

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOSE DIÁRIA DE CLOZAPINA E NÍVEIS DO  
FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO EM PACIENTES  
COM ESQUIZOFRENIA**

**MARIANA GUEDES PEDRINI**

Orientadora: Profa. Dra Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, Abril, 2011

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOSE DIÁRIA DE CLOZAPINA E NÍVEIS DO  
FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO EM PACIENTES  
COM ESQUIZOFRENIA**

**MARIANA GUEDES PEDRINI**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria.

Orientadora Profa. Dra Clarissa Gama

**Porto Alegre, Brasil, 2011**

**P371a** *Pedrini, Mariana Guedes*

Associação entre dose diária de clozapina e níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em pacientes com esquizofrenia / Mariana Guedes Pedrini ; orient. Clarissa Gama. – 2011.

78 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Esquizofrenia 2. Clozapina 3. Agentes antipsicóticos 4.

Cognição 5. Fator neurotrófico derivado do encéfalo I. Gama,

Clarissa II. Título.

NLM: WM 203

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>11</b>
2.1 ESQUIZOFRENIA.....	11
2.2 FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO .....	13
2.2.1 BDNF E ESQUIZOFRENIA.....	14
2.3 CLOZAPINA.....	17
2.3.1 CLOZAPINA E BDNF.....	20
2.4 ESQUIZOFRENIA E COGNIÇÃO.....	20
2.4.1 ESQUIZOFRENIA, COGNIÇÃO, CLOZAPINA E BDNF.....	22
<b>3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>24</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>30</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
<b>6 METODOLOGIA.....</b>	<b>32</b>
<b>7 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>34</b>
<b>8 ARTIGO.....</b>	<b>35</b>
8.1 VERSÃO EM INGLÊS.....	35
8.2 VERSÃO EM PORTUGUÊS.....	53
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 1 ESCALA.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO 2 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO.....</b>	<b>77</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMPA	receptor glutamatérgico tipo AMPA
BDNF	do inglês, <i>brain derived neurotrophic factor</i> - fator neurotrófico derivado do cérebro
BDNFMet	presença de heterozigose para o alelo met do BDNF
BPRS	do inglês, <i>brief psychiatry rating scale</i> - escala breve de avaliação psiquiátrica
CLZ	clozapina
DSM-IV-TR	do inglês, <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> - manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais, 4 <sup>a</sup> . Ed
ELISA	do inglês <i>enzyme linked immuno sorbent assay</i> - ensaio imuno-absorvente ligado à enzima
Met	do inglês, <i>methionine</i> - metionina
mRNA	mensageiro do ácido ribonucléico
NMDA	receptor glutamatérgico n metil d aspartato
NT	neurotrofina
Trk	do inglês, <i>tyrosine kinase receptor</i> - receptor tirosina cinase
SZ	do ingles, <i>Schizophrenia</i> - Esquizofrenia
SNP	do inglês, <i>single nucleotide polymorphism</i> - polimorfismo de nucleotídeo único
Val	valina

## **RESUMO**

### **Introdução**

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem um papel crítico no desenvolvimento e plasticidade neuronal. Acredita-se que a alteração na sinalização do BDNF contribua para a patogênese da esquizofrenia (SZ), especialmente em relação ao déficit cognitivo. Alguns estudos com pacientes esquizofrênicos têm mostrado um efeito benéfico, e outros um efeito prejudicial, da clozapina (CLZ) na cognição.

### **Objetivos**

O presente estudo tem por objetivo avaliar a associação entre a dose diária de CLZ e os níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ.

### **Material e Métodos**

Foram selecionados dois grupos de pacientes com SZ (n=44) de acordo com o critério do DSM-IV-TR, cronicamente medicados com CLZ (n=31) e antipsicóticos típicos (n=13). Foram coletados 5ml de amostras de sangue por venopunção.

### **Resultados**

Os níveis séricos de BDNF foram correlacionados significativamente com a dose diária de CLZ ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$ ), mas não com a dose diária de antipsicóticos típicos ( $r=0.208$ ,  $p=0.496$ ).

## **Conclusão**

Este estudo sugere que os níveis de BDNF sérico estão correlacionados com a dose diária de CLZ, e que isto deve levar à melhora na cognição observada nos pacientes com SZ tratados com CLZ. Apesar da forte evidência de que a administração crônica de CLZ é efetiva para pacientes com SZ, ainda não se sabe como os antipsicóticos atípicos regulam a expressão do BDNF. A concentração sérica de BDNF na SZ merece futuras investigações, visando o papel das neurotrofinas na resposta cognitiva ao tratamento com CLZ e outros antipsicóticos atípicos.

## **Palavras-Chave**

Fator neurotrófico derivado do cérebro; Esquizofrenia; Clozapina; Antipsicóticos; Função Cognitiva.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a critical role in neurodevelopment and neuroplasticity. Altered BDNF signaling is thought to contribute to the pathogenesis of schizophrenia (SZ) especially in relation to cognitive deficits. Clozapine (CLZ) has shown a beneficial effect on cognition in SZ in some studies and a detrimental effect in others.

### **Objectives**

The aim of the present study was to evaluate the association between CLZ daily dose and serum BDNF levels.

### **Methods**

Two groups of chronically medicated DSM-IV-TR SZ patients (n=44), on treatment with CLZ (n=31) and typical antipsychotics (n=13) had 5ml blood samples collected by venipuncture.

### **Results**

Serum BDNF levels were significantly correlated with CLZ daily dose ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$ ), but not with typical antipsychotic daily dose ( $r=0.208$ ,  $p=0.496$ ).



**Conclusion**

This study suggests that serum BDNF levels are correlated with CLZ daily dose, and this may lead to the cognitive enhancement as seen in patients with SZ under CLZ. Despite the strong evidence that chronic administration of CLZ is effective for patients with SZ, it is still unknown whether atypical antipsychotic drugs regulate BDNF expression. Serum BDNF concentration in SZ merits further investigations with regard to the role of neurotrophins in the cognitive response to treatment with CLZ and other atypical antipsychotics.

**Key-words:** Brain-derived neurotrophic factor; Schizophrenia; Clozapine; Antipsychotics; Cognitive functioning.

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (SZ) é uma doença mental complexa e grave com etiologia e patofisiologia pouco definidas (1). É caracterizada por distorções do pensamento, delírios bizarros, alterações na sensopercepção e respostas emocionais inadequadas, que levam o paciente a algum grau de deterioração. Esses sintomas ocorrem com o paciente lúcido, mas geralmente levam a uma diminuição da capacidade intelectual (2,3).

Os déficits neuropsicológicos são um achado consistente em grupos de indivíduos com SZ, sendo evidentes em uma ampla gama de habilidades cognitivas, que incluem a memória, a capacidade psicomotora, a atenção e dificuldades em alterar o conjunto de respostas. Esses déficits são clinicamente significativos na medida em que estão ligados ao grau de dificuldade que alguns indivíduos com SZ têm com atividades de vida diária, bem como a capacidade de adquirir habilidades na reabilitação psicossocial. Da mesma forma, a gravidade dos déficits neuropsicológicos é um preditor relativamente forte do resultado vocacional (1,4).

A SZ pode ser considerada uma doença multifatorial, com causa desconhecida, tendo muitas hipóteses para tal. As teorias convergem para um conceito mais global, o da SZ como uma patologia neurodesenvolvimental (5). Sua patofisiologia pode ser resultante de uma perda da regulação na plasticidade sináptica (6) por alterações de neurotrofinas (NTs) (7), radicais livres (8,9) e processos inflamatórios (10).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é a NT mais abundante no sistema nervoso central, sendo importante para a neurogênese, sobrevivência neuronal e maturação normal do desenvolvimento das vias neurais (11). Foi demonstrado que os níveis de BDNF no início da SZ podem estar associados com o processo patofisiológico, assim como com a gravidade dos sintomas psicóticos positivos e negativos (12). Além disso, o BDNF é um fator chave no aprendizado e memória. Acredita-se que a alteração na sinalização de BDNF contribua para a patogênese da SZ, especialmente em relação ao déficit cognitivo (13,14).

A clozapina (CLZ) é considerada o protótipo dos antipsicóticos atípicos, é considerada o antipsicótico ideal quando outros antipsicóticos falham e é, por isso, tida como o padrão-ouro de eficácia em termos do tratamento da SZ (15). Alguns estudos mostraram um efeito benéfico, e outros um efeito prejudicial, da CLZ na cognição (16).

Estudos que permitam avançar no entendimento da psicopatologia deste grupo de pacientes e da resposta ao tratamento, são da maior importância, na medida em que proporcionarão futuras tentativas terapêuticas.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Esquizofrenia**

A SZ é uma doença mental complexa e grave com etiologia e patofisiologia pouco definidas (1). A doença tem sido observada no mundo inteiro. As prevalências entre adultos, com frequência, se situam na faixa de 0,5 a 1,5%. A idade média de início do primeiro episódio psicótico de SZ situa-se na primeira metade da faixa dos 20 anos para homens e final da faixa dos 20 para as mulheres (2).

Os indivíduos com início precoce são, mais frequentemente, do sexo masculino, e têm um ajustamento pré-mórbido mais fraco, aquisição educacional inferior, mais evidências de anormalidades estruturais do cérebro, sinais e sintomas negativos mais proeminentes, mais evidências de prejuízo cognitivo, avaliado com testes neuropsicológicos, e um pior resultado (2).

Em relação aos critérios diagnósticos, os principais sistemas de classificação dos transtornos mentais são a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 e o DSM-IV-TR. A CID é mais abrangente, não exigindo deterioração após a doença, enquanto que o DSM-IV-TR exige esta ocorrência. Ambas as classificações requerem a exclusão de doenças clínicas que poderiam apresentar-se com sintomas psicóticos, abuso de substâncias psicoativas e transtornos graves de humor. Os critérios diagnósticos da SZ, baseados em características fenomenológicas, estão presentes no DSM-IV-TR e são apresentados no quadro 1 (2,3).

**Quadro 1:** Critérios diagnósticos da SZ segundo o DSM-IV-TR

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

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

Nota: Apenas um sintoma do critério A é necessário se os delírios são bizarros ou as alucinações consistem em vozes que comentam o comportamento ou os pensamentos da pessoa, ou duas ou mais vozes conversando entre si.

**B: Disfunção social/ocupacional:** Por uma porção significativa do tempo desde o início da perturbação, uma ou mais áreas importantes do funcionamento, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou quando o início se dá na infância ou adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de alcance interpessoal, acadêmico ou ocupacional).

**C: Duração:** Sinais contínuos da perturbação persistem pelo período mínimo de 6 meses. Esse período de 6 meses deve incluir pelo menos um mês de sintomas (ou menos, se tratado com sucesso) que satisfazem o critério A (i.é., sintomas da fase ativa) 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 relacionados no Critério A presentes de uma forma atenuada (p. ex., crenças estranhas, experiências perceptivas incomuns).

**D: Exclusão de Transtorno Esquizoafetivo e Transtorno de Humor.** O Transtorno Esquizoafetivo e o Transtorno do Humor com Características Psicóticas foram descartados, porque (1) nenhum Episódio Depressivo Maior, Maníaco ou Misto ocorreu concomitantemente aos sintomas da fase ativa; ou (2) se os episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve com relação à duração dos períodos ativo e residual.

**E: Exclusão de substância/condição médica geral:** A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., uma droga de abuso, um medicamento) ou uma condição médica geral.

**F. Relação com um Transtorno Geral do Desenvolvimento:** Se existe um histórico de Transtorno Autista ou de outro Transtorno Global do Desenvolvimento, o diagnóstico adicional de Esquizofrenia é feito apenas se delírios ou alucinações proeminentes também estão presentes pelo período mínimo de 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso).

## *2.2 Fator neurotrófico derivado do cérebro*

As NTs constituem uma família de pequenas proteínas secretadas, que incluem o fator de crescimento neural, o BDNF, a neurotrofina-3 e NT-4/5. O efeito primário das NTs na sinalização celular é a ativação de um receptor tirosina cinase da família Trk. Embora as NTs tenham sido tradicionalmente vistas como fatores reguladores da sobrevivência e da diferenciação neuronal, elas têm adquirido importância fundamental na pesquisa dos mecanismos de plasticidade neuronal (17,18). Estudos recentes demonstram que os mRNA das NTs são fortemente expressos em áreas cerebrais com alto grau de plasticidade dependente de atividade, como o hipocampo e o neocórtex (17).

A hipótese vigente propõe que a atividade neuronal regula a expressão, a secreção e a sinalização das NTs, e que estas medeiam as mudanças específicas na eficácia e na morfologia das sinapses causadas pela atividade (17).

O BDNF é importante para a neurogênese, sobrevivência neuronal, e maturação normal do desenvolvimento de novas vias neurais. No adulto, ele não somente é importante para a plasticidade sináptica e crescimento dendrítico, mas também é essencial para a memória de longo prazo (11, 19,20).

O BDNF é um dos candidatos mais promissores ao papel de mediador das mudanças plásticas dependentes de atividade neuronal. Essa NT tem sua expressão e liberação dependentes de atividade, e considerando seu

padrão de expressão e seus efeitos celulares, tem-se considerado que a plasticidade neuronal é a função primária do BDNF (17).

