



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E FARMACOLOGIA

ROBERTA TAVARES DE ARAÚJO MOREIRA

**INFLUÊNCIA DO TEMPO DE DOENÇA, DOSE DE ANTIPSICÓTICO E
SEXO SOB PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS
PLASMÁTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

FORTALEZA/CE – 2022

ROBERTA TAVARES DE ARAÚJO MOREIRA

**INFLUÊNCIA DO TEMPO DE DOENÇA, DOSE DE ANTIPSICÓTICO E
SEXO SOB PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS
PLASMÁTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

Dissertação submetida à Coordenação do
Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Farmacologia

Orientadora: Profa.Dra. Danielle Macêdo Gaspar

FORTALEZA/CE - 2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M839i Moreira, Roberta Tavares de Araújo.
Influência do tempo de doença, dose de antipsicótico e sexo sob parâmetros
inflamatórios e oxidativos plasmáticos de pacientes portadores de esquizofrenia / Roberta
Tavares de Araújo Moreira. – 2022.
58 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar.
1. 1.Esquizofrenia. 2. Estresse oxidativo. 3. Diferença de sexo. 4. Inflamação. 5. Nitrito . I.
Título.

CDD 615.1

ROBERTA TAVARES DE ARAÚJO MOREIRA

**INFLUÊNCIA DO TEMPO DE DOENÇA, DOSE DE ANTIPSICÓTICO E
SEXO SOB PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS E OXIDATIVOS
PLASMÁTICOS DE PACIENTES PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

BANCA EXAMINADORA

Danielle Macêdo Gaspar

Universidade Federal do Ceará - UFC

Deniele Bezerra Lós

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Natália Gindri Fiorenza

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ-CE

Jesus e Nossa Senhora

À minha Família agradeço a paciência, a dedicação, o apoio em todos os momentos e por terem orgulho de mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a nossa senhora por estarem no meu caminho em todas as etapas da minha vida, por me guiarem e permitirem que eu continue sempre seguindo em frente, mesmo diante dos obstáculos da vida.

Meus pais Eva e Francisco por sempre estarem comigo e nunca me faltaram quando precisei de ajuda. Eles são meu refúgio e mesmo morando em cidades diferentes, estão sempre perto de mim, de tal forma que não sinto a distância. Amo vocês sempre.

Obrigada ao meu esposo Marcos André pela paciência, compreensão e ajuda para que eu pudesse realizar meu sonho profissional e pessoal de fazer o mestrado. Sonho esse adiado por mais de 10 anos. Também sou grata pelas duas vidas mais lindas que gerei: Fernanda e Stella que são as filhas que pedi a Deus e ele me enviou muito mais. A mais velha é pura compreensão, respeito, amizade e companheirismo. A mais nova é brincalhona, divertida, fala mais que todos e sempre sorridente. Enfim o equilíbrio que toda mãe precisa e por isso serei eternamente grata por proporcionarem para mim essas infinitas sensações e como sempre falo: “amo infinitamente”.

Na universidade agradecer todos aqueles amigos que conheci, pós doutorandos e professores que contribuíram para concretizar esse meu sonho. Gostaria de ter vivido mais intensamente cada momento com cada um, mas aí veio a pandemia para nos afastar, mas também para nos ensinar que mesmo distantes, podemos ainda crescer como profissionais e assim conseguimos nos reinventar para alcançar nossos objetivos.

Obrigada a professora Danielle Macedo minha orientadora por contribuir com muito esmero para que eu conseguisse concluir meu mestrado. Sou grata ao professor Pedro (na época coordenador) que foi o responsável por ter me direcionado até a professora Danielle. Serei sempre grata por ter seguido comigo nesta etapa da minha vida e que estarei pronta para novos desafios.

Obrigada a CAPES pelo apoio financeiro.

MENSAGEM

“Se consigo ajudar uma só pessoa a viver melhor, isso já justifica o dom da minha vida” (Papa Francisco)

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico e incapacitante que afeta o comportamento do indivíduo acometido. É um transtorno que se desenvolve por interação gene-ambiente. Geralmente se manifesta na adolescência ou início da fase adulta, com média de 24 anos de idade, considerando homens e mulheres. Com relação à influência do sexo na esquizofrenia, ela se manifesta mais precocemente com sintomas mais graves nos homens. Mecanismos neuroinflamatórios e oxidativos estão subjacentes à neurobiologia da esquizofrenia, porém esses ainda são pouco compreendidos. Consequentemente, os fármacos utilizados para seu tratamento são pouco eficazes no manejo de alguns sintomas, como os cognitivos. Face a esta evidência, o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência do tempo da doença, dose de antipsicóticos e sexo sob parâmetros inflamatórios e oxidativos em pacientes portadores de esquizofrenia (PPEs). O estudo foi do tipo caso-controle, sendo recrutados participantes de ambos os sexos sem transtornos mentais (grupo controle) e PPEs. Os critérios de inclusão do grupo controle foram pessoas sem transtornos mentais, sem parentes de primeiro grau com transtornos e que não tivessem feito uso de anti-inflamatórios nos últimos 15 dias precedentes à coleta. O grupo PPE tinha que ter diagnóstico de esquizofrenia, ser acompanhado pelo serviço de psiquiatria e endocrinologia do hospital Walter Cantídio UFC e que não tivesse feito uso de anti-inflamatórios. Após a coleta de sangue total, as amostras foram centrifugadas até se obter o plasma pobre em plaquetas. Avaliou-se, os níveis de marcadores de estresse oxidativos, como a peroxidação lipídica (TBARS) e nitrito e marcadores de resposta inflamatória, como a enzima mieloperoxidase (MPO) e a relação Neutrófilo/ linfócito (RNL). Os resultados mostraram que, independente do sexo, há uma redução significativa dos níveis de TBARS e Nitrito em PPEs tratados com antipsicóticos quando comparados ao grupo controle saudável. Em relação aos PPEs, as correlações clínicas entre equivalente de Clorpromazina vs. tempo de doença apontou para uma correlação positiva, demonstrando que doses maiores de antipsicótico são usadas por pacientes com mais tempo de doença com melhora parcial dos efeitos adversos e dos mecanismos de defesa antioxidante. A Houve correlação entre o Tempo de doença vs. RNL, demonstrando que pacientes com mais tempo de doença apresentam mais alterações inflamatórias, produtos de estresse oxidativo e níveis de citocinas aumentados. O equivalente de clorpromazina vs. TBARS mostrou correlação positiva com aumento da peroxidação lipídica, em pacientes do sexo feminino tratadas com doses maiores de antipsicóticos, caracterizando que, com o passar do tempo seja necessário o ajuste de dose decorrente da tolerância do paciente em relação ao medicamento. O Além disso, o equivalente de Clorpromazina vs. Nitrito mostrou uma correlação negativa, ou seja, redução de nitrito com doses maiores de antipsicóticos, sugerindo uma relação com a cronicidade do transtorno. Em conjunto estes dados mostram que doses mais altas de antipsicóticos são observadas em pacientes com maior tempo de doença e estão relacionadas a redução dos níveis sanguíneos de nitrito. Também observamos, maior RNL em pacientes com maior tempo de doença; as mulheres, em especial, apresentaram mais peroxidação lipídica quando expostas a doses mais altas de antipsicóticos.

Palavras-chave: Esquizofrenia; estresse oxidativo; diferença de sexo; inflamação; nitrito.

ABSTRACT

INFLUENCE OF DISEASE DURATION, ANTIPSYCHOTIC DOSE AND GENDER ON PLASMA INFLAMMATORY AND OXIDATIVE PARAMETERS OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is a serious, chronic and disabling mental disorder that affects the behavior of the affected individual. It is a disorder that develops by gene-environment interaction. It usually manifests itself in adolescence or early adulthood, with an average of 24 years of age, considering men and women. Regarding the influence of sex on schizophrenia, it manifests earlier with more severe symptoms in men. Neuroinflammatory and oxidative mechanisms underlie the neurobiology of schizophrenia, but these are still poorly understood. Consequently, the drugs used for its treatment are not very effective in managing some symptoms, such as cognitive ones. In view of this evidence, the aim of the present study was to evaluate the influence of disease duration, antipsychotic dose and sex on inflammatory and oxidative parameters in patients with schizophrenia (EPPs). The study was of the case-control type, with participants of both sexes without mental disorders (control group) and EPPs being recruited. The inclusion criteria for the control group were people without mental disorders, without first-degree relatives with disorders and who had not used anti-inflammatory drugs in the last 15 days prior to collection. The EPP group had to have a diagnosis of schizophrenia, be monitored by the psychiatry and endocrinology service of the Hospital Walter Cantídio UFC and not have used anti-inflammatory drugs. After collecting whole blood, the samples were centrifuged to obtain platelet-poor plasma. The levels of oxidative stress markers, such as lipid peroxidation (TBARS) and nitrite, and inflammatory response markers, such as myeloperoxidase enzyme (MPO) and Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) were evaluated. The results showed that, regardless of sex, there is a significant reduction in TBARS and Nitrite levels in EPPs treated with antipsychotics when compared to the healthy control group. Regarding PPEs, the clinical correlations between Chlorpromazine equivalent vs. disease duration pointed to a positive correlation, demonstrating that higher doses of antipsychotics are used by patients with longer disease duration with partial improvement of adverse effects and antioxidant defense mechanisms. A There was a correlation between the duration of illness vs. NLR, demonstrating that patients with longer disease duration have more inflammatory changes, oxidative stress products and increased levels of cytokines. The equivalent of chlorpromazine vs. TBARS showed a positive correlation with increased lipid peroxidation in female patients treated with higher doses of antipsychotics, characterizing that, over time, dose adjustment is necessary due to the patient's tolerance for the medication. In addition, the equivalent of Chlorpromazine vs. Nitrite showed a negative correlation, ie, nitrite reduction with higher doses of antipsychotics, suggesting a relationship with the chronicity of the disorder. Taken together, these data show that higher doses of antipsychotics are observed in patients with longer disease duration and are related to a reduction in blood levels of nitrite. We also observed a higher NLR in patients with longer disease duration; women, in particular, showed more lipid peroxidation when exposed to higher doses of antipsychotics.

