Cavazos-Rehg P, Sobell JL, Knowles JA, et al. Comorbidity of Severe Psychotic Disorders With Measures of Substance Use. *JAMA Psychiatry*. 1º de março de 2014;71(3):248.
86. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie : aspects thérapeutiques. *L'Encéphale*. setembro de 2007;33(4):629–32.
87. Dickerson F, Origoni A, Schroeder J, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, et al. Natural cause mortality in persons with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. maio de 2018;137(5):371–9.
88. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *IJERPH*. 21 de maio de 2018;15(5):1033.
89. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. junho de 2022;21(2):248–71.
90. National Obesity Observatory. Obesity and Mental Health [Internet]. 2011. Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/view/7926879/obesity-and-mental-health-national-obesity-observatory>
91. Perry C, Guillory TS, Dilks SS. Obesity and Psychiatric Disorders. *Nursing Clinics of North America*. dezembro de 2021;56(4):553–63.
92. Becker E, Margraf J, Türke V, Soeder U, Neumer S. Obesity and mental illness in a representative sample of young women. *Int J Obes*. maio de 2001;25(S1):S5–9.
93. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. dezembro de 2016;21(12):1696–709.
94. Daumit GL, Dickerson FB, Wang NY, Dalcin A, Jerome GJ, Anderson CAM, et al. A Behavioral Weight-Loss Intervention in Persons with Serious Mental Illness. *N Engl J Med*. 25 de abril de 2013;368(17):1594–602.
95. Lee K, Abraham S, Cleaver R. A systematic review of licensed weight-loss medications in treating antipsychotic-induced weight gain and obesity in schizophrenia and psychosis. *General Hospital Psychiatry*. setembro de 2022;78:58–67.
96. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of Psychotropic Medication Effects on Obesity and the Metabolic Syndrome in People With Serious Mental Illness. *Front Endocrinol*. 9 de outubro de 2020;11:573479.
97. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. outubro de 2017;47(13):2217–28.
98. Li KJ, Gurrera RJ, Delisi LE. Potentially fatal outcomes associated with clozapine. *Schizophrenia Research*. setembro de 2018;199:386–9.
99. Bellissima BL, Tingle MD, Cicović A, Alawami M, Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *International Journal of Cardiology*. maio de 2018;259:122–9.
100. Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Clinical determinants of fever in clozapine users and implications for treatment management: A narrative review. *Schizophrenia Research*. setembro de 2019;211:1–9.
101. Lieberman JA, Safferman AZ. Clinical profile of clozapine: Adverse reactions and

agranulocytosis. *Psych Quart.* 1992;63(1):51–70.

102. Wang JF, Min JY, Hampton TG, Amende I, Yan X, Malek S, et al. Clozapine-induced myocarditis: Role of catecholamines in a murine model. *European Journal of Pharmacology.* setembro de 2008;592(1–3):123–7.

103. Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: What have we learned so far? *Schizophrenia Research.* setembro de 2012;140(1–3):204–13.

104. Song C, Lin A hua, Kenis G, Bosmans E, Maes M. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophrenia Research.* abril de 2000;42(2):157–64.

105. Rudolf S, Peters M, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. The Influence of Typical and Atypical Neuroleptic Drugs in the Production of Interleukin-2 and Interferon-Gamma in vitro. *Neuropsychobiology.* 2002;46(4):180–5.

106. Szuster-Ciesielska A, Słotwińska M, Stachura A, Marmurowska-Michałowska H, Kandeferszerzeń M. Neuroleptics modulate cytokine and reactive oxygen species production in blood leukocytes of healthy volunteers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2004;52(1):59–67.

107. Leykin I, Mayer R, Shinitzky M. Short and long term immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol. *Immunopharmacology.* agosto de 1997;37(1):75–86.

108. Himmerich H, Schönherr J, Fulda S, Sheldrick AJ, Bauer K, Sack U. Impact of antipsychotics on cytokine production in-vitro. *Journal of Psychiatric Research.* outubro de 2011;45(10):1358–65.

109. Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of Clozapine on Plasma Cytokine and Soluble Cytokine Receptor Levels: *Journal of Clinical Psychopharmacology.* outubro de 1996;16(5):403–9.

110. Kluge M, Schuld A, Schacht A, Himmerich H, Dalal MA, Wehmeier PM, et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology.* janeiro de 2009;34(1):118–28.

111. Ng W, Kennar R, Uetrecht J. Effect of Clozapine and Olanzapine on Neutrophil Kinetics: Implications for Drug-Induced Agranulocytosis. *Chem Res Toxicol.* 21 de julho de 2014;27(7):1104–8.

112. Al Abadey A, Connor B, Flamme ACL, Robichon K. Clozapine reduces chemokine-mediated migration of lymphocytes by targeting NF- κ B and AKT phosphorylation. *Cellular Signalling.* novembro de 2022;99:110449.