Alguns dos efeitos do BDNF são:

- Promove a diferenciação, o crescimento neurítico e a sobrevivência de vários tipos neuronais.
- Protege o hipocampo e o córtex da isquemia e da perda neural induzida pela axotomia;
- Aumenta a transmissão glutamatérgica;
- É necessário para a indução de potenciação de longa duração (LTP);
- Estimula a síntese de proteínas ligadas às vesículas sinápticas;
- Modula o crescimento e a complexidade dos dendritos;
- Aumenta a fosforilação dos receptores de glutamato tipo NMDA e AMPA;
- Facilita a liberação de acetilcolina (17).

Em resumo, o BDNF é um fator necessário para a sobrevivência, diferenciação e crescimento neuronal, sendo produzido nas plaquetas periféricas e no sistema nervoso central (21). Pode-se correlacionar os níveis corticais de BDNF com sua concentração sanguínea, pois foi descrita uma alta correlação positiva ( $r=0,81$ ) entre os níveis séricos e corticais do BDNF, uma vez que esta substância atravessa a barreira hematoencefálica (22).

### *2.2.1 BDNF e esquizofrenia*

Uma das características cardinais da SZ é a perturbação na conectividade sináptica. Embora a etiologia da SZ não seja conhecida, acredita-se que seja um transtorno do desenvolvimento, envolvendo a

interação de um potencial número de genes candidatos: DISC-1, neuregulin/ErbB4, dysbindin, Akt1, BDNF, e o receptor NMDA (23). Além disso, foi descrito que moléculas que são críticas no desenvolvimento e manutenção dos neurônios corticais e das sinapses corticais, como o BDNF, devem ter um papel na neuropatologia da SZ (18).

O polimorfismo do BDNF val66met é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) que na posição 196/758 produz uma substituição do aminoácido valina por uma metionina no codon 66 (val66met) do cromossomo 11p13 (NCBI SNP Cluster D: rs6265). Existem algumas evidências da associação deste polimorfismo com doenças do sistema nervoso central: uma metanálise verificou a associação entre o polimorfismo do BDNF val66met com transtornos alimentares, transtornos relacionados a substâncias e SZ (6,24).

Além disso, acredita-se que esse polimorfismo tenha efeitos na função e morfologia do córtex pré-frontal (24). Um recente estudo de imagem mostrou que o gene do BDNF afeta a função cerebral pré-frontal de pacientes com alto risco genético para SZ, sugerindo que o BDNF possa ser um dos fatores hereditários envolvidos no desenvolvimento anormal da função pré-frontal na SZ (24). Como foi apontado por Post, o polimorfismo val66met do BDNF está associado com disfunção da cognição, estando presente em indivíduos que possuem um prejuízo em tarefas cognitivas (11, 25).

Múltiplas linhas de evidência sugerem um papel para o BDNF na patofisiologia da SZ, embora não seja claro como esta NT possa contribuir para a função cerebral alterada no transtorno ou naqueles que têm risco genético. Estudos mostram que a variação no gene do BDNF modula a



função pré-frontal e límbica e sugere que possa contribuir para as diferenças na função cerebral vista naqueles com alto risco para a doença (26).

Níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ têm sido amplamente apresentados na literatura. Alguns estudos detectaram diminuição (27, 28, 29, 30, 31, 32) e outros aumentos dos níveis séricos de BDNF (7) comparado com controles. Uma recente metanálise com pacientes esquizofrênicos apresentou uma associação entre diminuição dos níveis séricos de BDNF e avanço da idade, mas não entre BDNF e dosagem da medicação (33). Estudos com pacientes virgens de tratamento identificaram diminuição dos níveis séricos de BDNF no início da psicose (30, 34) e indicaram que baixos níveis séricos de BDNF no início da SZ estão associados com uma longa duração de psicose não tratada (35). Também foi apresentado que níveis séricos de BDNF no início da SZ podem estar associados com o processo patofisiológico, assim como com a gravidade dos sintomas positivos e negativos (12).

A literatura é conflitante ao concluir se o tratamento com antipsicóticos altera os níveis séricos de BDNF em pacientes esquizofrênicos. Diferenças entre antipsicóticos típicos e alguns antipsicóticos atípicos, em relação aos mecanismos neurotróficos e neuroprotetores, podem ter implicações no curso clínico da desordem e na perda cortical associada à SZ (8, 9, 27, 33, 36). Além disso, já foi descrito que os antipsicóticos atípicos devem modular a expressão do BDNF favoravelmente (27,33).

### 2.3 Clozapina

A CLZ, um antagonista de serotonina 2A/dopamina, é considerada o “protótipo” dos antipsicóticos e tem um dos mais complexos perfis farmacológicos dos fármacos desta classe. Composto heterocíclico do grupo das dibenzodiazepinas, sua meia-vida de eliminação é de 10 a 17 horas, sendo metabolizada no fígado pelas enzimas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 em norclozapina, a qual, provavelmente, tem alguma afinidade pelos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>2</sub> e de dopamina D<sub>2</sub>. (37).

Foi descoberta em 1959 na Suíça, e devido a uma série de mortes, devido à agranulocitose, seu uso foi banido no mundo todo em 1975 (38). Os pacientes que se beneficiaram com o seu uso passaram, então, ao tratamento com outros antipsicóticos; contudo, muitos desses tiveram seu estado clínico deteriorado com a mudança do tratamento (15,38).

A CLZ permanece o antipsicótico atípico de referência, porém, de uso limitado aos casos refratários de SZ, aos pacientes com sintomas extrapiramidais de difícil controle e àqueles portadores de discinesia tardia. Também, é tida como o único antipsicótico com a característica bem documentada de redução do risco de suicídio na SZ. Pode ser especialmente útil em reduzir a violência e o comportamento agressivo (15).

O tratamento da SZ continua a representar um desafio, e a CLZ é rotineiramente posicionada como uma terceira linha de tratamento para este transtorno. Uma recente revisão sugere que esta conduta seja re-examinada, tendo em vista a superioridade clínica da CLZ comparada com todos os outros antipsicóticos (39).

A resposta à CLZ, nos pacientes resistentes aos antipsicóticos típicos, pode não ser evidente até depois de 6 meses ou mesmo por períodos mais longos. Aproximadamente 30% destes pacientes respondem em 6 semanas e outros 30% mais lentamente (15).

A CLZ pode melhorar sintomas negativos e melhorar a disfunção cognitiva, embora não altere a hipofrontalidade – redução no fluxo sanguíneo cerebral no lobo pré-frontal (40). Também, foi demonstrado que a CLZ pode normalizar o padrão da ativação cerebral durante o teste de atenção em um grau maior do que a risperidona em pacientes resistentes a este último (41). Um recente estudo mostrou que a memantina como tratamento adjuvante à CLZ, mas não a outro antipsicótico, melhora significativamente sintomas positivos, negativos e cognitivos no tratamento de pacientes com SZ refratária (42). Porém, a melhora na sintomatologia não está relacionada com os níveis séricos do BDNF (43).

Os mecanismos de ação propostos para a CLZ são descritos no quadro 2 (5).

**Quadro 2:** Mecanismos de ação propostos para a CLZ

Via de Ação	Mecanismo proposto e evidências
	<p>Bloqueio de receptores D<sub>4</sub>: A CLZ é o único antipsicótico que tem maior afinidade pelos receptores de dopamina D<sub>4</sub> em relação aos outros receptores dopaminérgicos. Porém, um antagonista D<sub>4</sub> seletivo não teve efeito antipsicótico.</p>
	<p>Bloqueio seletivo dos receptores D<sub>2</sub> mesolímbicos: A baixa potência da CLZ como antagonista de receptores de dopamina D<sub>2</sub> faz com que ela seja deslocada pela dopamina endógena na via nigroestriatal, onde há mais dopamina; na via mesolímbica, devido à menor concentração de dopamina, o bloqueio D<sub>2</sub> seria mais efetivo.</p>
	<p>Relação do bloqueio 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>: Vários antipsicóticos de nova geração são antagonistas mais potentes de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> do que de receptores de dopamina D<sub>2</sub>, o que levaria a uma “ativação frontal” pela modulação da atividade serotoninérgica.</p>
	<p>Aumento da atividade colinérgica: Pacientes com CLZ passam a fumar menos; o déficit de supressão do P50, potencial de ação em parte modulado pelo sistema colinérgico, melhora com o uso da CLZ.</p>
	<p>α-2-adrenérgico: A CLZ bloqueia os receptores α-2-adrenérgicos; a associação de antagonistas α-2 a antipsicóticos típicos produz melhora clínica.</p>
	<p>Receptores de adenosina: A CLZ diminui consideravelmente o limiar convulsivante, que, por sua vez, é um estímulo importante para a liberação de adenosina. O efeito da CLZ em induzir c-fos <i>no nucleus acumbens</i> de ratos é inibida por um agonista do receptor A2A.</p>

### 2.3.1 Clozapina e BDNF

Em relação aos níveis de BDNF e a dose diária de CLZ em pacientes com SZ, poucos achados são encontrados na literatura. Um estudo mostrou que os níveis séricos de BDNF em pacientes esquizofrênicos crônicos (média de idade de 48 anos, 22 anos de duração de doença), em uso de CLZ, estavam elevados em relação aos pacientes em uso de risperidona e também em relação aos controles (31). Foi relatado por Bai *et al.* que o tratamento crônico com os antipsicóticos atípicos CLZ e olanzapina aumentam a expressão do RNAm do BDNF no hipocampo do rato, enquanto que o haloperidol diminui a expressão do RNAm do BDNF (44).

Grillo *et al.*, verificou uma tendência significativamente maior de níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ crônicos em uso de CLZ, em relação aos níveis séricos do BDNF de pacientes em uso de antipsicóticos típicos. Além disso, os níveis de BDNF mostraram-se positivamente correlacionados com a dose diária de CLZ (27).

## 2.4 Esquizofrenia e cognição

A SZ pode ser considerada como uma doença cerebral progressiva com anormalidades do volume cerebral que são, em grande parte, influenciadas por fatores genéticos. Como foi descrito por Lieberman, diversos achados de neuroimagem e *post-mortem*, junto com o deterioro do comportamento e da cognição, podem refletir um limitado, mas significativo processo neurodegenerativo, provavelmente mais ativo nos anos iniciais (5-

10 anos) da doença (45, 46).

As alterações cognitivas são características centrais na SZ e diversos estudos vêm sendo realizados no sentido de caracterizar as principais alterações cognitivas na SZ, identificar suas bases neurobiológicas e padronizar instrumentos de pesquisa, fundamentais para o advento de novos alvos para intervenções farmacológicas na SZ (47).

Declínio na função intelectual geral (entre as idades de 4 e 7 anos) e baixos escores, persistentemente, em testes cognitivos durante a infância precoce (idades entre 3 e 11 anos) mostram alguma especificidade para a SZ e transtornos do espectro da SZ, enquanto problemas emocionais e sociais parecem não ser indicadores específicos para uma variedade de desfechos psiquiátricos no adulto. Por estas razões, essas medidas se mostram promissoras como marcadores endofenótipos para estudos genéticos (1).

Pacientes esquizofrênicos crônicos apresentam deterioro cognitivo substancial com níveis de funcionamento abaixo da média (13). O perfil neuropsicológico da SZ é tipicamente caracterizado por proeminentes déficits específicos na memória e aprendizado, memória de trabalho, funções executivas, atenção, velocidade de processamento (48). Uma região cerebral primária envolvida na memória de trabalho é o córtex dorsolateral pré-frontal, onde anormalidades foram achadas em estudos *post-mortem* de pacientes com SZ. Estudos de família e de gêmeos têm sugerido hereditariedade dos déficits da memória de trabalho na SZ (49).

#### 2.4.1 Esquizofrenia, cognição, clozapina e BDNF

Duas áreas com papéis bem documentados em múltiplos domínios da cognição, o hipocampo e o córtex pré-frontal, apresentam reduções na expressão do mRNA do BDNF e da proteína do BDNF em estudos *post-mortem*, sugerindo que neurônios corticais intrínsecos, neurônios aferentes e neurônios alvo devem receber menos suporte trófico neste transtorno (18, 34, 50).

Em experimentos animais, a aquisição e manutenção da memória espacial estão prejudicadas quando a sinalização do BDNF está diminuída. Porém, o BDNF cerebral está aumentado quando roedores desempenham uma tarefa de aprendizado espacial ou são colocados em ambientes cognitivamente estimulantes (51). Um estudo recente sugeriu que níveis séricos do BDNF poderiam servir como um biomarcador periférico para os efeitos do treinamento cognitivo intensivo (51). Levando-se em conta a intervenção comportamental, verificou-se que níveis séricos do BDNF estão significativamente aumentados em pacientes esquizofrênicos em dieta hipocalórica (52). Contudo, não há métodos empíricos para identificar qualquer característica específica em pacientes com SZ, em particular, para determinar seu status cognitivo (53).

A introdução da CLZ para o tratamento de pacientes esquizofrênicos pouco responsivos levou esperança aos pacientes, seus familiares e cuidadores (54). Dados sustentam crescente evidência em relação à modulação do efeito da CLZ na cognição. Há alguns relatos de que a CLZ pode produzir melhora nos sintomas e na cognição (velocidade psicomotora,

fluência verbal, aprendizado verbal e memória), mudanças positivas que parecem ocorrer independentemente de um ou outro e podem refletir um impacto no remediável funcionamento cerebral e pode oferecer vantagens aos pacientes com SZ ao aumentar a possibilidade de um melhor funcionamento vocacional e qualidade de vida (4, 50, 55).