Keywords: Schizophrenia; oxidative stress; sex difference; inflammation; nitrite.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Atividade Cerebral.....	19
Figura 2 – Vias dopaminérgicas e suas regiões.....	24
Figura 3 - Ação dos antipsicóticos convencionais e atípicos.....	30
Gráfico 1– Determinação dos níveis de nitrito (nmol/g) em amostras de plasma pobre em plaquetas de pacientes controle e pacientes portadores de esquizofrenia dos sexos masculino e feminino.....	40
Gráfico 2 - Determinação da atividade da enzima mieloperoxidase (U MPO/min/mL de plasma) em amostras de plasma pobre em plaquetas de pacientes controle e pacientes portadores de esquizofrenia dos sexos masculino e feminino.....	41
Gráfico 3 – Determinação dos níveis de MDA (mµg MDA/g) em amostras de plasma pobre em plaquetas de pacientes controle e portadores de esquizofrenia dos sexos masculino e feminino.....	42
Gráfico 4 – Correlação de Pearson para tempo da doença x clorpromazina (A) e tempo de doença x NLR (B)	43
Gráfico 5 – Correlação de Pearson para TBARS x Clorpromazina (C); Correlação de Searman para Nitrito x Clorpromazina (D)	44
Gráfico 6 – Correlação de Pearson para o sexo feminino e Spearman para o masculino entre os parâmetros TBARS x Clorpromazina (Gráfico 5C)	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação dos antipsicóticos.....	32
Quadro 2: Equivalências de clorpromazina (CPZ) e dosagem recomendada por PORT de antipsicóticos.....	33
Quadro 3 – Número de participantes selecionados para o estudo distribuídos de acordo com o sexo.....	40

ANEXO

Anexo 1: Tempo de doença e medicamentos usados por pacientes portadores de esquizofrenia e saudáveis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA	Receptor ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D2	Receptor de dopamina D2
DA	Dopamina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GSH	Glutathione
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IL-1	Interleucina 1
LSD	Ácido lisérgico
LPS	Lipopolissacarídeo
MDA	Malondialdeído
MPO	Mieloperoxidase
MLR	Relação monócito linfócito
NaNO ₂	Nitrito de sódio
NO	Óxido nítrico
NMDA	Receptores N-metil-D-aspartato
nNOS	Óxido nítrico sintetase neuronal
iNOS	Óxido nítrico sintetase induzida
eNOS	Óxido nítrico sintetase endotelial
NO ₂ -	Íon nitrito
NO ₃ -	Íon nitrato
PLR	Relação plaqueta/linfócito
PORT.....	Equipe de Pesquisa de Desfechos de Pacientes
PPEs	Paciente portador de esquizofrenia
PPP	Plasma pobre em plaquetas

PRP	Plasma rico em plaquetas
QI	Quociente de inteligência
RNL/NLR	Relação neutrófilo/linfócito
SNC	Sistema Nervoso Central
5-HT.....	Serotonina
5-HT2a	Receptor de serotonina
5-HT3.....	Receptor de serotonina
TBARS	Espécie reativas ao ácido tiobarbitúrico
TGI.....	Trato Gastrointestinal
TNF- α	Fator de necrose tumoral
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Esquizofrenia.....	18
1.2 Aspectos Epidemiológicos da Esquizofrenia.....	20
1.3 Influência do sexo na esquizofrenia.....	21
1.4 Hipóteses na Esquizofrenia.....	22
1.4.1. Teoria Dopaminérgica.....	22
1.4.2. Teoria Serotoninérgica.....	24
1.4.3. Teoria Glutamatérgica.....	25
1.5. Alterações Inflamatórias e Oxidativas na Fisiopatologia da Esquizofrenia.....	26
1.6. Antipsicóticos típico e atípicos.....	29
1.7. Equivalente Clorpromazina.....	32
2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA.....	34
3 OBJETIVOS.....	35
3.1. Geral.....	35
3.2. Específicos.....	35
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
4.1. Participantes e delineamento do estudo.....	36
4.2. Processamento das Amostras.....	36
4.3. Determinação de parâmetros do estresse oxidativo.....	37
4.3.1. Determinação dos níveis de nitrito.....	37
4.3.2. Ensaio para mieloperoxidase (MPO).....	37
4.3.3. Níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).....	38
4.4. Correlações Clínicas.....	39
4.5. Análise Estatística.....	39
5.0. RESULTADOS.....	40
5.1. Participantes.....	40
5.2. Determinação de parâmetros de estresse oxidativos.....	40
5.2.1. Determinação dos níveis de nitrito.....	40
5.2.2. Ensaio da atividade de Mieloperoxidase (MPO).....	41
5.2.3. Níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).....	41

5.3 Correlações Clínicas	42
5.3.1 Equivalente de Clorpromazina vs Tempo de doença.....	42
5.3.2 Tempo de doença vs Relação Neutrófilos /linfócitos.....	42
5.3.3 Equivalente de Clorpromazina vsTBARs.....	43
5.3.4 Equivalente de Clorpromazina vs Nitrito.....	43
6.0. DISCUSSÃO.....	45
7.0. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	50
8.0. CONCLUSÃO.....	51
REFERÊNCIAS	

1.INTRODUÇÃO

1.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia consiste em um transtorno grave das funções mentais, emotivas e comportamentais que altera processos básicos como percepção e julgamento (MEYER; FELDON, 2010). Relatos históricos mostram que doenças semelhantes ao diagnóstico atual de esquizofrenia sempre estiveram presentes ao longo de vários períodos da história e em diferentes culturas (TURNER, 1992). Antes do conceito introduzido, na literatura psiquiátrica, por Kraepelin em 1893, existiam relatos médicos, biográficos e religiosos sobre o que se conhecia na época como “loucura”, que não distinguia a esquizofrenia de outros tipos de insanidade (GORDON,2013).

Em 1908, Eugen Bleuler, um psiquiatra suíço que se destacou no universo psiquiátrico, introduziu pela primeira vez o termo “esquizofrenia” para substituir o conceito de demência precoce. Ele considerava que a natureza das perturbações era diferente daquelas dos processos demenciais descritos por Alois Alzheimer ou de outras demências orgânicas. Bleuler afirmava que as perturbações mais elementares da esquizofrenia pareciam constituir falta de unidade, uma dissociação e desagregação do pensamento, do sentimento, da vontade e da sensação subjetiva de personalidade (VALENÇA; NARDI, 2015).

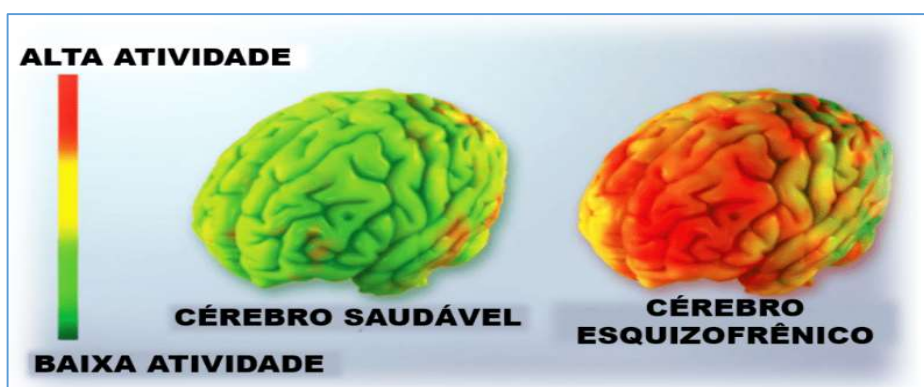
Após ser denominada de esquizofrenia em 1911, o tratamento do transtorno, bastante limitado, consistia na hospitalização em instituições psiquiátricas, com práticas terapêuticas de pouca eficácia. Porém, a partir de 1950, com a descoberta da Clorpromazina, sintetizada por Paul Charpentier, o tratamento desse transtorno psiquiátrico foi revolucionado (KAPLAN, 2002).

Classificada hoje pela psiquiatria como uma síndrome, a esquizofrenia é caracterizada por uma série de sintomas e sinais que costumam surgir pela primeira vez, na forma de um surto psicótico, por volta dos 20 anos nos homens, e 25 anos nas mulheres. Normalmente, apresenta alucinações, delírios e desorganização do pensamento, durante as crises agudas, intercalados por períodos de remissão, dificuldade de expressão das emoções, apatia, isolamento social e um sentimento profundo de desesperança. As principais causas de morte na esquizofrenia são suicídio, acidentes e outras patologias associadas. Outros fatores de risco que agravam a doença é o consumo de drogas, pouca adesão à terapêutica, baixa autoestima, estresse, desesperança, isolamento, depressão e eventos negativos na vida do paciente. O portador de esquizofrenia apresenta ainda problemas cognitivos,

tais como dificuldade de abstração, déficit de memória, comprometimento da linguagem e falhas no aprendizado. A combinação desses sintomas causa grande sofrimento psíquico, com prejuízos nas relações familiares, na vida profissional e demais relações sociais (GIRALDI; CAMPOLIM, 2015).

A esquizofrenia é considerada um transtorno psiquiátrico que apresenta características com sintomas positivo que abrangem delírios, alucinações, paranoia e agitação; os sintomas negativos que incluem isolamento social, embotamento afetivo e falta de motivação; e os cognitivos, os quais exprimem déficits na aprendizagem, memória, atenção e funções executivas (FERVALHA *et al.*, 2014; TANDON *et al.*, 2013). Mesmo que os atuais tratamentos visem prioritariamente os sintomas positivos, tendo efeitos modestos nos sintomas negativos e cognitivos, considera-se importante a busca por novos tratamentos que enfoquem sintomas negativos e cognitivos (ORELLANA; SLACHEVSKY, 2013). Na figura 1 é possível verificar um comparativo entre um cérebro saudável e de um portador de esquizofrenia.

Figura 1. Atividade cerebral



Fonte: (VTM Neurodiagnóstico –clínica especializada em neuropsiquiatria e neuromodulação)

O tratamento da esquizofrenia é composto pela terapêutica medicamentosa, psicoterapia e socioterapia. O tratamento medicamentoso é fundamental para o controle da esquizofrenia, mas na avaliação dos pacientes, os prejuízos acarretados por esse podem ser tão intensos quanto os sintomas do transtorno. O tratamento normalmente recebido pelos portadores de esquizofrenia dificilmente se coloca à altura da complexidade do transtorno, que deve ser tratado em diversas frentes para que o paciente possa atingir uma boa qualidade de vida (SOUZA *et al.*, 2013).

Tendo como base as investigações das últimas décadas, considera-se, atualmente, que a esquizofrenia seja uma etiologia multifatorial, com a contribuição

de fatores psicossociais e biológicos. Fatores hereditários também parecem contribuir de forma importante no aparecimento da doença, visto que há um grande número de genes envolvidos. Quanto à transmissão, a investigação avança como sendo mais provável um modelo poligênico, com alelos comuns e raros, cada um com efeito muito pequeno no risco global. Estes podem interferir na migração e plasticidade neuronal, na sinaptogênese e na atividade da dopamina, do glutamato e da acetilcolina (BRAZ et al., 2014).

1.2. Aspectos Epidemiológicos da Esquizofrenia

A esquizofrenia afeta cerca de 23 milhões de pessoas em todo o mundo (PAPHO/ OPAS/OMS 2021). Essa doença não distingue gênero, raça e classe social, sendo as taxas de incidência praticamente iguais em todo mundo. O início da doença é mais precoce em homens, entre 16 a 25 anos. Nas mulheres ocorre um pouco mais tarde, entre 25 a 35 anos, e de forma mais amena do que nos homens. Além da precocidade. Os homens têm maior risco de desenvolver esquizofrenia (MARI & LEITÃO, 2000; ALEMAN et al, 2003; McGRATH et al., 2004).