113. Matalka KZ, Attallah LJ, Qinna NA, Alhussainy T. Dopamine selectively modulates lipopolysaccharide-induced TNF-alpha, IFN-gamma and IL-10 within mice tissues. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(2):176–86.

114. Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* agosto de 1997;26(2–3):221–5.

115. Franco-Trepat E, Alonso-Pérez A, Guillán-Fresco M, Jorge-Mora A, Crespo-Golmar A, López-Fagúndez M, et al. Amitriptyline blocks innate immune responses mediated by toll-like receptor 4 and IL-1 receptor: Preclinical and clinical evidence in osteoarthritis and gout. *British J Pharmacology.* janeiro de 2022;179(2):270–86.

116. Fattahian E, Hajhashemi V, Rabbani M, Minaiyan M, Mahzouni P. Anti-inflammatory Effect of Amitriptyline on Ulcerative Colitis in Normal and Reserpine-Induced Depressed Rats. 2016;

117. Dejbani P, Sahraei M, Chamanara M, Dehpour A, Rashidian A. Anti-inflammatory effect of amitriptyline in a rat model of acetic acid-induced colitis: the involvement of the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Fundam Clin Pharmacol.* outubro de 2021;35(5):843–51.

118. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet].* 2015 [citado 31 de agosto de 2023]; Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2015002500606

119. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(7):11420–7.

120. Arrigoni Martelli E, Tóth E, Segre AD, Corsico N. Mechanism of inhibition of experimental inflammation by antidepressant drugs. *European Journal of Pharmacology*. dezembro de 1967;2(3):229–33.
121. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, organizadores. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Tenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 2 p.

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Paciente)

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa: MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EM USO REGULAR DE CLOZAPINA E RELAÇÃO COM RESPOSTA CLÍNICA. Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre este projeto.

Objetivos: Com esse estudo, desejamos saber se há alguma relação entre as concentrações no sangue de um remédio para esquizofrenia (clozapina) e alterações no exame de sangue (hemograma), principalmente com as células de defesa, chamadas leucócitos.

Procedimentos do estudo: O estudo consiste em utilizar dados de seu prontuário e uma coleta de sangue caso você utilize clozapina. Todos os outros procedimentos realizados são exames de rotina, que você está acostumado a fazer. Além disso, você poderá ser contatado para fornecer algumas informações que possam estar faltando no seu prontuário.

Duração de participação no estudo: O estudo tem previsão de ser concluído em 2023, sendo que sua participação se dará apenas em dois momentos, ao consentir a utilização dos dados do seu prontuário e depois, caso seja contatado pelos pesquisadores, para fornecer algumas informações adicionais.

Benefícios, riscos e/ou desconfortos associados à participação no estudo:

Os riscos físicos envolvidos nesse estudo são os relacionados às coletas de sangue em exames de rotina. Apenas será realizada a coleta de sangue caso você utilize a clozapina. Os exames realizados já estão previstos, independentemente de sua participação na pesquisa você não terá nenhum prejuízo em seu atendimento médico. As perguntas que poderão ser feitas para complementar informações no seu prontuário podem causar algum desconforto ou constrangimento, porém, sua participação no estudo não o obriga a responder tais perguntas.

Voluntariedade: A participação neste estudo é voluntária, e a desistência após ingressar ou não a participação não implicará em nenhum tipo de prejuízo para o participante.

Ressarcimento: Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Armazenamento de dados e amostras: Seus dados serão armazenados em um banco de dados para pesquisas futuras, só podendo ser acessado por pesquisadores autorizados. Esses dados serão utilizados unicamente com o fim de pesquisa, sendo sempre obedecida a confidencialidade e o anonimato dos participantes. As amostras de sangue serão armazenadas até o exame e após isso por até 2 anos, estando disponíveis unicamente para fins de pesquisa por pessoal autorizado. Você poderá solicitar a qualquer momento o descarte desse material, sem nenhum prejuízo.

Todas as dúvidas que o participante tiver, poderão ser esclarecidas antes e durante o curso da pesquisa, através do pesquisador responsável Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, no Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, localizado no 4º andar do HCPA, sala 400n, telefone (51) 3359 8294 ou com Victor Hugo Schaly Cordova através do cel (51) 997507974

O Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado para esclarecimento de dúvidas, através do telefone 3359-7640 ou e-mail: cep@hcpa.edu.br, das 8h até as 17h.

Este documento será elaborado em duas vias, sendo uma delas entregue ao participante e outra mantida pelo grupo de pesquisadores.