A CLZ pode ocasionar, em alguns pacientes, um verdadeiro “renascimento”, caracterizado como um nível normal de funcionamento cognitivo, interpessoal e vocacional e não apenas melhora de sintomas positivos. Infelizmente, a magnitude do efeito terapêutico é alcançada por poucos pacientes (15).

Foi realizado um estudo com modelo animal de SZ para se detectar o efeito benéfico dos antipsicóticos na cognição. Constatou-se que tratamentos com haloperidol e CLZ têm um efeito moderadamente benéfico na cognição (56).

Por fim, estas particularidades do BDNF apontam para uma contribuição desta substância na patofisiologia da SZ e no funcionamento cognitivo. Levando-se em conta que a CLZ aumenta os níveis séricos de BDNF, é possível formular a hipótese de que pacientes com SZ tratados com CLZ apresentam uma melhora da cognição.



### 3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Rapoport JL, Addington A, Frangou S. The neurodevelopmental model of schizophrenia: what can very early onset cases tell us?. *Current Psychiatry Reports* 2005, 7 (2): 81-2
- (2) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th. Ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- (3) Organização Mundial da Saúde. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
- (4) Manschreck TC, Redmond DA, Candela SF, Maher BA. Effects of Clozapine on psychiatric symptoms, cognition, and functional outcome in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1999, 11: 481-489.
- (5) Lara D, Gama, CS, Abreu, PB. Esquizofrenia. In: Kapczinski F; Quevedo, J; Isquierdo, I. *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2 ed. Porto Alegre: Artemed, 2004. p 285-297.
- (6) Gratacos M, Gonzalez JR, Mercader JM, Cid RD, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta- Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2007, 61 (6): 911-922.
- (7) Gama CS, Andreazza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Letters* 2007, 420 (1): 45-8.
- (8) Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2006, 30 (3): 512-5.
- (9) Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Lobato MI, Berk M, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Elevated serum thiobarbituric acid reative substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neuroscience Letters* 2008, 433 (3): 270-3.
- (10) Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996, 45:43-49.

- (11) Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *Journal of Psychiatric Research* 2007, 41 (12): 979-990.
- (12) Rizos EN, Rontos I, Laskos E, Arsenis G, Michalopoulou PG, Vasilopoulos D, Gournellis R, Lykouras L. Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008, 32 (5): 1308-11.
- (13) Carlino D, Leone E, Di Cola F, Baj G, Marin R, Dinelli G, Tongiorgi E, De Vanna M. Low serumtruncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schiphrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2010. *in press*.
- (14) Dias VV, Brissos S, Frey BN, Andreazza AC, Cardoso C, Kapczinski F. Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2009, 11 (6): 663-71.
- (15) Gama CS, Pedrini M, Miranda-Scippa AMA, Sena PE, Oliveira IR, Abreu PB. Antipsicóticos atípicos. In: Sena EP, Miranda-Scippa AMA, Quarantini, LC, Oliveira IR. *Psicofarmacologia Clínica*. 3 ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2010. p. 214-225.
- (16) Rajji TK, Uchida H, Ismail Z, Ng W, Mamo DC, Remington G, Pollock BG, Mulsant BH. Clozapine and global cognition in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2010, 30 (4): 431-6.
- (17) Arteni NS, Netto CA. Neuroplasticidade. In: Kapczinski F; Quevedo, J; Isquierdo, I. *Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos*. 2 ed. Porto Alegre: Artemed, 2004. p 71-82.
- (18) Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2003, 8 (6):592-610.
- (19) Bekinschtein P., Cammarota M., Katche C., Slipczuk L., Rossato J.I, Goldin A., Izquierdo I., Medina J.H. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008, 105 (7): 2711-6.
- (20) Qian L, Zhao J, Yongyong S, Zhao X, Feng G, Xu F, Zhu S, He L. Brain-derived neurotrophic factor and risk of schizophrenia: an association study and meta-analysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007, 353(3): 738-43.
- (21) Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences* 2000, 23: 639-645.
- (22) Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neuroscience Letters* 2002, 328:261-264.

- (23) Balu DT, Coyle JT. Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010. *in press*.
- (24) Whalley HC, Baug BJ, Hall J, Job DE, McIntosh AM, Cunningham-Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM. Effects of the BDNF val66met polymorphism on prefrontal brain function in a population at high genetic risk of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2010, 153B(8): 1747-82.
- (25) Egan MF, Kojima M, Callicot JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003, 112(2): 257-269.
- (26) Baig BJ, Whalley HC, Hall J, McIntosh AM, Job DE, Cunningham-Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM. Functional magnetic resonance imaging of BDNF val66met polymorphism in unmedicated subjects at high risk of schizophrenia performing a verbal memory task. *Psychiatry Research* 2010, 183(3): 195-201.
- (27) Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela LV, Lara DR. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *Journal of Psychiatric Research* 2007, 41(1-2): 31-5.
- (28) Pirildar S, Gonul AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004, 28(4): 709-13.
- (29) Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Murakate T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2002, 110(3): 249-57.
- (30) Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Gonzalez-Gomez C, Mosquera F, Gonzalez-Garcia G, Matute C. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorders patients. *Schizophrenia Research* 2006, 86(1-3): 321-322.
- (31) Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neuroscience Letters* 2005, 382(1-2): 27-32.
- (32) Xiu MH, Hui L, Dang YF, Hou TD, Zhang CX, Zheng YL, da Chen C, Kosten TR, Zhang XY. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33 (8) (2009) 1508-12.
- (33) Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with

meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 2010. *in press*.

(34) Jindal RD, AK Pillai, SP Mahadik, K Eklund, Montrose DM, Keshavan MS. Decreased BDNF in patients with antipsychotic naïve first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010, 119(1-3): 47-51.

(35) Rizos EN, Michalopoulou PG, Siafakas N, Stefanis N, Douzenis A, Rontos I, Laskos E, Kastania A, Zoumpourlis V, Lykouras L. Association of serum brain-derived neurotrophin factor and duration of untreated psychosis in first-episode patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2010, 62(2): 87-90.

(36) Gama CS, Berk M, Andreazza AC, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor and thiobarbituric acid reative substances in chronically medicated schizophrenic patients: a positive correlation. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2008, 30(4): 337-40.

(37) Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Pratical Applications*. 3ed. Cambridge University Press, New York, 2008.

(38) Young CR, Longhurst JG, Bowers MB Jr, Mazure CM. The expanding indications for clozapine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1997, 5(3): 1508-12.

(39) Agid O, Foussias G, Singh S, Remington F. Where to position clozapine: re-examining the evidence. *Canadian Journal of Psychiatry* 2010, 55(10): 677-84.

(40) Zhao J, He X, Liu Z, Yang D. The effects of clozapine on cognitive function and regional cerebral blood flow in the negative symptom profile schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Medicine* 2006, 36 (2): 171-81.

(41) Molina V, Tamayo P, Montes C, De Luxán A, Martins C, Rivas N, Sancho C, Dominguez-Gil A. Clozapine may partially compensate for task-related brain perfusion abnormalities in risperidone-resistant schizophrenia patients, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biological Psychiatry* 2008, 32(4): 948-54.

(42) de Lucena D, Fernades BS, Berk M, Doss S, Medeiros DW, Pedrini M, Kunz M, Gomes FA, Giglio LF, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS, Gama CS, Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine, *Journal of Clinical Psychiatry* 2009, 70(10): 1416-23.

(43) de Lucena D, Fernandes BS, Kunz M, Fries GR, Stertz L, Aguiar B, Pfaffenseller B, Gama CS. Lack of association between serum brain-derived neurotrophic factor levels and improvement of schizophrenia symptoms in a

double-blind, randomized, placebo-controlled trial of memantine as adjunctive therapy to clozapine, *Journal of Clinical Psychiatry* 2010, 71(1): 91-2.

(44) Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keegan D, Li XM. Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs, *Journal of Neuroscience Research* 2003, 71(1): 127-131.

(45) Lieberman JA, Pathophysiologic mechanism in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia, *Journal of Clinical Psychiatry* 1999, 60 (Suppl. 12): 9-12.

(46) Van Haren NEM, Cahna W, Hulshiff Pola HE, Kahna RS. Schizophrenia as a progressive brain disease. *European Psychiatry* 2008, 23(4): 245-54

(47) Ferreira Junior BC, Barbosa MA, Barbosa IG, Hara C, Rocha FL. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2010, 32(2):57-63.

(48) Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2010, 12(3): 383-92.

(49) Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry* 2003, 160: 636-645.

(50) McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia, *Journal of Clinical Psychiatry* 1999, 60(suppl 12): 24-9.

(51) Vinogradov S, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?. *Biological Psychiatry* 2009, 66(6): 549-53.

(52) Guimarães LR, Jacka F, Gama CS, Berk M, Leitão-Azevedo CL, Belmonte-de-Abreu MG, Lobato MI, Andreazza AC, Ceresér KM, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu P. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008, 32(6): 1595-8.

(53) Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis, *Schizophrenia Research* 2007, 91(1-3): 1-5.

(54) Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, Chang H, Zarate C Jr, Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole JO, Schatzberg AF. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania, *American Journal of Psychiatry* 2000, 157(6): 982-6.

(55) Stip E. Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Encephale* 2006, 32: 341-50.

(56) Martinez V, Sarter M. Detection of the moderately beneficial cognitive effects of low-dose treatment with haloperidol or clozapine in an animal model of the attentional impairments of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008, 33:263-2647.

#### **4 JUSTIFICATIVA**

Devido à evidência do papel farmacológico dos antipsicóticos nos níveis de BDNF, e sua correlação com a cognição, justifica-se um estudo detalhado sobre os níveis de BDNF em pacientes com SZ para estabelecer sua relação com a dose diária de CLZ.

## **5 OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal**

Avaliar a associação entre a dose diária de CLZ e os níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ.

### **Objetivo Secundário**

Avaliar a associação entre a dose diária de antipsicóticos típicos e os níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ.



## 6 METODOLOGIA

### Delineamento

Estudo transversal com amostragem por conveniência.

### População

Foram selecionados 44 pacientes com diagnóstico de SZ, avaliados pelos critérios do DSM-IV-TR e estado psicopatológico avaliado pela *Brief Psychiatry Rating State* (BPRS). Os pacientes eram atendidos no ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ), todos em uso crônico de medicação, 31 usando CLZ e 13, antipsicóticos típicos.

Critérios de Inclusão:

- 1) Diagnóstico de SZ de acordo com os critérios do DSM-IV-TR.
- 2) Idade entre 18-60 anos.
- 3) Capacidade de entender e fornecer consentimento informado.

Critérios de Exclusão

1) Doença clínica importante (HIV, diabetes melito, hepatite, doença renal, doença da tireóide, doença cardíaca), doença neurológica importante, tumor cerebral.

- 2) Qualquer outro diagnóstico psiquiátrico.

### Coleta e análise de BDNF sérico

Foram coletados cinco mililitros de sangue por punção venosa de cada sujeito, e colocados em um tubo a vácuo sem anticoagulante. O sangue foi

imediatamente centrifugado a 3000 r.p.m. por 5 minutos e o soro congelado a menos 70°C, por no máximo seis meses, até serem analisados. Os níveis séricos de BDNF foram medidos com ELISA, de acordo com as instruções do fabricante (Chemicon, EUA).

### **Análise estatística**

A análise dos dados foi realizada usando o *Statistical Product and Service Solutions 16.0 Version* (SPSS). As características demográficas e clínicas foram analisadas usando Qui-quadrado, teste U de Mann-Whitney ou teste-T. Análises descritivas foram apresentadas como média (desvio-padrão) ou mediana (variação interquartil). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Associações entre as variáveis foram analisadas com o coeficiente de correlação de Pearson.

## 7 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado previamente ao estudo. Foi assegurada a ausência de vinculação da concordância em participar do estudo com a continuidade do atendimento no PRODESQ.

Posteriormente, foram coletados dos pacientes 5mL de sangue venoso em tubos EDTA. As amostras foram armazenadas de forma a assegurar que a identificação de cada participante fosse possível apenas por um pesquisador.

Este estudo abrangeu os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o protocolo de número 06346.

**8 ARTIGO*****8.1 Versão em Inglês***

Neuroscience Letters 491 (2011)207-210

SERUM BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND CLOZAPINE DAILY  
DOSE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: A POSITIVE CORRELATION

Mariana Pedrini <sup>1,2,3,4,5</sup>, Inês Chendo <sup>1,2,6</sup>, Iria Grande <sup>1,2,7</sup>, Maria Ines Lobato <sup>2,3,5</sup>, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu <sup>2,3,4,5</sup>, Camila Lersch <sup>2,4,5</sup>, Julio Walz <sup>1,2,4,5</sup>, Márcia Kauer-Sant'Anna <sup>1,2,4,5</sup>, Flavio Kapczinski <sup>1,2,4,5</sup>, Clarissa Severino Gama <sup>1,2,3,4,5</sup> \*

<sup>1</sup> Bipolar Disorder Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup> INCT for Translational Medicine, Brazil.

<sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>6</sup> Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

<sup>7</sup> Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

\*Corresponding Author

Hospital de Clínicas De Porto Alegre - Molecular Psychiatry Laboratory

Rua Ramiro Barcelos, 2350. Prédio Anexo

90035-903. Porto Alegre, RS. Brazil

E-mail: clarissasgama@gmail.com

Phone: +55 51 33598845

FAX:+55 51 33598846

**ABSTRACT**

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a critical role in neurodevelopment and neuroplasticity. Altered BDNF signaling is thought to contribute to the pathogenesis of schizophrenia (SZ) especially in relation to cognitive deficits. Clozapine (CLZ), has been shown a beneficial effect on cognition in SZ in some studies and a detrimental effect in others. To examine serum BDNF, two groups of chronically medicated DSM-IV SZ patients (n=44), on treatment with clozapine (n=31) and typical antipsychotics (n=13) had 5ml blood samples collected by venipuncture. Serum BDNF levels were significantly correlated with CLZ daily dose ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$ ) but not with typical antipsychotic daily dose ( $r=0.208$ ,  $p=0.496$ ). This study suggests that serum BDNF levels are correlated with CLZ daily dose, and this may lead to the cognitive enhancement as seen in patients with SZ under CLZ. Despite the strong evidence that chronic administration of CLZ is effective for patients with SZ, it is still unknown whether atypical antipsychotic drugs regulate BDNF expression. Serum BDNF concentration in SZ merits further investigations with regard to the role of neurotrophins in the cognitive response to treatment with CLZ and other atypical antipsychotics.

Key-words: Brain-derived neurotrophic factor; Schizophrenia; Clozapine; Antipsychotics; Cognitive functioning

## INTRODUCTION

Schizophrenia (SZ) is a complex and severe brain disorder with poorly defined etiology and pathophysiology [27]. Cognitive function may be markedly impaired in patients with SZ [20]. Several neuroimaging and postmortem findings, along with the behavioral and cognitive deterioration observed in schizophrenic patients, could reflect a significant neurodegenerative process [19]. General cognitive ability assessed either by formal cognitive tests or by using educational achievement as a proxy measure, is lower in children at risk to develop SZ compared to their healthy counterparts [27].

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most widely distributed neurotrophin in the central nervous system, important for neurogenesis, neuronal survival, and normal maturation of neural developmental pathways [25]. Eventually in the adult, it is not only important for synaptic plasticity and dendritic growth, but also is essential to long-term memory [3,25]. Altered BDNF-signaling is thought to contribute to the pathogenesis of SZ, especially in relation to cognitive deficits [9,5] and it is suggested that genetic variation in the BDNF gene modulates prefrontal and limbic functioning [2]. Nevertheless, analysis of serum BDNF as a potential biomarker in this disease has provided controversial data [5].

Serum BDNF levels in patients with SZ have been widely reported in literature, some findings of decreased [16,24,33] and others of increased BDNF serum levels [12] compared to controls. A recent meta-analysis with SZ patients reported an association between reduced BDNF and age, but not between BDNF and medication dosage [15]. Studies with drug naïve patients

identified decreased BDNF at the onset of psychosis [18,23] and indicated that low serum BDNF levels at the onset of SZ is associated with a long duration of untreated psychosis [28]. It was also reported that BDNF levels at the onset of SZ may be associated with the pathophysiological processes as well as the severity of positive and negative psychotic symptoms [29].

The introduction of clozapine (CLZ), an atypical antipsychotic, for the treatment of poorly responsive patients with SZ has fostered widespread hope among patients, their families, and caregivers [14]. Importantly, CLZ has been shown a beneficial effect on cognition in SZ in some studies and a detrimental effect in others [26].

Given the evidence of the pharmacological role of antipsychotics on BDNF levels, and its correlation to cognition, we assessed serum BDNF levels in chronically stable schizophrenic patients in order to establish a relationship with CLZ daily doses.



## **METHODS**

This study protocol was approved by the Ethical Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil (HCPA). In accordance with the Declaration of Helsinki, all subjects were advised about the procedure and signed the informed consent form prior to participation in the study. Forty-four outpatients from the HCPA Schizophrenia Program were enrolled to this study protocol. They all were on chronic medication, thirty-one subjects taking CLZ, and thirteen, typical antipsychotics. Patients receiving typical antipsychotics were all treated with haloperidol and some with adjunctive chlorpromazine to it. Medications doses are presented in mg of chlorpromazine equivalents to facilitate comparisons between them.

None of them had any neurological disease, brain tumor, thyroid disease, severe hepatic disease, severe cardiac disease or any other psychiatric diagnosis. This group of patients had to fulfill Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; fourth Edition (DSM-IV-TR) [6] criteria for SZ and their psychopathological state were measured with 18-item Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) [30]. Each subject had 5 ml blood samples collected by venipuncture without anticoagulants, and serum was obtained by centrifugation at 300 x g for 5 min and kept frozen at – 70° C for up to 6 months, until the assay.

BDNF levels were measured with ELISA, using a commercial kit according to the manufacturer`s instructions (Chemicon, USA) as described elsewhere [12].

Analysis was performed using Statistical Product and Service Solutions 16.0 Version (SPSS). Demographic and clinical characteristics were

analyzed using Chi-Square, Mann-Whitney or T-test. Descriptive analyses are presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range) and  $p$ -values  $< 0.05$  were considered significant. Relationships between variables were assessed with Pearson rank correlation coefficient.

## RESULTS

The subjects` characteristics are summarized in Table 1. Serum BDNF levels were significantly correlated with CLZ daily dose ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$ ; Figure 1), but not with typical antipsychotic daily dose ( $r=0.208$ ,  $p=0.496$ ), both in mg of chlorpromazine equivalents.

## DISCUSSION

Our study showed that serum BDNF levels are directly associated with CLZ daily dose in schizophrenic patients. Higher BDNF levels were found in patients with higher antipsychotic daily doses, which are in line with both the property of atypical antipsychotics to increase BDNF, and the literature demonstrating higher BDNF levels in chronically medicated SZ patients [12].

In line with our findings, previous studies have reported that serum BDNF levels were positively correlated with CLZ dose [16,32]. It was also found that chronic treatment with the atypical antipsychotics CLZ and olanzapine increase BDNF expression in the rat hippocampus while haloperidol decreases BDNF expression [1]. Xiu et al. [36] reported a significant difference in BDNF levels between antipsychotic types: risperidone was found to produce a more robust effect on BDNF compared to CLZ and typical antipsychotic. However, some studies could not conclude that treatment with antipsychotics alters serum BDNF levels in patients with SZ [15,24,33]. Such differences between typical and some atypical drugs regarding neurotrophic and neuroprotective mechanisms could have implications on the clinical course of the disorder and on brain loss associated with SZ [10,11,13,15,16].

Despite some inconsistency, these findings seem to corroborate the hypothesis of a positive relationship between the dose of the antipsychotic medication CLZ and serum BDNF level. Furthermore, it has already been reported that different effects of typical and atypical antipsychotics may differently affect blood and brain BDNF levels in SZ and that atypical antipsychotics may favorably modulate BDNF expression [15,16].

Cognitive deficits are increasingly seen as part of the core pathology of SZ and two areas with well-documented roles in multiple domains of cognition, hippocampus and the prefrontal cortex, are noted to have reductions in BDNF mRNA expression and BDNF protein post-mortem [18,21]. A post-mortem study reported a reduction in BDNF production and availability in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with SZ and suggested that intrinsic cortical neurons, afferent neurons, and target neurons may receive less trophic support in this disorder [35].

In animal experiments, the acquisition and maintenance of spatial memory are impaired when BDNF signaling is decreased. However, brain BDNF is increased when rodents perform a spatial learning task or are housed in cognitively stimulating environments [34]. A recent study suggested that serum BDNF levels might serve as a peripheral biomarker for the effects of intensive cognitive training [34]. Concerning behavioral intervention, it has been found that BDNF levels were significantly higher in patients on a hypocaloric diet [17]. Nevertheless, there are no empirical methods to identify any specific features in patients with SZ, in particular, to determine their cognitive status [4]. These findings seem to corroborate that BDNF is related to cognition, and since CLZ increases serum BDNF levels, as found by us and others [16,32], we could hypothesize that schizophrenic patients treated with CLZ may have a cognitive enhancement.

This data also support the growing body of evidence regarding the modulating effect of CLZ on cognition. There are some reports that CLZ may produced symptomatic and cognitive improvements (psychomotor speed, verbal fluency, verbal learning and memory), positive changes that appeared

to occur independently of one another and may reflect an impact on remediable brain functioning and may offer an advantage to patients with schizophrenia by enhancing the possibility of better vocational functioning and quality of life [20,21,31]. Zhao et al. [38] reported that CLZ might improve negative symptoms and improve cognitive dysfunction, although it could not improve hypofrontality - reduced cerebral blood flow in the prefrontal lobe. Molina et al. [22] found that CLZ may normalize the pattern of brain activation during an attention test (Stroop) to a higher degree than risperidone in patients resistant to the latter. A recent trial indicated that memantine adjunctive to CLZ, but not any other antipsychotic, significantly improved positive, negative and cognitive symptoms in treatment refractory patients with SZ [8]. However, the symptomatological improvement is not related to BDNF serum levels [7] driving to other pathways of cognitive improvement than neurotrophins.

Our report must be interpreted in light of its limitations. Firstly, a control group was not included. Secondly, this study failed to include clinical parameters of cognition. Nevertheless, this is the first report detailing the relationship between BDNF level and CLZ daily dose. For cognitive improvement approaching by CLZ administration, a cross-sectional design is limited. However, the present results gave us the compelling evidence for a follow-up study of CLZ use, serum BDNF levels and cognitive improvements that has been planned by our group. Finally, despite the fact that we found a statistically significant correlation ( $p=0.028$ ) between the BDNF and CLZ daily dose, the value of such correlation is quite small ( $r=0.394$ ) and explains only around 16% of the variance accounted for by such association.

This study suggests that serum BDNF levels are correlated with CLZ daily dose, and this may lead to the cognitive enhancement as seen in patients with SZ under CLZ. Despite the strong evidence that chronic administration of CLZ is effective for patients with SZ, it is still unknown whether atypical antipsychotic drugs regulate BDNF expression. Serum BDNF concentration in SZ merits further investigations with regard to the role of neurotrophins in the cognitive response to treatment with CLZ and other atypical antipsychotics.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

Clarissa Severino Gama has received research grants from CNPq-Universal (477974/2009-0).

## REFERENCES

- [1] O. Bai, J. Chlan-Fourney, R. Bowen, D. Keegan, X.M. Li, Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs, *J. Neurosci. Res.* 71 (1) (2003) 127-131.
- [2] B.J. Baig, H.C. Whalley, J. Hall, A.M. McIntosh, D.E. Job, D.G. Cunningham-Owens, E.C. Johnstone, S.M. Lawrie. Functional magnetic resonance imaging of BDNF val66met polymorphism in unmedicated subjects at high genetic risk of schizophrenia performing a verbal memory task, *Psychiatry Res.* 183 (3) (2010) 195-2001.
- [3] P. Bekinschtein, M. Cammarota, C. Katche, L. Slipczuk, J.I. Rossato, A. Goldin, I. Izquierdo, J.H. Medina, BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105 (7) (2008) 2711-6.
- [4] P.F. Buckley, A. Pillai, D. Evans, E. Stirewalt, S. Mahadik, Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis, *Schizophr. Res.* 91 (1-3) (2007) 1-5.
- [5] D. Carlino, E. Leone, F. Di Cola, G. Baj, R. Marin, G. Dinelli, E. Tongiorgi, M. De Vanna, Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia, *J. Psychiatr. Res.* Jul 12 (2010) In Press.
- [6] M. Craddock, P. Asherson, M.J. Owen, J. Williams, P. McGuffin, A.E. Farmer, Concurrent validity of the OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnoses, *Br. J. Psychiatry* 169 (1) (1996) 58-63.
- [7] D. de Lucena, B.S. Fernandes, M. Kunz, G.R. Fries, L. Stertz, B. Aguiar, B. Pfaffenseller, C.S. Gama, Lack of association between serum brain-derived neurotrophic factor levels and improvement of schizophrenia symptoms in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of memantine as adjunctive therapy to clozapine, *J. Clin. Psychiatry* 71 (1) (2010) 91-2.
- [8] D. de Lucena, B.S. Fernandes, M. Berk, S. Doss, D.W. Medeiros, M. Pedrini, M. Kunz, F.A. Gomes, L.F. Giglio, M.I. Lobato, P.S. Belmonte-de-Abreu, C.S. Gama, Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine, *J. Clin. Psychiatry* 70 (10) (2009) 1416-23.
- [9] V.V. Dias, S. Brissos, B.N. Frey, A.C. Andreazza, C. Cardoso, F. Kapczinski, Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder, *Bipolar Disord.* 11 (6) (2009) 663-71.
- [10] C.S. Gama, M. Berk, A.C. Andreazza, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor and thiobarbituric



acid reactive substances in chronically medicated schizophrenic patients: a positive correlation, *Rev. Bras. Psiquiatr.* 30 (4) (2008) 337-40.

[11] C.S. Gama, M. Salvador, A.C. Andreazza, M.I. Lobato, M. Berk, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males, *Neurosci. Lett.* 433 (3) (2008) 270-3.

[12] C.S. Gama, A.C. Andreazza, M. Kunz, M. Berk, P.S. Belmonte-de-Abreu, F. Kapczinski, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder, *Neurosci. Lett.* 420 (1) (2007) 45-8.