Os sistemas de saúde ainda não responderam adequadamente à carga dos transtornos mentais. Como consequência, a distância entre a necessidade de tratamento e sua oferta é ampla em todo o mundo. Em países de baixa e média renda, entre 76% e 85% das pessoas com transtornos mentais não recebem tratamento. Em países de alta renda, entre 35% e 50% das pessoas com transtornos mentais estão na mesma situação (OPAS/OMS 2021)

Além do apoio dos serviços de saúde, pessoas com transtornos mentais precisam de apoio e cuidados sociais. Frequentemente necessitam também de ajuda para acessar programas educativos que se adaptem às suas necessidades e encontrar emprego e moradia que lhes permitam viver e ser ativos nas suas comunidades locais (OPAS/OMS 2021).

Desta forma a assistência de pessoas com necessidade de tratamento e cuidados específicos em saúde mental tem sido tratada com prioridade pelo Ministério da Saúde. Em 2019, R\$ 97 milhões foram investidos para fortalecer a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) do Sistema Único de Saúde (SUS). Um aumento de quase 200% em relação ao ano de 2018, que contou com R\$ 33 milhões. Os serviços realizados nessa área compreendem a atenção a pessoas com depressão, ansiedade, esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo,

além de pessoas com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas (Ministério da saúde, 2022).

A Rede de Atenção Psicossocial (RAPS do SUS organiza e estabelece os fluxos para atendimento de pessoas com problemas mentais, desde os transtornos mais graves até os menos complexos. “Fechamos o ano de 2019 com aumento de 100% no número de serviços habilitados comparado ao ano de 2018. Isso representa a ampliação da oferta de serviço para atendimento aos portadores de transtornos mentais”, avaliou a coordenadora de Saúde Mental do Ministério da Saúde, Maria Dilma Alves Teodoro (Ministério da saúde, 2022)

1.3. Influência do sexo na esquizofrenia

O início da esquizofrenia ocorre durante o final da adolescência ou início da idade adulta, e o sexo do paciente influencia a idade em que ocorre o primeiro episódio psicótico (Eranti et al., 2012; Karilampi et al., 2011). Quando comparado com as mulheres, os homens com esquizofrenia têm um início mais precoce; seu desenvolvimento acadêmico é mais prejudicado, apresentam maiores déficits de QI em escala total, sintomas mais negativos e mais desfavorável curso da doença (Leung e Chue, 2000).

Diferenças sexuais causada por hormônios e genes durante o desenvolvimento inicial podem ser associadas a certas anormalidades cerebrais específicas do sexo em pacientes com esquizofrenia (Phillips et al., 2011). Vários estudos examinaram diferenças de sexo no desempenho neuropsicológico (Karilampi et al., 2011; Longenecker et al., 2010; Vaskinn et al., 2011) e anormalidades estruturais cerebrais (Collinson et al., 2013; Takayanagi et al., 2010).

Entretanto, até onde se sabe, nenhum estudo examina especificamente as relações entre sexo e percepção cognitiva em indivíduos com esquizofrenia. Devido a diferenças de sexo na apresentação neurocognitivas e sintomas clínicos da esquizofrenia, é razoável perguntar se o sexo modera a associação entre neurocognição e percepção cognitiva. Além disso, estudos que avaliam em conjunto pacientes do sexo masculino e feminino podem obscurecer quaisquer descobertas específicas do sexo. Portanto, investigar diferenças de sexo em pacientes com esquizofrenia pode levar a uma melhor compreensão de déficits neuropsicológicos específicos relacionados ao insight cognitivo, podendo auxiliar no desenvolvimento de

tratamentos eficazes para aumentar a percepção e a auto-reflexão (Van deer Meer et al., no prelo).

Estudos apontam que mulheres com psicose demonstram melhor interação social (GROSSMAN *et al.*, 2008; MORGAN; CASTLE; JABLENSKY, 2008), menos incapacidade e maior bem-estar a longo prazo (HANLON *et al.*, 2017). Além disso, dispõem de melhores estratégias para administrar sintomas (MCGLASHAN, 2008; SCHENKEL; SPAULDING; SILVERSTEIN, 2005). Aquelas que desenvolvem a esquizofrenia geralmente revelam um melhor curso da doença, em comparação aos homens (MCGREGOR; RIORDAN; THORNTON, 2017). Ochoa *et al.* (2012) demonstraram que as mulheres detêm menores índices de hospitalização e desemprego, mantêm contato com familiares e amigos e exibem maiores percentuais quanto ao casamento.

Ainda considerando as diferenças biológicas entre homens e mulheres, a origem dessa diferença continua a ser controversa. Arnold (2017) propôs uma teoria geral do sexo na diferença em humanos, que se baseia no fato de que a maioria das mulheres, na concepção, possuem dois cromossomos X, enquanto a maioria dos homens tem um X e um Y. Existem alguns genes específicos para homens no cromossomo Y que falta a todas as mulheres e nesta ausência, surgem os ovários. Os homens e as mulheres secretam diferentes níveis de hormônios (estrogênios, androgênios, progestágenos e hormônio anti-Mülleriano) que posteriormente exercem influência na maioria dos órgãos do corpo, incluindo, notavelmente, o cérebro. A presença de dois cromossomos X em mulheres significa que, em cada célula, um dos dois (seja o materno X ou o paterno) tem que ser silenciado evitando que seus genes sejam superexpressos. Este processo é chamado Inativação do cromossomo X, um mecanismo para o qual o X é o gene responsável. Ele codifica um longo ribonucleico não codificador na sequência de ácido (RNA) que é expressa apenas no Cromossomo X destinado à inativação (CERASE *et al.*, 2015).

1.4 Hipóteses da esquizofrenia

1.4.1 Teoria Dopaminérgica

Sendo o sistema mais estudado atualmente, a hiperfunção do sistema dopaminérgico é a mais aceita para explicar a esquizofrenia. É sustentada pelo fato de que os medicamentos usados no tratamento são bloqueadores de receptores dopaminérgicos do tipo D2 e pelo fato de que as anfetaminas induzem quadros

psicóticos, ao promoverem a liberação de dopamina (Bressan et al., 2003, Msd, 2018). Uma de suas ações é a ativação da via mesolímbica, responsável pela recompensa, e disfunções nessas estão ligadas a problemas como dependência e a esquizofrenia. A via mesolímbica é fortemente influenciada por estímulos inibitório do neurotransmissor GABA e excitatórios do glutamato (Brunton et al., 2010; Costa, 2014). Grande parte dos neurônios de dopamina no estriado conseguem liberar GABA, como co-transmissor (que potencializa a ação do transmissor principal), e em menor porção o glutamato por *corelease*. Especificamente no estriado dorsal, os neurônios dopaminérgicos não liberam glutamato (McCutcheon et al., 2020).

Considerada biologicamente inativa, a via do sistema dopaminérgica teve comprovação de seus efeitos quando estudos demonstraram que sua depleção causava inibição de movimentos, sendo revertida após administração de L-DOPA (REF.). Sua teoria deriva da descoberta da clorpromazina. A hipótese da hiperatividade da dopamina que levou a criação da primeira classe de antipsicóticos, chamada de antipsicóticos típicos (Brunton et al., 2010) confirma a importância dessa via na fisiopatologia da esquizofrenia.

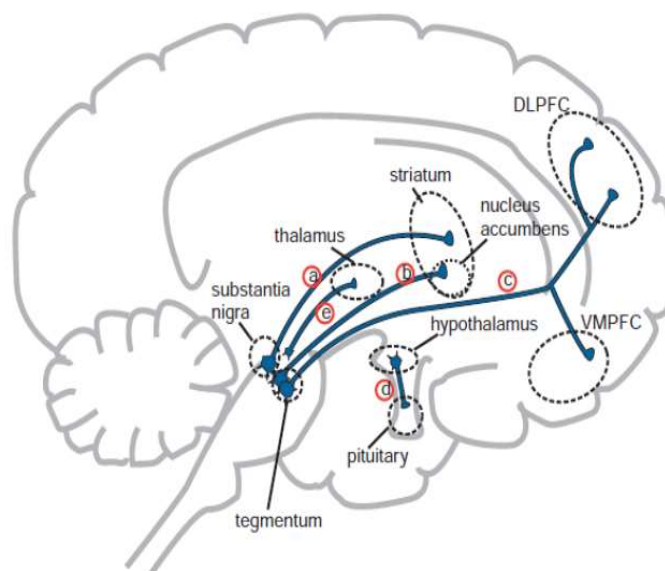
Essa via é mais efetiva para o tratamento dos sintomas positivos da doença, mas, em geral, é necessário um nível ótimo de bloqueio da dopamina para se obter resultado. Contrariamente, a quetiapina e clozapina, antipsicóticos atípicos, se mostram eficazes mesmo bloqueando um menor número de receptores de dopamina, sugerindo assim o envolvimento de outros neuroreceptores (Bressan et al., 2003). Muitos pacientes não respondem a diferentes antipsicóticos, evidenciando que esta doença envolve mais que excesso dopaminérgico ou que pode haver um subtipo ‘não-dopaminérgico’ da esquizofrenia (Theberge et al., 2003; Wenneberg et al., 2019).

Evidências farmacológicas sugerem que fármacos dopaminérgicos induzem estados de paranoia e comportamento alterado, enquanto fármacos dopaminolíticos são bons agentes antipsicóticos (ROSS et al., 2006). Estudos de ativação região-específica por neuroimagem molecular funcional têm revelado que há um aumento da recepção de dopamina no estriado em indivíduos com esquizofrenia, psicose ou em estado prodrômico; além disso, esse aumento de recaptação pré-sináptica de dopamina está ligado com a atividade do córtex pré-frontal (FUSAR-POLI et al., 2013).

A neurotransmissão dopaminérgica no Sistema Nervoso Central é mediada por cinco vias que são: A via **nigroestriatal**, com os corpos celulares na substância *nigra pars compacta* (SNc) e com projeções dopaminérgicas em direção ao estriado dorsal;

A via **mesolímbica**, com fibras que se projetam da área tegumentar ventral (ATV) para o estriado ventral, o que inclui o núcleo accumbens, o núcleo caudado e estruturas do sistema límbico como o hipocampo e a amígdala (LUO; HUANG, 2016); a via **mesocortical** que tem projeções da ATV para o córtex pré-frontal; a via **tuberoinfundibular**, cujas as fibras nervosas se projetam do hipotálamo para a hipófise anterior; e a via **incerto-hipotalâmica**, caracterizada com projeções curtas que saem da zona incerta para o hipotálamo. Acredita-se que essa última tenha um papel no comportamento sexual (BITTENCOURT, 2007).