Assinaturas:

Nome do participante: _____ Assinatura: _____

Nome do Responsável (mãe/pai): _____ Assinatura: _____

Nome do pesquisador: _____ Assinatura: _____

Local e data: _____

ANEXO B – Termo de compromisso para utilização de dados

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS (pesquisadores)

Os pesquisadores do projeto intitulado a MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA EM USO REGULAR DE CLOZAPINA E RELAÇÃO COM RESPOSTA CLÍNICA, se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes /sujeitos e suas respectivas informações associadas, contidas em prontuários e bases de dados do setor/instituição Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pesquisadores concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Pesquisador 1 Victor Hugo Cordova

Pesquisador 2 Paulo Silva Belmonte de Abreu

ANEXO C - Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS Ancorada com sugestão de perguntas

Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS Ancorada com sugestão de perguntas

Versão Ancorada - BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) mais Entrevista Clínica Estruturada

Paciente:		Número:	Data:
Entrevistador:		Fase:	
<p>Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente.</p>			
<p>Início da entrevista:</p> <p>Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação):</p> <p><i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?</i></p>			
1	RELATO DO PACIENTE	<p>PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).</p>	
Pergunta-guia		<p><i>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?</i></p>	

		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado.</p> <p>5 Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo.</p> <p>6 Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.</p>
2	RELATO DO PACIENTE	<p>ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (Quando se sente assim, você consegue saber o porquê? De que forma suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia a dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)</i></p>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso</p> <p>5 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.</p>

3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz.</p> <p>Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.</p> <p>2 Leve: Como acima, porém mais frequente.</p> <p>3 Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.</p> <p>4 Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.</p> <p>5 Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado.</p> <p>6 Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.)</p>
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, associações frouxas, incoerência, fuga de ideias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (por exemplo, “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.</p>

	<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente faz afirmações irrelevantes, uso infrequente de neologismos ou associações moderadamente frouxas.</p> <p>4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente.</p> <p>5 Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.</p> <p>6 Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.</p>
5	<p>RELATO DO PACIENTE</p> <p>SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.</p>
	<p>Pergunta-guia</p> <p><i>Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)</i></p>
	<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado ou frequentemente se sente levemente culpado.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado ou frequentemente se sente moderadamente culpado.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito culpado.</p> <p>5 Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado.</p> <p>6 Muito grave: Apresenta sentimento de culpa angustiante e constante ou delírios de culpa disseminados.</p>
6	<p>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</p> <p>TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (por exemplo, discinesia tardia).</p>

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Fica ocasionalmente agitado.</p> <p>2 Leve: Fica frequentemente agitado.</p> <p>3 Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>4 Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>5 Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.</p> <p>6 Muito grave: Anda de maneira frenética.</p>
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>MANEIRISMOS E POSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.</p>
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).</p> <p>2 Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimentação dos dedos de maneira anormal intermitentemente).</p> <p>3 Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.</p> <p>4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>5 Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>6 Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.</p>
8	RELATO DO PACIENTE	<p>IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>

	Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?</i>
	<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>2 Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>3 Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.</p> <p>4 Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).</p> <p>5 Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.</p> <p>6 Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.</p>	
9	RELATO DO PACIENTE	HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia	<i>Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)</i>
	<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.</p> <p>5 Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.</p>	

		6	Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.
10	RELATO DO PACIENTE		HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
	Pergunta-guia		<i>Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)</i>
		0	Não relatado.
		1	Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.
		2	Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada.
		3	Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada.
		4	Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva.
		5	Grave: Expressou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.
		6	Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.
11	RELATO DO PACIENTE		DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.

	Pergunta-guia	<i>Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade. Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade. Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras. Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes. Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado). Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.
12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTAMENTO ALUCINA TÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar “vozes na minha cabeça” ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.
	Pergunta-guia	<i>Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)</i>

		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.</p> <p>2 Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.</p> <p>3 Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa).</p> <p>4 Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.</p> <p>5 Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).</p> <p>6 Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).</p>
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.</p>
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.</p> <p>3 Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.</p> <p>4 Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimentada-se muito lentamente.</p> <p>5 Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta.</p> <p>6 Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.</p>
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	<p>FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA:</p> <p>Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.</p>

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Não parece motivado.</p> <p>2 Leve: Parece evasivo em certos assuntos.</p> <p>3 Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.</p> <p>4 Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.</p> <p>5 Grave: Recusa-se a responder a algumas questões.</p> <p>6 Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.</p>
15	RELATO DO PACIENTE	<p>ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?</i></p>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.</p> <p>2 Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).</p> <p>3 Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.</p> <p>4 Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.</p> <p>5 Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus).</p> <p>6 Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).</p>

16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por <i>deficits</i> na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIAMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção. Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada. Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente. Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada). Grave: Profundo achatamento de afeto. Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Significação clínica duvidosa. Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo. Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo. Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico. Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista. Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

	Pergunta-guia	<i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Reentrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?</i>
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Parece um pouco confuso. Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004. Moderado: Indica 1992. Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está. Grave: Não faz ideia de onde está. Muito grave: Não sabe quem é.

ANEXO D

INFLAMMATORY MARKERS IN OUTPATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA DIAGNOSIS IN REGULAR USE OF CLOZAPINE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Dear Mr Cordova,

We have received the above referenced manuscript you submitted to Journal of Psychiatric Research. It has been assigned the following manuscript number: JPSYCHIATRRES-D-23-01250.

To track the status of your manuscript, please log in as an author at <https://www.editorialmanager.com/jpsychiatrres/>, and navigate to the "Submissions Being Processed" folder.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,
Journal of Psychiatric Research

More information and support

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