[13] C.S. Gama, M. Salvador, A.C. Andreazza, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine, *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30 (3) (2006) 512-5.

[14] A.I. Green, M. Tohen, J.K. Patel, M. Banov, C. DuRand, I. Berman, H. Chang, C. Zarate Jr, J. Posener, H. Lee, R. Dawson, C. Richards, J.O. Cole, A.F. Schatzberg, Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania, *Am. J. Psychiatry* 157 (6) (2000) 982-6.

[15] M.J. Green, S.L. Matheson, A. Shepherd, C.S. Weickert, V.J. Carr, Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis, *Mol. Psychiatry* Aug 24 (2010) In Press.

[16] R.W. Grillo, G.L. Ottoni, R. Leke, D.O. Souza, L.V. Portela, D.R. Lara, Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics, *J. Psychiatr. Res.* 41 (1-2) (2007) 31-5.

[17] L.R. Guimarães, F.N. Jacka, C.S. Gama, M. Berk, C.L. Leitão-Azevedo, M.G. Belmonte-de-Abreu, M.I. Lobato, A.C. Andreazza, K.M. Ceresér, F. Kapczinski, P. Belmonte-de-Abreu, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (6) (2008) 1595-8.

[18] R.D. Jindal, A.K. Pillai, S.P. Mahadik, K. Eklund, D.M. Montrose, M.S. Keshavan, Decreased BDNF in patients with antipsychotic naïve first episode schizophrenia, *Schizophr. Res.* 119 (1-3) (2010) 47-51.

[19] J.A. Lieberman, Pathophysiologic mechanism in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia, *J. Clin. Psychiatry* 60 (Suppl. 12) (1999) 9-12.

[20] T.C. Manschreck, D.A. Redmond, S.F. Candela, B.A. Maher, Effects of Clozapine on psychiatric symptoms, cognition, and functional outcome in schizophrenia, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 11 (1999) 481-489.

- [21] S.R. McGurk, The effects of clozapina on cognitive functioning in schizophrenia, *J. Clin. Psychiatry* 60 (suppl 12) (1999) 24-9.
- [22] V. Molina, P. Tamayo, C. Montes, A. De Luxán, C. Martins, N. Rivas, C. Sancho, A. Dominguez-Gil, Clozapine may partially compensate for task-related brain perfusion abnormalities in risperidone-resistant schizophrenia patients, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (4) (2008) 948-54.
- [23] A. Palomino, A. Vallejo-Illarramendi, A. Gonzalez-Pinto, A. Aldama, C. Gonzalez-Gomez, F. Mosquera, G. Gonzalez-Garcia, C. Matute, Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorders patients, *Schizophr. Res.* 86 (1-3) (2006) 321-322.
- [24] S. Pirildar, A.S. Gonul, F. Taneli, F. Akdeniz, Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 28 (4) (2004) 709-13.
- [25] R.M. Post, Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications, *J. Psychiatr. Res.* 41 (12) (2007) 979-990.
- [26] T.K. Rajji, H. Uchida, Z. Ismail, W. Ng, D.C. Mamo, G. Remington, B.G. Pollock, B.H. Mulsant, Clozapine and global cognition in schizophrenia, *J. Clin. Psychopharmacol.* 30 (4) (2010) 431-6.
- [27] J.L. Rapoport, A. Addington, S. Frangou, The neurodevelopmental model of schizophrenia: what can very early onset cases tell us? *Curr Psychiatry Rep.* 7 (2) (2005) 81-2.
- [28] E.N. Rizos, P.G. Michalopoulou, N. Siafakas, N. Stefanis, A. Douzenis, I. Rontos, E. Laskos, A. Kastania, V. Zoumpourlis, L. Lykouras, Association of serum brain-derived neurotrophin factor and duration of untreated psychosis in first-episode patients with schizophrenia, *Neuropsychobiology* 62 (2) (2010) 87-90.
- [29] E.N. Rizos, I. Rontos, E. Laskos, G. Arsenis, P.G. Michalopoulou, D. Vasilopoulos, R. Gournellis, L. Lykouras, Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 (5) (2008) 1308-11.
- [30] F. Romano, H. Elkis, Tradução e Adaptação de um Instrumento de Avaliação Psicopatológica das Psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica. Versão Ancorada (BPRS-A), *J. Bras. Psiquiatr.* 45 (1996) 43-49.
- [31] E. Stip, Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics, *Encephale* 32 (3 Pt 1) (2006) 341-50.
- [32] Y.L. Tan, D.F. Zhou, L.Y. Cao, Y.Z. Zou, X.Y. Zhang, Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics, *Neurosci. Lett.* 382 (1-2) (2005) 27-32.

- [33] K. Toyooka, K. Asama, Y. Watanabe, T. Murakate, M. Takahashi, T. Someya, H. Nawa, Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients, *Psychiatry Res.* 110 (3) (2002) 249-57.
- [34] S. Vinogradov, M. Fisher, C. Holland, W. Shelly, O. Wolkowitz, S.H. Mellon, Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?, *Biol. Psychiatry* 66 (6) (2009) 549-53.
- [35] C.S. Weickert, T.M. Hyde, B.K. Lipska, M.M. Herman, D.R. Weinberger, J.E. Kleinman, Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia, *Mol. Psychiatry* 8 (6) (2003) 592-610.
- [36] M.H. Xiu, L. Hui, Y.F. Dang, T.D. Hou, C.X. Zhang, Y.L. Zheng, C. da Chen T.R. Kosten, X.Y. Zhang, Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics, *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33 (8) (2009) 1508-12.
- [37] C.R. Young, J.G. Longhurst, M.B. Jr Bowers, C.M. Mazure, The expanding indications for clozapine, *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 5 (3) (1997) 1508-12.
- [38] J. Zhao, X. He, Z. Liu, D. Yang, The effects of clozapine on cognitive function and regional cerebral blood flow in the negative symptom profile schizophrenia, *Int. J. Psychiatry Med.* 36 (2) (2006) 171-81.

**Table 1.**

**Characteristics of patients with schizophrenia (SZ) under clozapine or typical antipsychotic.**

	<b>SZ</b>	<b>SZ</b>	
	<b>Clozapine</b>	<b>Typical</b>	<b>p-value</b>
	<b>(n=31)</b>	<b>(n=13)</b>	
Gender (Male/Female)	24/7	11/2	0.703 <sup>*</sup>
Age (years) <sup>a</sup>	42.7 (10.0)	39.5 (8.3)	0.283 <sup>**</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	27.3 (4.6)	29.4 (5.2)	0.268 <sup>**</sup>
Years of illness <sup>b</sup>	20.0 (17.0)	12.0 (17.5)	0.268 <sup>***</sup>
BDNF(pg/ $\mu$ g) <sup>a</sup>	0.14 (0.08)	0.14 (0.08)	0.957 <sup>**</sup>
BPRS score <sup>b</sup>	10.5 (13.0)	16.0 (13.5)	0.791 <sup>***</sup>
Antipsychotic daily dose, in mg of chlorpromazine equivalents <sup>a</sup>	553.2 (192.8)	472.8 (268.8)	0.269 <sup>**</sup>

BPRS, Brief Psychiatry Rating Scale.

<sup>\*</sup>Chi-Square

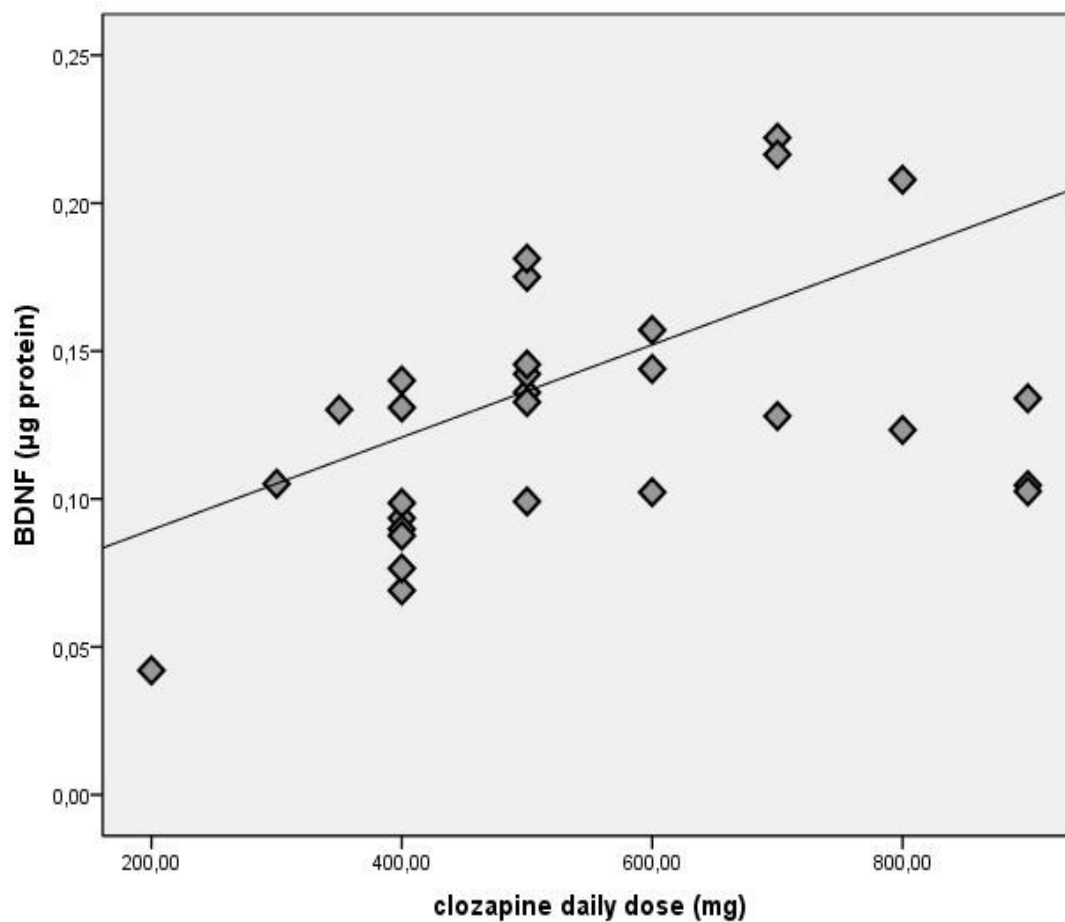
<sup>\*\*</sup>T-test

<sup>\*\*\*</sup> Mann-Whitney

<sup>a</sup>Shown as mean (standard deviation)

<sup>b</sup>Shown as median (interquartile range)

**Figure 1.** Positive correlation between serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and antipsychotic daily dose in mg of chlorpromazine equivalents in 31 patients with schizophrenia under clozapine ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$  – Pearson rank correlation coefficient)



## 8.2 Versão em Português

### **Neuroscience Letters 491 (2011) 207-210**

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOSE DIÁRIA DE CLOZAPINA E NÍVEIS DO FATOR NEUROTROFICO DERIVADO DO CÉREBRO EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: UMA CORRELAÇÃO POSITIVA

Mariana Pedrini<sup>1,2,3,4,5</sup>, Inês Chendo<sup>1,2,6</sup>, Iria Grande<sup>1,2,7</sup>, Maria Ines Lobato<sup>2,3,5</sup>, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu<sup>2,3,4,5</sup>, Camila Lersch<sup>2,4,5</sup>, Márcia Kauer-Sant'Anna<sup>1,2,4,5</sup>, Flavio Kapczinski<sup>1,2,4,5</sup>, Clarissa Severino Gama<sup>1,2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Programa de Transtorno Bipolar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup> Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

<sup>4</sup> INCT de Medicina Translacional, Brasil.

<sup>5</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

<sup>6</sup> Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

<sup>7</sup> Programa de Transtorno Bipolar, Instituto Clinico de Neurociências, Hospital Clínico, Universidade de Barcelona, Barcelona, Espanha

## RESUMO

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem um papel crítico no desenvolvimento e plasticidade neuronal. Acredita-se que a alteração na sinalização do BDNF contribua para a patogênese da esquizofrenia (SZ), especialmente em relação ao déficit cognitivo. Alguns estudos com pacientes esquizofrênicos têm mostrado um efeito benéfico, e outros um efeito prejudicial, da clozapina (CLZ) na cognição. Para analisar o BDNF sérico, dois grupos de pacientes com SZ (n=44) de acordo com os critérios do DSM IV-TR, cronicamente medicados, em tratamento com CLZ (n=31) e antipsicóticos típicos (n=13), tiveram coletados 5ml de amostras de sangue por venopunção. Os níveis séricos de BDNF foram correlacionados significativamente com a dose diária de CLZ ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$ ), mas não com a dose diária de antipsicóticos típicos ( $r=0.208$ ,  $p=0.496$ ). Este estudo sugere que os níveis séricos de BDNF estão correlacionados com a dose diária de CLZ, e que isto deve levar à melhora na cognição observada nos pacientes com SZ tratados com CLZ. Apesar da forte evidência de que a administração crônica de CLZ é efetiva para pacientes com SZ, ainda não se sabe como os antipsicóticos atípicos regulam a expressão do BDNF. A concentração de BDNF sérico na SZ merece futuras investigações, visando o papel das neurotrofinas na resposta cognitiva ao tratamento com CLZ e outros antipsicóticos atípicos.