Figura 2 Vias dopaminérgicas e suas regiões



As cinco principais vias dopaminérgicas cerebrais. a) via dopaminérgica nigro-estriatal; b) mesolímbica; c) mesocortical; d) tuberoinfundibular; e) incerto-hipotalâmica. Abreviaturas: DLPFC – córtex pré-frontal dorsolateral; VMPFC – córtex pré-frontal ventro-medial. Fonte: STAHL, 2014

Estudos *post-mortem* de pacientes com esquizofrenia geram suporte para a hipótese de que há alterações em vários neurotransmissores como, dopamina, glutamato, serotonina e GABA nessa doença (HOWES et al., 2013; SELVARAJ et al., 2014). A análise com marcadores moleculares da função dopaminérgica no *post-mortem* de pacientes reporta uma expressão aumentada na população de receptores de dopamina no corpo estriado (KAALUND et al., 2014).

1.4.2 Teoria Serotonérgica

A Serotonina (5-HT) é um neurotransmissor presente no SNC, no Trato Gastrointestinal (TGI) e nas plaquetas. Ela é responsável por inúmeras funções tais

como cognição, sono, atividade motora, comportamento sexual, humor, secreção hormonal, temperatura, e percepção sensorial. Atualmente existem medicamentos serotoninérgicos para tratar a impulsividade, enxaqueca e a esquizofrenia (Bruton *et al.*, 2010; Rang *et al.*, 2016). Muitas descobertas apoiam o envolvimento da serotonina na esquizofrenia. Podemos citar, por exemplo, que a psilocibina ou Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD), provocam estados mentais semelhantes a esquizofrenia através de ativação de receptor de serotonina (5-HT_{2a}) (Garcia-Bea *et al.*, 2019).

Devido ao fato de os receptores serotoninérgicos (5-HT₃), estarem em grande parte localizados na zona mesocortical e bloquear ações da dopamina nesta região pelo seu antagonismo, obtém-se efeito no tratamento da esquizofrenia (Lopez-Munhoz *et al.*, 2011). A elevação de serotonina causa a síndrome serotoninérgica, levando a confusão, arrepios, diarreia, taquicardia, febre, convulsão e até a morte dos pacientes (Bruton *et al.*, 2010; Whalen *et al.*, 2016). Assim, foram criados os antipsicóticos atípicos, com diminuição dos efeitos extrapiramidais, pois afetam 5-HT mas tem menor bloqueio sobre dopamina. Um dos medicamentos mais conhecidos dessa classe é a clozapina (Girano *et al.*, 2019).

A atividade antipsicótica da clozapina tem rápido início de ação e não induz reações extrapiramidais. Controla os sintomas positivos e negativos dos pacientes, sendo mais utilizada em pacientes com esquizofrenia refratária e/ou comportamento suicida. Dentre os efeitos adversos está a agranulocitose, atingindo de 1% a 2% dos pacientes. Geralmente esse declínio de leucócitos totais, neutrófilos e granulócitos, pode resultar em neutropenia grave e maior propensão a infecções. Esses pacientes necessitam de um acompanhamento laboratorial mais frequente, com obrigatoriedade de interrompimento do tratamento quando os níveis estiverem baixos. Mas há casos de reduções abruptas, com monitorização sanguínea semanal (Durão *et al.*, 2006; Food and Drugs Administration [FDA], 2019).

1.4.3 Teoria Glutamatérgica

O sistema glutamatérgico é o maior sistema excitatório do SNC e está envolvido em funções cognitivas como aprendizado e memória. Esse sistema inclui neuroreceptores metabotrópicos e ionotrópicos que são essenciais para a plasticidade neuronal. Desta forma envolvendo vários receptores que são ativados pelo aminoácido glutamato (Zhand, 2019; Golan *et al.*, 2014).

Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR), agem através de segundo mensageiro ativado por proteínas, produzindo uma corrente pós-sináptica lenta. São divididos em receptores NMDA e não-NMDA, que inclui receptores cainato e alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4 lisoxazole propionic acid (AMPA), localizados na região telencefálica, mediando a transmissão rápida das sinapses excitatórias. Quando excitados, induzem a despolarização rápida do neurônio pós-sináptico, durando apenas milissegundos (Bressan *et al.*, 2003; Golan *et al.*, 2014; Ritter *et al.*, 2016).

O glutamato na via mesocortical interage com os receptores NMDA e, quanto maior a interação, mais dopamina é liberada. A menor liberação de glutamato, acarretará em pouca liberação de dopamina, resultando nos sintomas negativos e cognitivos da doença. Entretanto, o glutamato, na via mesolímbica, diminui a liberação de dopamina através da ativação do GABA. Se houver hipofunção do NMDA no mesolímbico, ocorrerá um fraco estímulo aos neurônios GABAérgicos, não conseguindo frear a liberação de dopamina nesta área e, conseqüentemente, aumentando os sintomas positivos (Reis *et al.*, 2011; Stahl, 2014).

1.5. Alterações Inflamatórias e Oxidativas na Fisiopatologia da Esquizofrenia

O estresse oxidativo resulta da presença de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs), apontadas como moléculas extremamente reativas. A presença de EROs e ERNs advém, portanto, de estímulos desfavoráveis que produzem óxidos além da capacidade para reduzi-los, propiciando uma instabilidade entre os sistemas oxidativos e antioxidante (HUANG; LIU, 2017).

A perda da homeostase possibilita que o estresse oxidativo danifique estruturas celulares (Emiliani, Sedlak e Sawa, 2014). Radicais livres, espécies altamente reativas, que possuem um ou mais elétrons desemparelhados no seu orbital externo, são produzidos em excesso e reagem com carboidratos, proteínas, DNA e lipídeos (YAO, 2011), danificando-os. O radical livre mais comum é chamado superóxido (O_2^-), sendo produzido quando a molécula de oxigênio ganha um elétron de outra substância (YAO, 2011), o que a torna instável.

O estresse oxidativo tem sido identificado como um possível elemento no processo neuropatológico da esquizofrenia devido ao aumento da peroxidação lipídios e proteínas no início da psicose em pacientes nunca medicados (EMILIANI *et al.*, 2014). Diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido relacionados como possíveis

fatores para a elevação do estresse oxidativo nesta doença, dentre eles, fatores genéticos, disfunção no metabolismo das mitocondrial e aumento da liberação da dopamina em regiões estriatais (YAO, 2011).

A toxicidade dos radicais livres é neutralizada por um número de enzimas citoprotetoras e antioxidantes que limitam o dano. Este mecanismo de proteção funciona cooperativamente na forma de uma cascata que inclui várias enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT) (Dadheech et al., 2008). No entanto, estudos realizados em pacientes portadores de esquizofrenia geralmente sugeriram a presença de um sistema antioxidante comprometido (Pavlović et al., 2002; Gysin et al., 2007; Dadheech et al., 2008). Esse desequilíbrio dos radicais livres pode ser combatido por substâncias antioxidantes, pois elas são capazes de retardar este processo, neutralizando e removendo os radicais livres do corpo (Vasconcelos et al., 2015). Uma das vitaminas mais comuns usadas com esse recurso é o ácido ascórbico (AA).

Um método muito utilizado para mensurar a peroxidação lipídica tem como marcadores as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (BOSKOVIC *et al.*, 2011). Constituídas, principalmente, por malondialdeído (MDA), as TBARS apresentam baixo peso molecular. O MDA se forma mediante a decomposição de produtos instáveis da peroxidação lipídica e reagem com o ácido tiobarbitúrico, produzindo substâncias fluorescentes (FUKUNAGA; YOSHIDA; NAKAZONO, 1998).

Por outro lado, o óxido nítrico (NO) é um gás que é gerado pela enzima óxido nítrico sintase. Existem três isoformas: NOS neuronal (nNOS), NOS induzível (iNOS) e NOS endotelial (eNOS) (MAYER & HEMMENS, 1997, GIRALDI-GUIMARÃES *et al.*, 2004). Vários autores discutem o papel do NO na esquizofrenia. SHINKAI *et al.* (2002) concluíram que o polimorfismo do gene da nNOS pode resultar num aumento da susceptibilidade à esquizofrenia. No entanto, esse resultado tem sido questionado por outros autores (LIOU et al., 2003), que não conseguiram encontrar uma associação no polimorfismo do gene da nNOS e a esquizofrenia.

Uma das principais vias de ativação para a produção de NO é através do glutamato agindo em receptores NMDA. NOS está fisicamente ligada ao receptor de NMDA através da proteína PSD-95 (ESPLUGUES, 2002). A ativação desse receptor leva a um influxo tóxico de cálcio que ativa várias enzimas, incluindo a NOS. Desta forma, os antagonistas NMDA, ao bloquearem o receptor, promovem a diminuição dos níveis de NO. O óxido nítrico é capaz de aumentar ainda mais a excitotoxicidade pelo

fato de aumentar a liberação de glutamato a partir de neurônios pré-sinápticos e inibir os transportadores de glutamato glial (LEV KOVITZ *et al.*, 2007). Estudos, tanto *in vivo* como *in vitro*, sugerem que o NO endógeno inibe os transportadores das monoaminas. Além disso, a administração *in vivo* de doadores de NO aumenta o nível extracelular de dopamina nos neurônios do estriado (WEST; GALLOWAY; GRACE, 2002).

Diversos estudos apontam que a associação entre neuroinflamação e estresse oxidativo desempenha um papel significativo na fisiopatologia da esquizofrenia (ANDERSON, 2011; ANDERSON *et al.*, 2013). Os pacientes com esquizofrenia apresentam estresse oxidativo e níveis irregulares de antioxidantes, como GSH, em tecidos periféricos e neurônios no SNC (DO; CUENOD; HENSCH, 2015; GAWRYLUK *et al.*, 2011). Segundo Kim e Na (2017), a escassez de glutatona contribui para o desenvolvimento da esquizofrenia, mediante ações relacionadas aos receptores NMDA. Em circunstâncias fisiológicas normais, a glutatona favorece a neurotransmissão glutamatérgica por intermédio desses receptores.

Mecanismos imunes que regulam a resposta inflamatória existem tanto na periferia quanto no sistema nervoso central e envolvem a participação de células imunes, como neutrófilos, macrófagos, e linfócitos, além da liberação de marcadores químicos, a saber: espécies reativas de oxigênio (ROS), óxido nítrico (NO), neuropeptídeos, citocinas quimiocinas, fator ativador de plaquetas (PAF) e proteínas do sistema complemento (SERRA *et al.*, 2017; SHIRASAKI *et al.*, 2016; SHRIHARI, 2017).

Evidências indicam a esquizofrenia como uma doença inflamatória (MACÊDO *et al.*, 2010). De fato, diversas anormalidades imunológicas, incluindo a expressão de genes relacionados à inflamação estão associadas a pacientes portadores de esquizofrenia (SAETRE *et al.*, 1997) e concentrações anormais de citocinas e de receptores para citocinas no sangue e líquido cefalorraquidiano já foram encontradas (TEIXEIRA *et al.*, 2008; WATANABE, SOMEYA & NAWA, 2010). A interleucina 1 (IL-1) é uma citocina pró-inflamatória que influencia em processos de neurodegeneração e neuroproteção no cérebro (ROTHWELL & LUHESHI, 2000). Ela está aumentada em pacientes com esquizofrenia, assim como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e outras citocinas pró-inflamatórias (WATANABASE *et al.*, 2010).

Kunz *et al.* (2011) analisaram várias citocinas inflamatórias em 20 pacientes bipolares, 53 pacientes com esquizofrenia cronicamente estabilizados e 80 controles saudáveis. Os resultados evidenciaram uma ativação imune crônica na esquizofrenia:

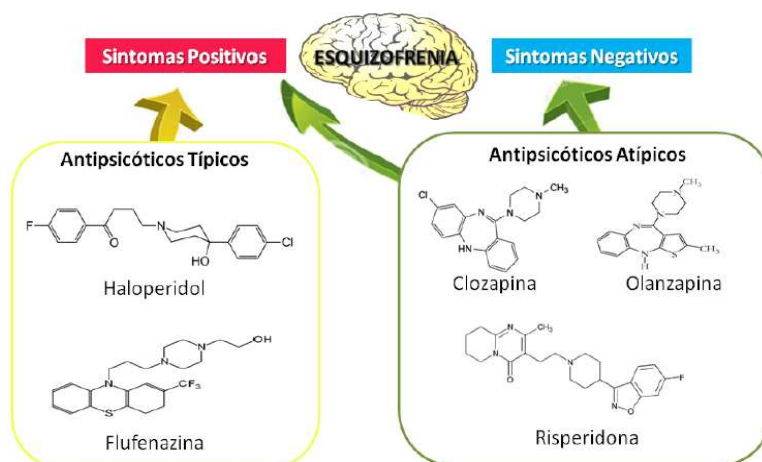
níveis séricos de IL-6 aumentados nos pacientes com esta doença quando comparados aos controles e aos pacientes bipolares, níveis de IL-10 diminuídos nos controles quando comparados aos pacientes com esquizofrenia ou aos bipolares. Concluiu-se, neste estudo, que os níveis séricos aumentados de IL-10 no transtorno bipolar e na esquizofrenia sugerem diferentes padrões de equilíbrio inflamatório entre esses dois transtornos.

A razão Neutrófilo-linfócito (NLR) tem ganhado notoriedade como marcador inflamatório envolvido na fisiopatologia de diversas doenças e condições associadas. Em conjunto com outros marcadores inflamatórios como a razão Monócito/HDL-c (MHR), a NLR está envolvida na fisiopatologia da formação de placas ateroscleróticas e tem correlação significativa com ponte miocárdica, além de estar associada ao aumento do risco de morbimortalidade cardiovascular (ENHOS et al., 2019; SANTOS; FERNANDO; IZIDORO, 2018). Além disso, a razão NLR está relacionado a distúrbios dislipidêmicos marcados pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e baixos níveis de HDL-c e tem forte correlação com a síndrome metabólica (SURENDAR et al., 2016). Estudos indicam que pacientes com níveis maiores da NLR tem maior taxa de mortalidade geral de médio e longo prazo por embolia pulmonar (EDIZIONI; MEDICA, 2018), e fora do campo cardiovascular, está associada também à esquizofrenia, perda auditiva e à gravidez de risco (CHEN et al., 2018; KANG et al., 2020; KARAGEORGIOU; MILAS; MICHPOULOS, 2018). Recentemente, marcadores inflamatórios derivados dos subtipos de leucócitos como razão NLR estão cada vez mais presentes na rotina clínica.

1.6. Antipsicóticos Típicos e Atípicos

O tratamento da esquizofrenia baseia-se no uso precoce e continuado da medicação antipsicótica, levando em conta as fases da doença, que compreendem: fase aguda, de estabilização e de manutenção. A fase aguda é caracterizada pelo momento da crise e nela objetiva-se a remissão total dos sintomas ou o mínimo de sintomas residuais, minimizando a sintomatologia da psicose. Após a remissão do surto inicia-se a fase de estabilização, na qual se deve aprimorar o tratamento iniciado. Na fase de manutenção se mantém o esquema terapêutico ou ocorre a redução gradual deste, objetivando a dose mínima necessária para o controle dos sintomas (NARDI, 2014). Os antipsicóticos podem ser divididos, basicamente, em dois grupos: os clássicos ou típicos e os atípicos, de acordo com a figura 3.

Figura 3: Ação dos antipsicóticos convencionais e atípicos.



Fonte: Adaptada de LULLMANN, 2008

O primeiro “neuroléptico” farmacologicamente efetivo para o tratamento da esquizofrenia introduzido no mercado foi a clorpromazina, em 1952 (SCHULTZ, 2007; RANG, 2007). Este fármaco apresentava a capacidade de controlar os sintomas psicóticos sem sedar excessivamente os pacientes. Classificados como antipsicóticos de primeira geração, fazem parte do grupo das fenotiazidas (Clorpromazina). Já os antipsicóticos de segunda geração incluem amisulprida, clozapina, aripiprazol, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012).

Quando se avalia o antipsicótico tradicional percebe-se sua eficácia em tratamentos de longo prazo. Os antipsicóticos atípicos também apresentam mesma eficácia, porém devem ser utilizados em casos especiais. Assim, o tratamento a longo prazo deve equilibrar risco de efeitos adversos com risco de recaída. Desta forma, os antipsicóticos atípicos são tão eficazes quanto os agentes convencionais, porém têm diferentes perfis de efeitos adversos (NADEEM *et al* 2003).

Os fármacos utilizados para tratar transtornos psiquiátricos apresentam uma boa resposta para os sintomas positivos da doença, mas associações são indicadas. Para melhorar os sintomas negativos, muitos tratamentos têm incorporado a terapia adjuvante, incluindo antipsicóticos, anti-inflamatórios, antidepressivos e N-acetilcisteína (HALLER, 2014). Como exemplo, em um estudo conduzido por Lucena e colaboradores (2009) foi possível demonstrar o papel positivo da terapia adjuvante da Memantina, indicada para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer

moderada a grave, no tratamento da esquizofrenia. Houve uma melhora dos sintomas positivos, sem agravamento da psicose no grupo de tratamento ativo. Isso se deve à propriedade antagonista não competitiva dos receptores NMDA do fármaco, que atua prevenindo danos excitatórios retardando, assim, a progressão da doença.

A adesão ao tratamento é fundamental na prevenção de novos surtos. Em um estudo realizado por Dias e colaboradores (2004) não se evidenciou diferença de adesão aos antipsicóticos orais convencionais ou atípicos usados por três meses em pacientes após alta hospitalar. Ainda, a frequência de uma tomada diária prediz a adesão ao tratamento (Dias et al, 2004).

Vários ensaios clínicos compararam antipsicóticos atípicos a antipsicóticos convencionais, principalmente haloperidol, para o manejo da esquizofrenia aguda. Em alguns casos, houve vantagens marginais com os novos representantes, mas uma visão conjunta de diversos estudos não confirmou essa superioridade. Uma metanálise de 52 ensaios clínicos randomizados, com um total de 12.649 pacientes portadores de esquizofrenia, comparou antipsicóticos convencionais a antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, amisulpirida, quetiapina e sertindol), demonstrando similares eficácia e segurança entre eles (GEDDES, J e et al, 2000).

Já analisando um estudo piloto de oito semanas em que foi possível avaliar a eficácia e os efeitos adversos agudos de risperidona e olanzapina em comparação com haloperidol em 50 pacientes de 8 a 19 anos, todos os tratamentos se mostraram eficazes. Os efeitos adversos primários observados em todos os pacientes foram sedação leve ou moderada, sintomas extrapiramidais e ganho de peso. Porém, nos jovens tratados com risperidona e olanzapina, o ganho de peso e os efeitos extrapiramidais foram mais intensos e prevalentes do que os relatados em adultos. Uma metanálise de 18 ensaios clínicos avaliou eficácia e segurança agudas (10 estudos) de amisulpirida em comparação com antipsicóticos convencionais. O antipsicótico atípico superou os convencionais na melhora global de sintomas e mostrou menos efeitos extrapiramidais e menor abandono ao tratamento (LEUCHT, S, 2004). O Quadro 1 mostra como os antipsicóticos são classificados.

Quadro 1: Classificação dos Antipsicóticos

TÍPICOS OU CLÁSSICOS	ATÍPICOS
Clorpromazina	Clozapina
Levopromazina	Olanzapina
Tiorizadina	Risperidona
Trifluoperazina	Quetiapina
Haloperidol	Ziprazidona

Fonte: Autoria própria

1.7. Equivalente Clorpromazina

O equivalente de clorpromozina é uma medida relacionada à dose do antipsicótico. O medicamento antipsicótico, exceto a clozapina, deve ser usado como tratamento de primeira linha para reduzir os sintomas psicóticos em pessoas que apresentam um episódio de sintomas agudos de esquizofrenia. Mais de 100 estudos duplo-cegos randomizados apóiam consistentemente a eficácia de medicamentos antipsicóticos em relação ao placebo na redução do quadro agudo de sintomas positivos (alucinações, delírios, desorganização do pensamento, comportamento bizarro) da esquizofrenia. Aproximadamente 50 a 80 por cento das pessoas irão melhorar significativamente com este tratamento em comparação com cerca de 5 a 45 por cento no placebo (Dixon et al, 1995).

Aqueles pacientes que não apresentam melhoria com uso de antipsicótico são descritos como resistentes ao tratamento e devem ser tratados com clozapina. Antes de concluir que um paciente é resistente ao tratamento, várias questões devem ser consideradas, a saber: adesão ao tratamento - até metade dos doentes com esquizofrenia é parcial ou totalmente não aderente ao seu regime terapêutico. Em casos de baixa adesão, há indicação para um ensaio com antipsicóticos injetáveis de longa ação, antes do uso da clozapina; - implementação de tratamentos psicoterapêuticos; uso indevido de substâncias comórbidas (incluindo álcool); uso concomitante de outros medicamentos prescritos; ou doença física. O teste com clozapina deve durar pelo menos 8 semanas numa dose de 300 a 800mg/dia. Se possível, os níveis de clozapina devem ser obtidos nos casos de resposta inadequada. Se o nível sanguíneo for menor que 350mg/ml, a dose deve ser aumentada na medida em que os efeitos colaterais sejam tolerados, para atingir um nível sanguíneo acima de 350mg/ml (Buchanan et al, 2010). Um teste com clozapina também deve ser considerado quando, apesar do tratamento, a agressividade e a hostilidade persistem

ou se existem pensamentos ou comportamentos suicidas marcados e persistentes (Buchanan et al, 2010).