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (SZ) é uma desordem cerebral complexa e severa com etiologia e patofisiologia pouco definidas [27]. A função cognitiva pode estar marcadamente prejudicada em pacientes com SZ [20]. Diversos estudos de neuroimagem e achados post-mortem, junto do deterioro de comportamento e cognição observados em pacientes com SZ, podem refletir um processo neurodegenerativo significativo [19]. A habilidade cognitiva geral avaliada por testes cognitivos formais ou pelo uso da aquisição educacional como um modelo é mais baixa em crianças com risco de desenvolver SZ comparadas com seus controles saudáveis [27].

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é a neurotrofina mais amplamente distribuída no sistema nervoso central, sendo importante para a neurogênese, sobrevivência neuronal e maturação normal das vias de desenvolvimento neural [25]. No adulto, é importante não somente para a plasticidade sináptica e crescimento dos dendritos, mas também é essencial para a memória de longo prazo [3,25]. Acredita-se que a alteração da sinalização do BDNF contribua para a patogênese da SZ, especialmente em relação aos déficits cognitivos [5,9], e que a variação genética do gene do BDNF modula o funcionamento límbico e pré-frontal [2]. Contudo, análises de BDNF sérico como um potencial marcador da doença têm gerado dados controversos [5].

Níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ têm sido amplamente divulgados na literatura, alguns com achados de diminuição [16,24,33] e outros de aumento dos níveis séricos de BDNF [10] comparados aos controles. Uma recente metanálise com pacientes com SZ mostrou uma



associação entre BDNF reduzido e aumento da idade, mas não entre BDNF e dose do medicamento [15]. Estudos com pacientes virgens de tratamento identificaram diminuição de BDNF no início da psicose [18,23] e indicaram que baixos níveis de BDNF sérico no início da SZ estão associados com uma longa duração de psicose não tratada [28]. Também foi mostrado que os níveis de BDNF no início da SZ podem estar associados com o processo patofisiológico assim como com a gravidade dos sintomas positivos e negativos [29].

A introdução da clozapina (CLZ), um antipsicótico atípico, para o tratamento de pacientes pouco responsivos com SZ tem levado esperança entre os pacientes, seus familiares e cuidadores [14]. Importante relatar que a CLZ tem mostrado um efeito benéfico na cognição em alguns estudos, e um efeito deletério em outros [26]

Devido à evidência do papel farmacológico dos antipsicóticos nos níveis de BDNF, e sua correlação com a cognição, nós analisamos os níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ, crônicos, estáveis para estabelecer a relação com a dose diária de CLZ.

## MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil (HCPA). De acordo com a Declaração de Helsinki, todos os sujeitos foram aconselhados sobre o procedimento e assinaram o termo de consentimento informado antes de participar do estudo. Quarenta e quatro pacientes ambulatoriais do Programa de Esquizofrenia do HCPA foram envolvidos neste protocolo. Todos estavam em uso crônico de medicação, trinta e um sujeitos usando CLZ, e treze, antipsicóticos típicos. Pacientes recebendo antipsicóticos típicos eram todos tratados com haloperidol e alguns com clorpromazina adjuvante a este. As doses das medicações estão apresentadas em equivalentes a mg de clorpromazina para facilitar a comparação entre eles.

Nenhum deles tinha qualquer doença neurológica, tumor cerebral, doença da tireóide, doença hepática severa, doença cardíaca severa ou qualquer outro diagnóstico psiquiátrico. Este grupo de pacientes tinha que preencher os critérios para SZ do DSM-IV-TR [6] e seu estado psicopatológico foi medido pela *Brief Psychiatry Rating Scale* (BPRS) [30] com 18 itens. Cada sujeito teve 5ml de amostra de sangue coletada por punção venosa sem anticoagulantes, e o sangue foi imediatamente centrifugado a 3000 r.p.m. por 5 minutos e o soro congelado a menos 70°C, por no máximo seis meses, até serem analisados.

Os níveis séricos de BDNF foram medidos com ELISA, de acordo com as instruções do fabricante (Chemicon, EUA), como descrito em outro estudo [10].

Análise dos dados foi realizada usando o *Statistical Product and Service Solutions 16.0 Version* (SPSS). As características demográficas e clínicas foram analisadas usando o Qui-quadrado, teste U de Mann-Whitney ou teste-T. Análises descritivas foram apresentadas como média (desvio-padrão) ou mediana (variação interquartil). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Associações entre as variáveis foram analisadas com o coeficiente de correlação de Pearson.

## RESULTADOS

As características dos sujeitos estão sumarizadas na Tabela 1. Níveis séricos de BDNF foram diretamente associados com a dose diária de CLZ ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$ ), mas não com a dose diária de antipsicóticos típicos ( $r=0.208$ ,  $p=0.496$ ), ambos em mg equivalentes à clorpromazina.

## DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que os níveis séricos de BDNF estão diretamente associados com a dose diária de CLZ em pacientes esquizofrênicos. Níveis mais altos de BDNF foram encontrados em pacientes com doses mais altas de CLZ, o que está de acordo com a propriedade dos antipsicóticos atípicos de aumentar o BDNF, assim como com a literatura, que demonstra níveis mais elevados de BDNF em pacientes com SZ cronicamente medicados.

Em consonância com nosso estudo, estudos prévios mostraram que níveis séricos de BDNF estavam positivamente correlacionados com a dose de CLZ [16,32]. Também foi encontrado que o tratamento crônico com os antipsicóticos atípicos CLZ e olanzapina aumentam a expressão do BDNF no hipocampo do rato enquanto que o haloperidol diminui a expressão [1]. Xiu et al. [36] relataram uma significativa diferença nos níveis de BDNF entre os tipos de antipsicóticos: encontrou-se que a risperidona produz um efeito mais robusto no BDNF comparada com a CLZ e com antipsicóticos típicos. Porém, alguns estudos não puderam concluir que o tratamento com antipsicóticos altera os níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ [15, 24, 33]. As diferenças entre antipsicóticos típicos e algumas drogas atípicas em relação aos mecanismos neurotrófico e neuroprotetor pode ter implicações no curso clínico da desordem e na perda cerebral associada com a SZ [11-13, 15, 16].

Apesar de alguma inconsistência, esses achados parecem corroborar a hipótese de uma relação positiva entre a dose da medicação antipsicótica CLZ e o nível de BDNF sérico. Além disso, já foi relatado que a diferença dos efeitos dos antipsicóticos típicos e atípicos pode afetar diferentemente os

níveis de BDNF do cérebro e do sangue na SZ, e que os antipsicóticos atípicos devem modular de forma favorável a expressão do BDNF [15, 16].

Déficits cognitivos são cada vez mais considerados como parte central da patologia da SZ, e estudos post-mortem têm demonstrado reduções na expressão do mRNA do BDNF e da proteína do BDNF em duas áreas com papéis bem documentados em múltiplos domínios da cognição, o hipocampo e o córtex pré-frontal [18,21]. Um estudo post-mortem relatou uma redução na produção e disponibilidade de BDNF no córtex pré-frontal dorsolateral de pacientes com SZ e sugeriu que os neurônios intrínsecos corticais, neurônios aferentes e neurônios alvo podem receber menos suporte trófico nesta desordem [35].

Em experimentos animais, a aquisição e manutenção da memória espacial estão comprometidos quando a sinalização do BDNF está diminuída. No entanto, o BDNF do cérebro está aumentado quando roedores executam uma tarefa de aprendizado espacial ou estão alojados em ambientes que são estimulantes para a cognição [34]. Um estudo recente sugeriu que níveis de BDNF sérico podem servir como um biomarcador periférico para os efeitos de treinamento cognitivo intensivo [34]. Em relação à intervenção comportamental, foi relatado que níveis de BDNF estavam significativamente aumentados em pacientes em dieta hipocalórica [17]. De qualquer forma, não há métodos empíricos para identificar qualquer característica específica em pacientes com SZ e, em particular, para determinar o status cognitivo dos mesmos [4]. Esses achados parecem corroborar que o BDNF está relacionado com a cognição, e uma vez que a CLZ aumenta os níveis de BDNF sérico, como encontrado por nosso grupo e

outros [16,32], podemos formular a hipótese de que pacientes esquizofrênicos tratados com CLZ podem ter uma melhora da cognição.

Esses dados estão de acordo com a crescente evidência da existência do efeito modulador da CLZ na cognição. Há alguns relatos de que a CLZ pode produzir melhora sintomática e cognitiva (velocidade psicomotora, fluência verbal, velocidade de aprendizado e memória), mudanças positivas que parecem ocorrer independentemente de um ou outro e podem ter impacto na função cerebral e oferecer vantagem aos pacientes com SZ ao aumentar a possibilidade de melhor funcionamento vocacional e qualidade de vida [20,21,31]. Zhao et al. [37] relatou que a CLZ pode melhorar os sintomas negativos e melhorar a disfunção cognitiva, embora não possa melhorar a hipofrontalidade – redução do fluxo sanguíneo cerebral no lobo pré-frontal. Molina et al. [22] encontraram que a CLZ pode normalizar o padrão da ativação cerebral durante um teste de atenção (Stroop) para um nível mais alto do que a risperidona em pacientes resistentes à última. Um recente ensaio clínico indicou que a memantina adjuvante à CLZ, mas não a outro antipsicótico, melhorou significativamente sintomas positivos, negativos e cognitivos no tratamento de pacientes com SZ refratária [7]. Porém, a melhora sintomática não está relacionada com os níveis de BDNF sérico [8], levando a outras vias de melhora cognitiva que não as neurofinas.

Nosso achado deve ser interpretado à luz de suas limitações. Em primeiro lugar, um grupo controle não foi incluído. Em segundo lugar, este estudo não incluiu parâmetros clínicos de cognição. De qualquer forma, este é o primeiro estudo que detalha a relação entre níveis de BDNF e dose diária de CLZ. Um desenho de estudo transversal é limitado para avaliar a melhora

da cognição induzida pela administração de CLZ. Porém, a partir deste estudo nosso grupo planeja estudar o seguimento de pacientes, relacionando uso de CLZ, níveis séricos de BDNF e cognição. Por fim, apesar de termos achado correlação estatisticamente significativa ( $p=0.028$ ) entre o BDNF e a dose diária de CLZ, o valor desta correlação é pequeno ( $r=0.394$ ) e explica somente por volta de 16% da variação.

Este estudo sugere que os níveis de BDNF sérico estão correlacionados com a dose diária de CLZ, e que isto pode levar à melhora da cognição, conforme observada em pacientes com SZ tratados com CLZ. Apesar da forte evidência de que a administração crônica de CLZ é efetiva para pacientes com SZ, ainda não se sabe como os antipsicóticos atípicos regulam a expressão do BDNF. A concentração sérica de BDNF na SZ deve ser melhor investigada, levando-se em conta o papel das neurotrofinas na resposta cognitiva ao tratamento com CLZ e outros antipsicóticos atípicos.

## **AGRADECIMENTOS**

Clarissa Severino Gama recebeu verba para pesquisa do CNPq-Universal (477974/2009-0).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] O. Bai, J. Chlan-Fourney, R. Bowen, D. Keegan, X.M. Li, Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs, *J. Neurosci. Res.* 71 (1) (2003) 127-131.
- [2] B.J. Baig, H.C. Whalley, J. Hall, A.M. McIntosh, D.E. Job, D.G. Cunningham-Owens, E.C. Johnstone, S.M. Lawrie. Functional magnetic resonance imaging of BDNF val66met polymorphism in unmedicated subjects at high genetic risk of schizophrenia performing a verbal memory task, *Psychiatry Res.* 183 (3) (2010) 195-2001.
- [3] P. Bekinschtein, M. Cammarota, C. Katche, L. Slipczuk, J.I. Rossato, A. Goldin, I. Izquierdo, J.H Medina, BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105 (7) (2008) 2711-6.
- [4] P.F. Buckley, A. Pillai, D. Evans, E. Stirewalt, S. Mahadik, Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis, *Schizophrenia Res.* 91 (1-3) (2007) 1-5.
- [5] D. Carlino, E. Leone, F. Di Cola, G. Baj, R. Marin, G. Dinelli, E. Tongiorgi, M. De Vanna, Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia, *J. Psychiatr. Res.* Jul 12 (2010) In Press.
- [6] M. Craddock, P. Asherson, M.J. Owen, J. Williams, P. McGuffin, A.E. Farmer, Concurrent validity of the OPCRIT diagnoses with consensus best-estimate lifetime diagnoses, *Br. J. Psychiatry* 169 (1) (1996) 58-63.
- [7] D. de Lucena, B.S. Fernandes, M. Kunz, G.R. Fries, L. Stertz, B. Aguiar, B. Pfaffenseller, C.S. Gama, Lack of association between serum brain-derived neurotrophic factor levels and improvement of schizophrenia symptoms in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of memantine as adjunctive therapy to clozapine, *J. Clin. Psychiatry* 71 (1) (2010) 91-2.
- [8] D. de Lucena, B.S. Fernandes, M. Berk, S. Doss, D.W. Medeiros, M. Pedrini, M. Kunz, F.A. Gomes, L.F. Giglio, M.I. Lobato, P.S. Belmonte-de-Abreu, C.S. Gama, Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine, *J. Clin. Psychiatry* 70 (10) (2009) 1416-23.
- [9] V.V. Dias, S. Brissos, B.N. Frey, A.C. Andreazza, C. Cardoso, F. Kapczinski, Cognitive function and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder, *Bipolar Disord.* 11 (6) (2009) 663-71.
- [10] C.S. Gama, M. Berk, A.C. Andreazza, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor and thiobarbituric acid reactive substances in chronically medicated schizophrenic patients: a positive correlation, *Rev. Bras. Psiquiatr.* 30 (4) (2008) 337-40.