A recomendação sobre dosagem de antipsicótico para um episódio de sintoma agudo deve estar no intervalo de 300 -1.000 equivalentes de clorpromazina (CPZ) por dia durante um mínimo de 6 semanas, ou seja, tem igual valor em relação a dose. Razões para dosagens fora deste intervalo devem ser justificadas, priorizando-se sempre a dose mínima eficaz. A tabela de referência cruzada de CPZ equivalentes de dose de vários agentes antipsicóticos estão incluídos no quadro abaixo)

Quadro 2: Equivalências de clorpromazina (CPZ) e dosagem recomendada por PORT de antipsicóticos.

Dose diária total recomendada por PORT
agudo terapia

Medicamento	CPZ equivalência 1 mg	equivalência CPZ 2 multiplicador	Terapia aguda mg	Manutenção da terapia Mg
Clorpromazina	100	1	300-1000	300-600
Triflupromazina	25	4	75-250	75-150
Meso Ridazina	50	2	150-400	150-300
Tioridazina	100	1	300-800	300-600
Acetofenazina	20	5	60-200	60-120
Flufenazina HCL	2	50	6-20	6-12
Perfenazina	10	10	30-100	30-60
Proclorperzina	15	6	50-150	50-100
TRifluoperazina	5	20	15-50	15-30
Clorprotixeno	100	1	300-1000	300-600
Tiotixeno	5	20	15-50	15-30
Haloperidol	2	50	6-20	6-12
Loxapina	10	10	30-100	30-60
Molindona	10	10	30-100	30-60
Clozapina	50	2	200-600	200-800
Risperidona	1	100	4-10	4-10

Fonte: PORT - Equipe de Pesquisa de Desfechos de Pacientes. HCl = cloridrato. Adaptado de Zito 1994 e Kane 1996.

1-Dose aproximada equivalente a 100 mg de clorpromazina (potência relativa); pode não ser o mesmo em doses mais baixas versus doses mais altas;

2-O número multiplicado pela dose de medicamento antipsicótico resulta na dose equivalente a clorpromazina;

3- Para evitar o risco de retinopatia, as doses de 400 mg (mesoridazina) e 800 mg (tioridazina) não devem ser excedidas.

2.0 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

No Brasil, a esquizofrenia é responsável por 15% das primeiras consultas nos ambulatorios psiquiátricos e pela ocupação de 30% dos leitos hospitalares e de instituições psiquiátricas. Isso gera um grande impacto econômico, devido a altos custos gerados com tratamentos de pacientes, seja pela perda da produtividade ou por aposentadorias precoces (MORENO-KÜSTNER; MARTÍN; PASTOR, 2018).

Para um melhor entendimento da heterogeneidade e complexidade dos sintomas da esquizofrenia, é necessário compreender as diferenças relacionadas ao sexo, pois esse influencia a idade em que ocorre o primeiro episódio psicótico e está associado a certas anormalidades cerebrais relacionadas ao desempenho neuropsicológico. Considerando pacientes portadores de esquizofrenia, é fundamental compreender os parâmetros inflamatórios e oxidativos, pois estes estão diretamente relacionados com suas defesas antioxidantes e aumento da peroxidação lipídica, sendo possível identificá-los através das substâncias reativas como TBARS. Considerada uma doença inflamatória com diversas anormalidades imunológicas relacionadas com as concentrações de citocinas e TNF- α , a razão Neutrófilo-linfócito (NLR) tem ganhado notoriedade como um dos marcadores inflamatórios envolvido na fisiopatologia de diversas doenças e condições associadas.

Quanto a dose de antipsicóticos convencionais ou atípicos utilizada deve ser levado em consideração que os homens apresentam manifestações mais precoces e sintomas mais graves, além de possivelmente necessitarem de doses mais altas de antipsicóticos quando comparados a mulheres. Por isso, muitas vezes há a necessidade de ajuste da dose devido a tolerância do paciente em relação ao tempo de doença. Deve-se considerar que a diferenciação entre sexos ainda é pouco abordada e as pesquisas disponíveis na literatura possuem muitas limitações, entre elas um número muito menor de mulheres em relação aos homens, o que mostra a importância de se entender melhor a influência do sexo no tratamento da esquizofrenia e os marcadores associados.

3.0. OBJETIVOS

3.1. GERAL

Determinar a influência do tempo de doença, dose de antipsicótico e sexo sob parâmetros inflamatórios e oxidativos plasmáticos de pacientes portadores de esquizofrenia.

3.2. ESPECÍFICOS

- Avaliar alterações inflamatórias e oxidativas (TBARS, NO e MPO) em pacientes portadores de esquizofrenia tratados com antipsicóticos;

- Correlacionar parâmetros clínicos como tempo de doença, dose de antipsicóticos (i.e., equivalentes de clorpromazina) e sexo com alterações inflamatórias e oxidativas.

4.0. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Participantes e delineamento do estudo

Para execução deste estudo foram selecionados participantes para o grupo controle, ou seja, pessoas sem transtornos mentais e participantes portadores de esquizofrenia de ambos os sexos. Os critérios de inclusão utilizados para definição do grupo controles foram: pessoas que não possuísem transtornos mentais (esquizofrenia, depressão, transtorno bipolar e ansiedade), que não tivessem parentes de primeiro grau com esses transtornos, e que não fizeram uso de anti-inflamatórios nos últimos 15 dias precedentes à coleta (devido a ação do anti-inflamatório interferir nos testes de coagulação do sangue). Já para o grupo portador de esquizofrenia os critérios de inclusão foram: ter esquizofrenia e serem acompanhados pelo serviço de psiquiatria e endocrinologia do Hospital Walter Cantídio UFC (HUWC/UFC), e que também não tivessem feito uso de anti-inflamatórios nos últimos 15 dias precedentes à coleta. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFC/PROPESQ e todos os princípios éticos de pesquisa com seres humanos foram seguidos em conformidade com as Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS 466/12, II.4. Na única visita, os participantes portadores de esquizofrenia foram entrevistados para obtenção de informações como tempo de doença, antipsicóticos em uso, bem como aplicação da escala BPRS (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica de Esquizofrenia) para diagnóstico da esquizofrenia.

4.2. Processamento das amostras

A coleta de sangue foi realizada no ambulatório do Hospital Walter Cantídio. Os pacientes que participaram da pesquisa assinaram o termo de consentimento e foram orientados pelo médico psiquiatra que fazia o acompanhamento desses pacientes. As amostras de sangue foram coletadas em tubos cônicos contendo anticoagulante citrato-glicose (0,09 M citrato de sódio, ácido cítrico 0,07 M, 0,110 M glicose, pH 5,7). Após a coleta o sangue total foi centrifugado a 1200 rpm por 10 min. O sobrenadante, plasma rico em plaquetas (PRP), foi submetido a uma outra centrifugação a 2,400 rpm por 10 min, gerando o plasma pobre em plaquetas (PPP), o qual foi armazenado em pequenas alíquotas em tubo eppendorff a -80°C. O pellet foi lavado duas vezes com tampão fosfato, ressuspendido em tampão de lise e armazenado em freezer -80°C

(MANZINE et al., 2013). Todas as determinações realizadas no presente estudo ocorreram no PPP.

4.3. Determinação de parâmetros do estresse oxidativo

4.3.1. Determinação dos níveis de nitrito

O óxido nítrico é uma molécula potencialmente tóxica que se faz presente particularmente em situações de estresse oxidativo, geração de intermediários do oxigênio e deficiência do sistema antioxidante. A determinação laboratorial do NO é complexa, e a caracterização de ativadores e inibidores específicos da síntese de NO constitui o novo desafio para o entendimento e o tratamento de várias doenças. A sua toxicidade é capaz de danificar proteínas, lipídeos de membrana e DNA. A dosagem de dióxido de nitrogênio/nitrato (NO₂/NO₃) possibilita a quantificação da síntese de NO, haja vista que são seus metabólitos.

Uma alíquota de 100 µl do PPP foi incubada com 100 µl do reagente de Griess (sulfanilamida 1% / dicloridrato de N-(1-naftil) -etilenodiamina 0,1% / ácido fosfórico a 5% / água destilada, na proporção de 1:1:1:1) à temperatura ambiente por 10 minutos. Elaborou-se a curva padrão com várias concentrações de NaNO₂ (variação de 0,75 a 100 mM) sob as mesmas condições, sendo os brancos preparados através da adição de 100 µL do reativo de Griess a 100 µL de água destilada. A absorbância foi medida por espectrofotometria, utilizando comprimento de onda de 540 nm. O resultado foi expresso em nM de nitrito/mL de PPP.

4.3.2. Ensaio para mieloperoxidase (MPO)

Dentre as peroxidases humanas, destaca-se a mieloperoxidase, presente principalmente em grânulos de neutrófilos. Esta enzima é a única capaz de gerar ácido hipocloroso (HOCl), agente oxidante necessário no combate de patógenos invasores, em quantidades relevantes (VLASOVA, 2018).

Além de atuar diretamente contra patógenos, a MPO é um componente importante na formação das armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs). As NETs são estruturas semelhantes a teias, constituídas principalmente de fibras de cromatina e proteínas de grânulos citoplasmáticos, para auxiliar na defesa contra microrganismos, os capturando e até matando (YANG et al., 2016; KHAN et al., 2018).

Devido a sua grande importância no sistema imunológico, a MPO está associada a causa ou progressão de várias doenças, devido à sua propriedade de acentuar a

inflamação e danificar os tecidos. Destacam-se na literatura a hipertensão arterial pulmonar, artrite reumatoide, doenças neurodegenerativas, obesidade, diabetes, as doenças cardiovasculares e a aterosclerose (KHAN et al., 2018). Supondo seu importante papel no desenvolvimento de algumas doenças, a MPO também tem sido utilizada como alvo terapêutico, através do uso de inibidores desta enzima (CHAMI et al., 2018)

Neste ensaio, o peróxido de hidrogênio H_2O_2 é clivado por meio da MPO presente no plasma pobre em plaquetas (PPP) das amostras. O radical oxigênio ($O\cdot$) resultante se combina com dihidroclorato de θ -dianisidina que é convertido a um composto colorido. O aparecimento deste composto, ao longo do tempo, é medido por espectrofotômetro para determinar a atividade de MPO do ensaio (BRADLEY; CHRISTENSEN; ROTHSTEIN, 1982).

Para o procedimento experimental foram retirados 30 μ L do PPP e adicionados a uma placa de ELISA juntamente com 200 μ L da solução contendo 0,167 mg/ml de hidrocloreto de θ - dianisidina e 0,0005% de peróxido de hidrogênio. A absorbância foi medida nos tempos 0 e 3 minutos no comprimento de onda de 460 nm (BRADLEY; CHRISTENSEN; ROTHSTEIN, 1982).

4.3.3. Níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A lipoperoxidação caracteriza-se por aumento na produção de substâncias reativas ao (TBARS) e (MDA) em consequência do ataque de espécies reativas de oxigênio (ERO) às membranas celulares. Isso provoca perda de seletividade na troca iônica e liberação do conteúdo de organelas, como as enzimas hidrolíticas dos lisossomos, e formação de produtos citotóxicos, culminando com a morte celular (FERREIRA & MATSUBARA, 1997). Como a membrana celular e a matriz intracelular são estruturas vitais para a célula, não é surpreendente verificar que a lesão induzida por ERO influencie na extensão dos processos das doenças (BULKLEY, 1983).

Para o procedimento experimental foi adicionado 63 μ L do PPP a 100 μ L de $HClO_4$ 35%, sendo estes centrifugados (7000 rpm por 15 min). Em seguida, foi retirado 150 μ L do sobrenadante e misturados a 50 μ L de ácido tiobarbitúrico 1,2%. Posteriormente, estas amostras foram aquecidas em um banho de água fervente (95-100 °C) por 30 minutos. Após o resfriamento, a peroxidação lipídica foi determinada em espectrofotômetro, utilizando o comprimento de onda de 535 nm, e expressa como micrograma de MDA/mL de PPP (OHKAWA; OHISHI; YAGI, 1979).

4.4. CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes que participaram da pesquisa informaram idade, sexo, antipsicóticos utilizados, doses usadas no tratamento, os quais foram submetidos a análise estatística para avaliar as correlações entre essas variáveis e os testes de estresse oxidativo.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inicialmente submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk para escolha do teste estatístico mais adequado. Para os dados das variáveis que seguiram a distribuição normal, foi utilizada a análise de variância – ANOVA (*one-way*), seguida do teste de Tukey. As variáveis com distribuição assimétrica foram tratadas com o teste Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn.

As variáveis quantitativas foram ainda submetidas ao teste de correlação, sendo utilizada a correlação de *Pearson* para os dados com distribuição normal e a correlação de *Spearman* para variáveis que não apresentaram distribuição normal. A análise estatística foi realizada pelo software Jamovi (versão 1.6), sendo adotado o nível de confiabilidade de 95%. Os gráficos foram gerados através do software GraphPad PRISMA (versão 9.3).

5.0. RESULTADOS

5.1. Participantes

O número de participantes e a idade média de cada grupo está apresentado no Quadro 3.

Grupos	Número de participantes	Média de idade (anos)	Tempo de doença (anos)
Controle masculino	12	27	-
Controle feminino	12	26	-
Esquizofrenia Masculino	17	38	16.5
Esquizofrenia Feminino	12	44	20

Fonte: Autoria própria.

5.2. Determinação de parâmetros de estresse oxidativos

5.2.1. Determinação dos níveis de nitrito

A análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis demonstrou que a média dos grupos variou significativamente ($P < 0,0001$). Já a análise *post hoc* do teste de Dunn para múltiplas comparações revelou menores níveis de nitrito nos grupos Esquizo Feminino ($P = 0,0347$) e Esquizo Masculino ($P < 0,0001$) em relação aos seus respectivos grupos controles. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os sexos (Gráfico 1).

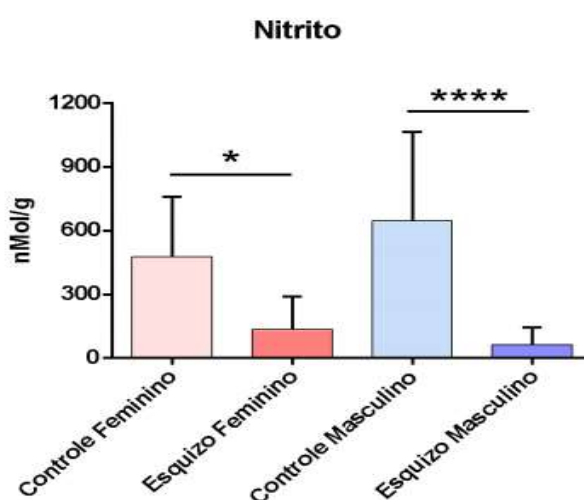


Gráfico 1 – Determinação dos níveis de nitrito (nmol/g) em amostras de plasma pobre em plaquetas de pacientes controle e pacientes portadores de esquizofrenia dos sexos masculino e feminino. N = 12-17. As barras representam a média $\pm$ erro padrão da média (SEM). * $P < 0,05$, **** $P < 0,0001$ de acordo com Kruskal-Wallis seguido pelo teste post-hoc de Dunn.

5.2.2. Ensaio da atividade de Mieloperoxidase (MPO)

A análise de variância pelo teste de Kruskal-Wallis não revelou nenhuma diferença significativa entre os grupos. Da mesma maneira, o teste de *post hoc* de Dunn para múltiplas comparações também não demonstrou diferença significativa entre a atividade da enzima mieloperoxidase dos grupos estudados (Gráfico 2).

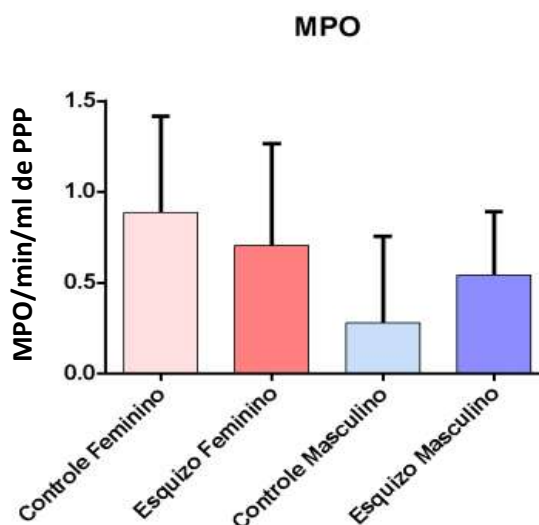


Gráfico 2 – Determinação da atividade da enzima mieloperoxidase (U MPO/min/mL de plasma) em amostras de plasma pobre em plaquetas de pacientes controle e pacientes portadores de esquizofrenia dos sexos masculino e feminino. N = 12-17. As barras representam a média ± erro padrão da média (SEM). *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, P<0,0001 de acordo com Kruskal-Wallis seguido pelo teste post-hoc de Dunn. Abreviaturas: MPO: Mieloperoxidase.

5.2.3. Níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

A análise da variância por *one-way* ANOVA demonstrou um efeito significativo (tratamento: $F(3,75) = 63,95$, $P < 0,0001$). O teste de Tukey revelou menores concentração de MDA nos grupos Esquizo Feminino ($P < 0,0001$) e Esquizo Masculino ($P < 0,0001$) em relação aos seus respectivos grupos controles. Contudo, não foram observadas diferenças significativas entre os sexos (Gráfico 3).

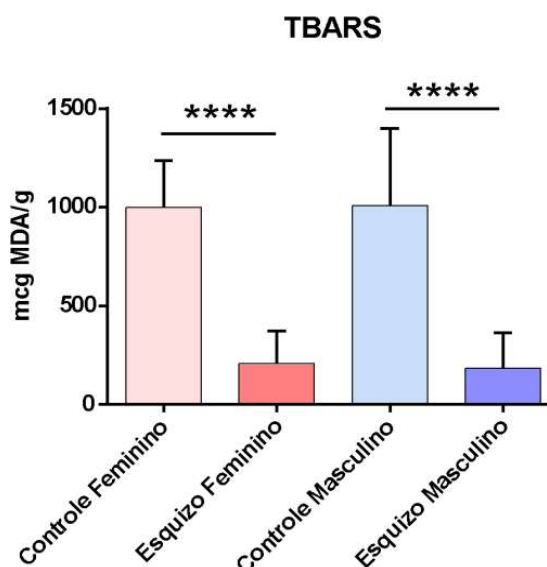


Gráfico 3 – Determinação dos níveis de MDA (μg MDA/g) em amostras de plasma pobre em plaquetas de pacientes controle e portadores de esquizofrenia dos sexos masculino e feminino. $N = 12-17$. As barras representam a média+erro padrão da média (SEM). **** $P < 0,0001$ de acordo com one-way ANOVA seguido pelo teste post-hoc de Tukey. Abreviaturas: MDA: malondialdeído; TBARS: espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico.

5.3 Correlações Clínicas

5.3.1 Equivalente de Clorpromazina x Tempo de doença

Os resultados (Gráfico 4A) apontam por uma correlação positiva entre equivalente de Clorpromazina e tempo da doença, com r de Pearson = 0,469 e p -valor = 0,032, demonstrando uma relação direta entre um aumento de equivalente de Clorpromazina e o tempo da doença.

5.3.2 Tempo de doença x Relação Neutrófilos /linfócitos

Na avaliação de tempo de doença x razão Neutrófilo/ linfócito (Gráfico 4B) observou-se uma correlação positiva com r de Pearson = 0,545 e p -valor= 0,011. O que indica que a RNL está maior quando relacionado a um aumento de tempo da doença.

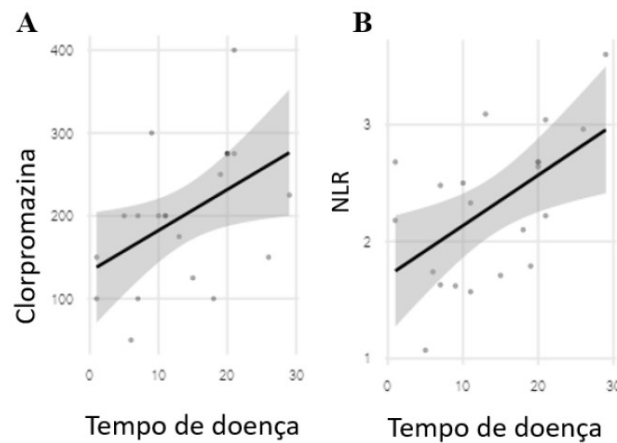


Gráfico 4 – Correlação Pearson para tempo da doença x Clorpromazina (A) e Tempo de doença x NLR (B); Dados obtidos de pacientes portadores de esquizofrenia. N = 21. Abreviaturas: NLR: Razão Neutrófilo / linfócito.

5.3.3 Equivalente de Clorpromazina x TBARS

Os dados obtidos demonstram que um aumento de MDA (Gráfico 5C) está diretamente relacionado a um aumento de equivalente de Clorpromazina, mostrando uma correlação positiva, com r de Pearson = 0,508 e p -valor = 0,045. De acordo com o Gráfico 3 a significância está restrita ao sexo feminino.

5.3.4 Equivalente de Clorpromazina x Nitrito

Os resultados de nitrito (Gráfico 5D) demonstram que há redução de nitrito à medida que se aumenta o equivalente de Clorpromazina, apontando para uma correlação negativa entre essas variáveis, com r de Spearman = 0,530 e p -valor = 0,035.