- [11] C.S. Gama, M. Salvador, A.C. Andreazza, M.I. Lobato, M. Berk, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males, *Neurosci. Lett.* 433 (3) (2008) 270-3.
- [12] C.S. Gama, A.C. Andreazza, M. Kunz, M. Berk, P.S. Belmonte-de-Abreu, F. Kapczinski, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder, *Neurosci. Lett.* 420 (1) (2007) 45-8.
- [13] C.S. Gama, M. Salvador, A.C. Andreazza, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine, *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30 (3) (2006) 512-5.
- [14] A.I. Green, M. Tohen, J.K. Patel, M. Banov, C. DuRand, I. Berman, H. Chang, C. Zarate Jr, J. Posener, H. Lee, R. Dawson, C. Richards, J.O. Cole, A.F. Schatzberg, Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania, *Am. J. Psychiatry* 157 (6) (2000) 982-6.
- [15] M.J. Green, S.L. Matheson, A. Shepherd, C.S. Weickert, V.J. Carr, Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis, *Mol. Psychiatry* Aug 24 (2010) In Press.
- [16] R.W. Grillo, G.L. Ottoni, R. Leke, D.O. Souza, L.V. Portela, D.R. Lara, Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics, *J. Psychiatr. Res.* 41 (1-2) (2007) 31-5.
- [17] L.R. Guimarães, F.N. Jacka, C.S. Gama, M. Berk, C.L. Leitão-Azevedo, M.G. Belmonte-de-Abreu, M.I. Lobato, A.C. Andreazza, K.M. Ceresér, F. Kapczinski, P. Belmonte-de-Abreu, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (6) (2008) 1595-8.
- [18] R.D. Jindal, A.K. Pillai, S.P. Mahadik, K. Eklund, D.M. Montrose, M.S. Keshavan, Decreased BDNF in patients with antipsychotic naïve first episode schizophrenia, *Schizophr. Res.* 119 (1-3) (2010) 47-51.
- [19] J.A. Lieberman, Pathophysiologic mechanism in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia, *J. Clin. Psychiatry* 60 (Suppl. 12) (1999) 9-12.
- [20] T.C. Manschreck, D.A. Redmond, S.F. Candela, B.A. Maher, Effects of Clozapine on psychiatric symptoms, cognition, and functional outcome in schizophrenia, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 11 (1999) 481-489.
- [21] S.R. McGurk, The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia, *J. Clin. Psychiatry* 60 (suppl 12) (1999) 24-9.

- [22] V. Molina, P. Tamayo, C. Montes, A. De Luxán, C. Martins, N. Rivas, C. Sancho, A. Dominguez-Gil, Clozapine may partially compensate for task-related brain perfusion abnormalities in risperidone-resistant schizophrenia patients, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (4) (2008) 948-54.
- [23] A. Palomino, A. Vallejo-Illarramendi, A. Gonzalez-Pinto, A. Aldama, C. Gonzalez-Gomez, F. Mosquera, G. Gonzalez-Garcia, C. Matute, Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorders patients, *Schizophr. Res.* 86 (1-3) (2006) 321-322.
- [24] S. Pirildar, A.S. Gonul, F. Taneli, F. Akdeniz, Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 28 (4) (2004) 709-13.
- [25] R.M. Post, Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications, *J. Psychiatr. Res.* 41 (12) (2007) 979-990.
- [26] T.K. Rajji, H. Uchida, Z. Ismail, W. Ng, D.C. Mamo, G. Remington, B.G. Pollock, B.H. Mulsant, Clozapine and global cognition in schizophrenia, *J. Clin. Psychopharmacol.* 30 (4) (2010) 431-6.
- [27] J.L. Rapoport, A. Addington, S. Frangou, The neurodevelopmental model of schizophrenia: what can very early onset cases tell us? *Curr Psychiatry Rep.* 7 (2) (2005) 81-2.
- [28] E.N. Rizos, P.G. Michalopoulou, N. Siafakas, N. Stefanis, A. Douzenis, I. Rontos, E. Laskos, A. Kastania, V. Zoumpourlis, L. Lykouras, Association of serum brain-derived neurotrophin factor and duration of untreated psychosis in first-episode patients with schizophrenia, *Neuropsychobiology* 62 (2) (2010) 87-90.
- [29] E.N. Rizos, I. Rontos, E. Laskos, G. Arsenis, P.G. Michalopoulou, D. Vasilopoulos, R. Gournellis, L. Lykouras, Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32 (5) (2008) 1308-11.
- [30] F. Romano, H. Elkis, Tradução e Adaptação de um Instrumento de Avaliação Psicopatológica das Psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica. Versão Ancorada (BPRS-A), *J. Bras. Psiquiatr.* 45 (1996) 43-49.
- [31] E. Stip, Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics, *Encephale* 32 (3 Pt 1) (2006) 341-50.
- [32] Y.L. Tan, D.F. Zhou, L.Y. Cao, Y.Z. Zou, X.Y. Zhang, Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics, *Neurosci. Lett.* 382 (1-2) (2005) 27-32.
- [33] K. Toyooka, K. Asama, Y. Watanabe, T. Murakate, M. Takahashi, T. Someya, H. Nawa, Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in

serum of chronic schizophrenic patients, *Psychiatry Res.* 110 (3) (2002) 249-57.

[34] S. Vinogradov, M. Fisher, C. Holland, W. Shelly, O. Wolkowitz, S.H. Mellon, Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia?, *Biol. Psychiatry* 66 (6) (2009) 549-53.

[35] C.S. Weickert, T.M Hyde, B.K. Lipska, M.M. Herman, D.R. Weinberger, J.E. Kleinman, Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia, *Mol. Psychiatry* 8 (6) (2003) 592-610.

[36] M.H. Xiu, L. Hui, Y.F. Dang, T.D. Hou, C.X. Zhang, Y.L. Zheng, C. da Chen T.R. Kosten, X.Y. Zhang, Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics, *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33 (8) (2009) 1508-12.

[37] C.R. Young, J.G. Longhurst, M.B. Jr Bowers, C.M. Mazure, The expanding indications for clozapine, *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 5 (3) (1997) 1508-12.

[38] J. Zhao, X. He, Z. Liu, D. Yang, The effects of clozapine on cognitive function and regional cerebral blood flow in the negative symptom profile schizophrenia, *Int. J. Psychiatry Med.* 36 (2) (2006) 171-81.

**Tabela 1.**

**Características dos pacientes com esquizofrenia em tratamento com clozapina ou antipsicótico típico.**

	<b>SZ Clozapina (n=31)</b>	<b>SZ Típico (n=13)</b>	<b>Valor de p</b>
Gênero (Masculino/Feminino)	24/7	11/2	0.703 <sup>*</sup>
Idade (anos) <sup>a</sup>	42.7 (10.0)	39.5 (8.3)	0.283 <sup>**</sup>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	27.3 (4.6)	29.4 (5.2)	0.268 <sup>**</sup>
Anos de doença <sup>b</sup>	20.0(17.0)	12.0(17.5)	0.268 <sup>***</sup>
BDNF(pg/μg) <sup>a</sup>	0.14 (0.08)	0.14 (0.08)	0.957 <sup>**</sup>
BPRS <sup>b</sup>	10.5 (13.0)	16.0 (13.5)	0.791 <sup>***</sup>
Dose diária de antipsicótico, em mg equivalentes à clorpromazina	553.2 (192.8)	472.8 (268.8)	0.269 <sup>**</sup>

BPRS, Brief Psychiatry Rating Scale

<sup>\*</sup>Qui-Quadrado

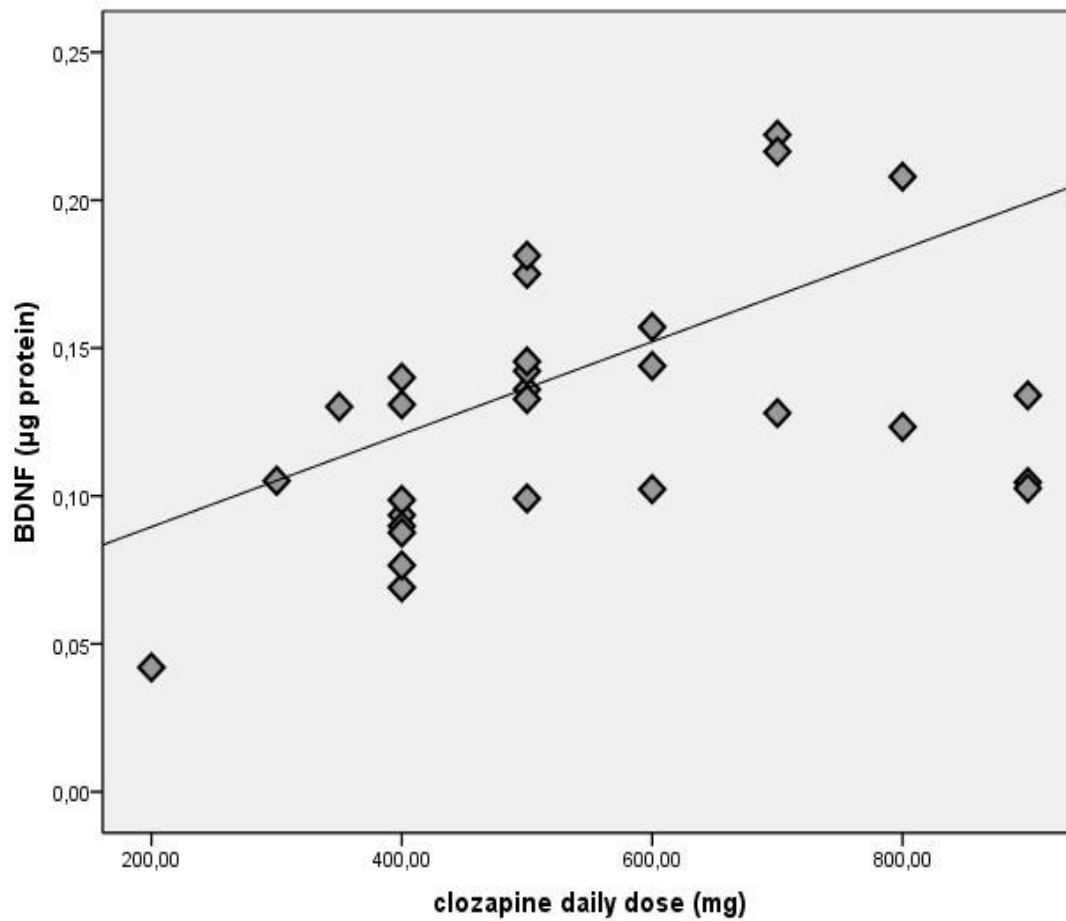
<sup>\*\*</sup>Teste-t

<sup>\*\*\*</sup> Mann-Whitney

<sup>a</sup>Apresentado como média (desvio-padrão)

<sup>b</sup>Apresentado como mediana (intervalo interquartil)

**Figura 1.** Correlação positiva entre BDNF sérico e dose diária de antipsicótico em mg equivalentes à clorpromazina em 31 pacientes com esquizofrenia usando clozapina ( $r=0.394$ ,  $p=0.028$  – coeficiente de correlação de Pearson)



## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo não apenas produz evidência adicional a respeito do envolvimento do BDNF na patofisiologia da SZ, como também sugere que a melhora da cognição observada nos pacientes tratados com CLZ pode estar relacionada ao aumento dos níveis de BDNF. Além disso, este é o primeiro estudo que detalha a relação entre os níveis séricos de BDNF e a dose diária de CLZ.

Como resultado, nosso estudo mostrou que os níveis séricos de BDNF estão diretamente associados com a dose diária de CLZ, corroborando a hipótese de uma relação positiva entre BDNF e CLZ, já que níveis mais altos de BDNF foram encontrados em pacientes com doses diárias mais altas de antipsicótico.

Uma vez que o BDNF está associado com a cognição, este estudo sugere que o aumento dos níveis séricos de BDNF pode levar à melhora da cognição, observada em pacientes esquizofrênicos tratados com CLZ. Esses dados estão de acordo com a crescente evidência da existência do efeito modulador da CLZ na cognição.

Apesar da forte evidência de que a administração de CLZ é efetiva para pacientes com SZ, ainda não sabemos como os antipsicóticos atípicos regulam a expressão do BDNF. Em nosso estudo não encontramos correlação entre as doses de antipsicóticos típicos e níveis séricos de BDNF. Nossos achados devem ser levados em conta apesar de algumas limitações: não incluímos parâmetros clínicos de cognição e nem um grupo controle. Além disso, um desenho de estudo transversal é limitado para avaliar a

melhora da cognição induzida pela administração de CLZ. Porém, a partir deste estudo nosso grupo planeja estudar o seguimento de pacientes, relacionando uso de CLZ, níveis séricos de BDNF e cognição.

Finalmente níveis séricos de BDNF em pacientes com SZ devem ser melhor investigados, levando-se em conta o papel das NTs na resposta cognitiva do tratamento com CLZ e outros antipsicóticos atípicos.



## ANEXO 1 ESCALA

Associação Brasileira de Psiquiatria – Escala de Medida de Psicose: Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica Versão Ancorada (BPRS-A (Woerner, 1998, tradução de Romano e Elkis, 1996) associada a Entrevista Clínica Estruturada (SIG-BPRS) de Rhoades e Overall (1988)

Paciente:	Número	Data:
Entrevistador:	Registro:	Fase do estudo:
<p>Instruções: A escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com <b>OBSERVAÇÃO</b> (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com <b>RELATO DO PACIENTE</b> 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 a relato do paciente.</p> <p><b>Início da entrevista:</b> comece com estas perguntas e utilize as respostas às mesmas para completar o item 18 (Orientação) Qual o 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)?</p>		
1	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<p><b>Preocupação Somática:</b> 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> <p><i>Pergunta-Guia</i> <b>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve a 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?</b></p> <p>0 <b>Não relatado</b>  1 <b>Muito leve:</b> Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.  2 <b>Leve:</b> Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada, ou freqüentemente fica levemente apreensivo.  3 <b>Moderado:</b> Ocasionalmente muito preocupado ou moderadamente preocupado com freqüência.  4 <b>Moderadamente Grave:</b> Freqüentemente muito preocupado.  5 <b>Grave:</b> Fica muito preocupado a maior parte do tempo.  6 <b>Muito Grave:</b> Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.</p>
2	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<p><b>ANSIEDADE:</b> Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. <b>Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente.</b> Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.</p> <p><i>Pergunta-Guia</i> <b>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 porque? De que forma as suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia-dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)</b></p> <p>0 <b>Não relatado</b>  1 <b>Muito leve:</b> Ocasionalmente se sente levemente ansioso.  2 <b>Leve:</b> Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou freqüentemente se sente levemente ansioso.  3 <b>Moderado:</b> Ocasionalmente se sente muito ansioso ou freqüentemente se sente moderadamente ansioso.  4 <b>Moderadamente Grave:</b> Freqüentemente se sente muito ansioso  5 <b>Grave:</b> Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.</p>
3	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<p><b>RETRAIMENTO AFETIVO:</b> 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. <b>Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</b></p> <p>0 <b>Não observado</b>  1 <b>Muito leve:</b> Ex: ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.  2 <b>Leve:</b> Ex: como acima, porém mais freqüente.  3 <b>Moderado:</b> Ex: demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.  4 <b>Moderadamente Grave:</b> Ex: olha fixamente no chão e afasta-se do entrevistador mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.  5 <b>Grave:</b> Ex: como acima, porém mais persistente e disseminado.  6 <b>Muito Grave:</b> Ex: parece estar "aéreo", "nas nuvens" ou "viajando" (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não-envolvido u não-comprometido com situação da entrevista (Não pontuar se explicado pela desorientação)</p>
4	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<p><b>DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL:</b> Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (p.ex, associações frouxas, incoerência, fuga de idéias, neologismos). <b>NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (p.ex: "Meus pensamentos estão voando", "Não consigo manter o pensamento", "Meus pensamentos se misturam todos"). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.</b></p>

		<p>0 <b>Não observado.</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Ex: levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Ex: freqüentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Ex: ocasionalmente faz afirmações irrelevantes; uso infreqüente de neologismos; ou associações moderadamente frouxas.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> Como acima, porém mais freqüente.</p> <p>5 <b>Grave:</b> Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> Muito pouca informação coerente pode ser obtida.</p>
5	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<p><b>SENTIMENTOS DE CULPA:</b> Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. <b>Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal.</b> Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.</p>
	<i>Pergunta-Guia</i>	<p><i>Nos últimos dias você tem se sentido um peso pára sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que você está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)</i></p>
		<p>0 <b>Não relatado</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Ocasionalmente se sente levemente culpado.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Ocasionalmente se sente moderadamente culpado; ou freqüentemente se sente levemente culpado.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Ocasionalmente se sente muito culpado; ou freqüentemente se sente moderadamente culpado</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> freqüentemente se sente muito culpado.</p> <p>5 <b>Grave:</b> Sente-se muito culpado a maior parte o tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado.</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> Sentimento de culpa angustiante e constante; ou delírios de culpa disseminados.</p>
6	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<p><b>TENSAO:</b> Avaliar <b>inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista.</b> Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (p.ex: discinesia tardia).</p>
		<p>0 <b>Não observado.</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Ex: ocasionalmente agitado</p> <p>2 <b>Leve:</b> Ex: freqüentemente agitado.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Ex: agita-se constantemente ou freqüentemente. Torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> Ex: agita-se constantemente. Torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>5 <b>Grave:</b> Ex: não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> anda de maneira frenética</p>
7	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<p><b>MANEIRISMOS E POSTURA:</b> comportamento motor incomum ou não natural. <b>Pontuar apenas anormalidade de movimento;</b> não pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar freqüência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.</p>
		<p>0 <b>Não observado</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa, por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infreqüentes.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro, por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Ex: adota posição de loga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> Como acima, porém mais freqüente, intenso ou disseminado.</p> <p>5 <b>Grave:</b> Como acima, porém mais freqüente, intenso ou disseminado.</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b>Ex: postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.</p>
8	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<p><b>IDÉIAS DE GRANDEZA:</b> Auto-Estima (autoconfiança) exagerada, ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. Não pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (p. ex.: "sou o pior pecador do mundo", "todo o país está tentando me matar") a menos que a culpa/perseguição esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se o paciente nega talentos, poderes, etc, mesmo que ele afirme que outros digam que ele possui estas qualidades, este item não deve ser pontuado Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>
	<i>Pergunta-Guia</i>	<p><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>
		<p>0 <b>Não relatado</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Ex: é mais confiante que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Auto-estima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Auto-estima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> Ex: um único (e claramente definido) delírios de grandeza encapsulados ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).</p> <p>5 <b>Grave:</b> Ex: um único, ou claros delírios/ sistema delirantes ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> Ex: como acima, mas a quase-totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.</p>

9	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<b>HUMOR DEPRESSIVO:</b> 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 identificação geral e queixas somáticas. <b>Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</b>
	Pergunta-Guia	<i>Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (como esse sentimento tem afetado o seu dia-dia?)</i>
		<p>0 <b>Não relatado</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Ocasionalmente se sente levemente deprimido.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido, ou freqüentemente se sente levemente deprimido.</p> <p>3 <b>Moderado.</b> Ocasionalmente se sente muito deprimido, ou freqüentemente se sente moderadamente deprimido.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave</b> Freqüentemente se sente muito deprimido</p> <p>5 <b>Grave</b> Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.</p> <p>6 <b>Muito Grave</b> Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.</p>
10	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<b>HOSTILIDADE:</b> Animosidade, desprezo, agressividade, desdenho por outras pessoas fora da situação da entrevista. <b>Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros.</b> 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>
		<p>0 <b>Não relatado</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Ocasionalmente sente um pouco de raiva.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Freqüentemente sente um pouco de raiva, ou ocasionalmente sente raiva moderada.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Ocasionalmente sente muita raiva; ou freqüentemente sente raiva moderada.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> Freqüentemente sente muita raiva.</p> <p>5 <b>Grave:</b> Atuou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> Atuou sua raiva em várias ocasiões.</p>
11	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<b>DESCONFIANÇA:</b> Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação a paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. <b>Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.</b>
	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 que? Como você sabe disso?)</i>
		<p>0 <b>Não relatado</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Desconfiança mais freqüente; ou idéias de referência passageiras.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> Desconfiança disseminada; ou idéias de referência freqüentes.</p> <p>5 <b>Grave:</b> claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (p. ex. um delírio encapsulado).</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> como acima, porém mais abrangente, freqüente, ou intenso.</p>
12	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<b>COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES):</b> Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. <b>Pontuar apenas as experiências que ocorrem na última semana:</b> 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 neste momento? O que você ouvia [barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si]? Com que freqüência? Interferem no seu dia-dia?) Você tem visto coisa que a maioria das pessoas não podem ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via [luzes, formas, imagens]? Com que freqüência? Interferem no seu dia-dia?)</i>
		<p>0 <b>Não relatado</b></p> <p>1 <b>Muito leve</b> Apenas se suspeita de alucinação</p> <p>2 <b>Leve:</b> Alucinações definidas, porém insignificantes, infreqüentes, ou transitórias.</p> <p>3 <b>Moderado</b> Como acima, porém mais freqüentes (p. ex: freqüentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa)</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> As alucinações são experimentadas quase todo o dia, ou são fontes de incômodo extremo.</p> <p>5 <b>Grave:</b> Como acima e exerceu impacto moderado no comportamento do paciente (p.ex: dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> como acima, com grave impacto (p.ex.: tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).</p>
13	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<b>RETARDAMENTO MOTOR:</b> Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. <b>Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente.</b> Não pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
		<p>0 <b>Não observado</b></p> <p>1 <b>Muito leve:</b> Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 <b>Leve:</b> Ex conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.</p> <p>3 <b>Moderado:</b> Ex: conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.</p> <p>4 <b>Moderadamente Grave:</b> Ex: conversa é arrastada, movimenta-se muito lentamente.</p> <p>5 <b>Grave:</b> Ex: é difícil manter a conversa, quase não se movimenta.</p> <p>6 <b>Muito Grave:</b> Ex: conversa é quase impossível, ou paciente não se move durante toda a entrevista.</p>
14	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<b>FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA:</b> Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com o entrevistados. <b>Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista.</b> Não pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.

		<p><b>0 Não observado</b>  <b>1 Muito leve:</b> Ex: não parece motivado.  <b>2 Leve:</b> Ex: parece evasivo em certos assuntos.  <b>3 Moderado:</b> Ex: monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.  <b>4 Moderadamente Grave:</b> Ex: expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.  <b>5 Grave:</b> Ex: recusa-se a responder à algumas questões.  <b>6 Muito Grave</b> Ex: recusa-se a responder à maior parte das questões</p>
15	<b>RELATO DO PACIENTE</b>	<b>ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO-DELÍRIOS:</b> Gravidade de qualquer tipo de delírio – considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. <b>Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</b>
	Pergunta-Guia	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 mande mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?
		<p><b>0 Não relatado</b>  <b>1 Muito leve:</b> suspeita-se ou há probabilidade de delírio.  <b>2 Leve:</b> às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).  <b>3 Moderado:</b> Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.  <b>4 Moderadamente Grave:</b> Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.  <b>5 Grave:</b> Delírios têm efeito significativo; por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus.  <b>6 Muito Grave:</b> Delírios têm impactos marcantes, por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada.</p>
16	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<b>AFETO EMBOTADO:</b> Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. <b>Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</b>
		<p><b>0 Não observado</b>  <b>1 Muito leve</b> Ex: ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.  <b>2 Leve:</b> Ex: expressão facial levemente diminuída <b>ou</b> voz levemente monótona <b>ou</b> gestualidade levemente limitada.  <b>3 Moderado:</b> Ex: como acima, porém mais intenso, prolongado ou freqüente.  <b>4 Moderadamente Grave:</b> Ex: achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características: falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada  <b>5 Grave:</b> Ex: profundo achatamento de afeto.  <b>6 Muito Grave:</b> Ex: voz totalmente monótona <b>e</b> total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.</p>
17	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<b>EXCITAÇÃO:</b> Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaniaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. <b>Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</b>
		<p><b>0 Não observado</b>  <b>1 Muito leve:</b> Significação clínica duvidosa.  <b>2 Leve:</b> Ex: às vezes irritadiço ou expansivo.  <b>3 Moderado:</b> Frequentemente irritadiço ou expansivo.  <b>4 Moderadamente Grave</b> Ex: Constantemente irritadiço ou expansivo às vezes enfurecido ou eufórico.  <b>5 Grave:</b> Ex: Enfurecido ou eufórico a maior parte da entrevista.  <b>6 Muito Grave</b> Ex: como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.</p>
18	<b>OBSERVAÇÃO DO PACIENTE</b>	<b>DESORIENTAÇÃO:</b> confusão ou falta de orientação adequada em relação às pessoas, lugares e tempo. <b>Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.</b>
	Pergunta-Guia	<b>Primeira avaliação:</b> Qual o 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? <b>(Caso necessário faça exame específico).</b> <b>Re-entrevista:</b> Você pode me dizer que dia é hoje? (semana- mês- ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?
		<p><b>0 Não observado</b>  <b>1 Muito leve:</b> Ex: parece um pouco confuso.  <b>2 Leve:</b> Ex: indica 2003 quando é na verdade 2004.  <b>3 Moderado:</b> Ex: indica 1992.  <b>Moderadamente Grave:</b> Ex: não sabe ao certo onde está.  <b>5 Grave:</b> Ex: não faz idéia onde está.  <b>6 Muito Grave:</b> Ex: não sabe quem é.</p>



**DECLARAÇÃO:**

Eu, ..... declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informe o médico sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinatura do Paciente

Ass: \_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Ass: \_\_\_\_\_

Data:

Assinatura do Familiar Responsável pelo Paciente

Ass: \_\_\_\_\_

Data:

HCPA / GPPG  
VERSÃO APROVADA  
16/11/2006  
MC 06346