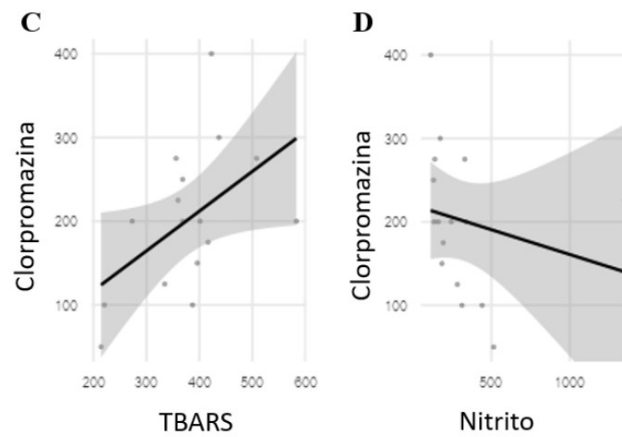


Gráfico 5– Correlação de Pearson para TBARS x Clorpromazina (C); Correlação de Spearman para Nitrito x Clorpromazina (D); Dados obtidos de pacientes portadores de esquizofrenia, N = 21. Abreviaturas: TBARS: espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico.

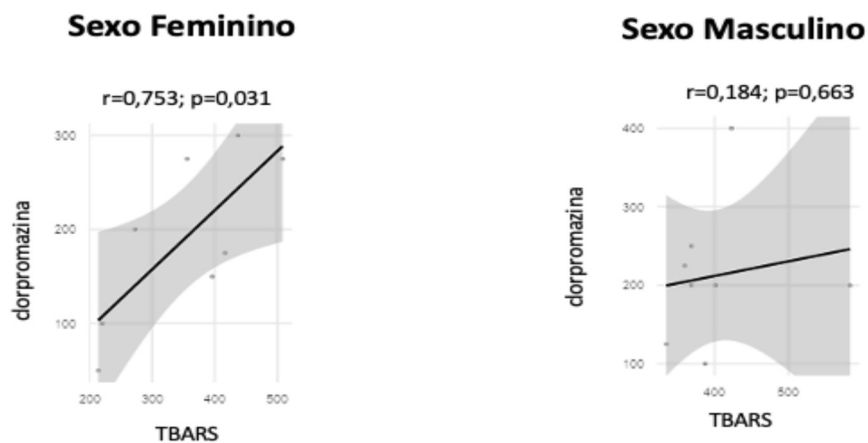


Gráfico 6 – Correlação de Pearson para o sexo feminino e Spearman para o masculino entre os parâmetros TBARS x Clorpromazina (Gráfico 5C); Dados obtidos de pacientes portadores de esquizofrenia. Abreviaturas: TBARS: espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico.

6.0. DISCUSSÃO

Neste trabalho foi possível observar uma redução nos níveis de nitrito em pacientes portadores de esquizofrenia (PPEs) e em tratamento com antipsicóticos, tanto no sexo masculino quanto no feminino. Avaliando este resultado observa-se uma alteração na via nitrérgica nesses pacientes que pode estar relacionada com o receptor glutamatérgico (NMDA). Outra questão de relevância é considerar o óxido nítrico como um fator importante para o processo de migração neuronal e neurogênese (NASYROVA et al., 2015) já que ambos estão comprometidos na esquizofrenia.

Em nosso estudo, não se observou diferença significativas entre os sexos em relação aos níveis de nitrito. Resultado esse que é contrário a outros autores que encontram valores aumentados em relação aos níveis plasmáticos / séricos de nitritos total entre grupos de pacientes e grupo controle (Atmaca, 2007 e Taneli, 2004), enquanto outros autores verificam o oposto, uma redução de nitrito (Peluso ET, 2011; Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K, 2005).

Alguns autores verificaram baixos níveis plasmáticos de nitrato em pacientes em primeiro episódio da doença. Assim, estudos que meçam os níveis séricos de NO poderiam também gerar correlações entre os níveis séricos de NO e as diferentes fases da esquizofrenia (Das, 1996 e Ramirez *et al*, 2004)

Analisando estudos clínicos em pacientes em uso de antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona e olanzapina) foi possível encontrar uma diferença significativa, ainda que pequena, entre pacientes tratados e grupo controle. Ou seja, os níveis séricos de nitrito estavam um pouco mais altos em pacientes em tratamento do que nos controles. Em 1996 Das et al avaliou pacientes que ficaram um período maior sem uso de antipsicóticos (cerca de quatro semanas) e em seguida realizaram novos testes, observando-se que os níveis de nitrito total se encontravam reduzidos. Já naqueles pacientes que estavam em tratamento há cerca de seis semanas utilizando, por exemplo a risperidona como antipsicótico, houve aumento desses níveis, confirmando a correlação a resposta clínica.

A observação no desempenho da enzima mieloperoxidase (MPO) não demonstrou diferenças estatísticas relevantes entre os grupos estudados. Resultado similar ao que foi observado Kartalci *et al*. 2016 em um estudo envolvendo PPEs não

tratados e grupo controle. Também foi possível analisar a influência do tratamento com eletrochoque (avaliar a atividade cerebral em pacientes com transtornos psicóticos) na atividade dessa enzima antes e depois do tratamento, não caracterizando nenhuma diferença significativa entre os grupos e controles sadios (KARTALCI *et al.*, 2016).

Em relação aos níveis de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) os pacientes portadores de esquizofrenia faziam uso de antipsicóticos e embora muitos autores correlacionem os níveis elevados de MDA com a inflamação do sistema nervoso central, os níveis séricos de MDA encontrados foram significativamente menores nos PPEs quando comparados com o grupo controle em ambos os sexos. Resultados semelhantes foram identificados em outros estudos, onde a resposta inflamatória em pacientes tratados a pelo menos 2 meses com Olanzapina reduziu os níveis séricos de MDA em comparação a respectivos valores pré-tratamento. Assim, os dados dos autores, sugerem que a terapia com Olanzapina por 2 meses melhora pelo menos parcialmente os efeitos adversos e o mecanismo de defesa antioxidante na esquizofrenia, mas não necessariamente a inflamação associada a esquizofrenia (Karger *et al.*, 2009).

Fazendo a correlação clínica do Equivalente de Clorpromazina vs. Tempo da doença os critérios de padronização de medicamentos seguem critérios de análise para sua inclusão e uma delas é a vantagem terapêutica aos medicamentos similares ou equivalentes, tendo como exemplo a clorpromazina (Manual farmacêutico 2021/2022). A escolha terapêutica de um antipsicótico é baseada na redução dos sintomas gerais da doença e naquele que pode interferir menos na vida de um determinado paciente, devido aos seus efeitos colaterais (RANG, *et al.*, 2004).

A experiência com um antipsicótico geralmente é de 6 a 8 semanas, em dose tituladas de acordo com a resposta terapêutica e tolerabilidade do paciente, objetivando alcançar rapidamente a faixa terapêutica de cada antipsicótico (por exemplo, para antipsicóticos típicos entre 300mg e 1000mg em equivalentes d clorpromazina). É recomendado o emprego de doses tão baixas quanto possível, pois o uso de doses altas, bem como a elevação rápida da dosagem e o tratamento com doses supraterapêuticas, não tem demonstrado eficácia superior, mas sim associado

à maior incidência e intensidade dos efeitos adversos, principalmente os efeitos extrapiramidais (FALKAI, *et al.*, 2006).

Assim a elevação no uso desses equivalentes de clorpromazina em pacientes com maior tempo de doença, pode estar relacionado com a tolerância. Desta forma o uso prolongado de antipsicóticos podem levar a neuroadaptação, causada pela alteração na expressão de receptores, enzimas e moduladores e consequentemente havendo a necessidade de ajuste da dose da medicação (LI, 2016).

Pessoas com um primeiro episódio psicótico apresentam melhor resposta ao tratamento e maior probabilidade de efeitos adversos do que doentes com esquizofrenia com múltiplos episódios. A Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (Lehman & Steinwachs, 1998) recomendou que os doentes que apresentassem um primeiro episódio psicótico fossem tratados com doses mais baixas de medicação antipsicótica do que aquelas recomendadas para doentes com esquizofrenia com múltiplos episódios. Estudos sugerem que doses mais baixas de antipsicóticos são tão eficazes quanto doses mais altas em doentes com um primeiro episódio psicótico, mas são melhor toleradas. O objetivo deve ser manter a medicação na menor dose eficaz para minimizar possíveis eventos adversos. A Quetiapina é uma exceção; geralmente requer titulação de 500 a 600 mg/dia (Buchanan *et al.*, 2010; Lachman, 2014). As evidências sugerem que “start low and go slow” durante a fase de titulação é a abordagem mais eficaz para minimizar os efeitos adversos.

A correlação clínica entre o Tempo de doença vs. Relação Neutrófilos/Linfócitos demonstra que a inflamação crônica periférica está constantemente associada à esquizofrenia (FOND *et al.*, 2015). Além de produtos de estresse oxidativo e níveis de citocinas, atualmente, vem se utilizando relações entre componentes sanguíneos, tais como relação neutrófilo/linfócito (NLR), relação plaqueta/linfócito (PLR) e relação monócito/linfócito (MLR) como marcadores de inflamação (ZAHOREC, 2001). O aumento concomitante de proteína C reativa (PCR) e NRL confirmam essa associação (GOKMEN *et al.*, 2015).

O nosso estudo avaliou o tempo da doença relacionado a NLR, obtendo-se uma correlação positiva significativa entre o tempo da doença e a relação neutrófilo/linfócito. Segundo Ozdin *et al.*, 2017 é possível analisar os níveis de NLR em diferentes estágios de esquizofrenia e grupo controles, observando um aumento

nessa relação em pacientes com surto ou recidiva da doença quando comparado a pacientes em remissão ao tratamento e os controles. De forma significativa encontrou-se uma redução na contagem de linfócitos e aumento de PLR e MLR entre os pacientes em remissão e os grupos controles, o que demonstra que o processo inflamatório continua mesmo no período de remissão. Sendo assim o número de neutrófilos e NLR podem ser um marcador de estado para determinada fase da doença em pacientes portadores de esquizofrenia, em vez de um efeito antipsicótico (ZHOU et al, 2020)

Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que indivíduos diagnosticados com esquizofrenia apresentam maior prevalência de doenças autoimunes e infecções em relação a população geral (Brown, 2010 e Eaton, 2006). Vários fatores imunológicos sofrem alterações como demonstrado em análises genéticas, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e PCR foram relatados em esquizofrenia versus controles saudáveis (Ripke, 2014 e Miller, 2014). A relação neutrófilo-linfócito (NLR) é um parâmetro que diz respeito à hipótese inflamatória da esquizofrenia, sendo a NLR frequentemente utilizada como marcador do equilíbrio entre as duas vias imunes: o sistema imune inato através dos granulócitos e o sistema imune adaptativo através dos linfócitos (Sanguinete, 2017). Também através de produtos de estresse oxidativo e níveis de citocinas, atualmente, vem se utilizando relações entre componentes sanguíneos, tais como relação neutrófilo/linfócito (NLR), relação plaqueta/linfócito (PLR) e relação monócito/linfócito (MLR) com marcadores de inflamação (ZAHOREC, 2001).

No Equivalente de Clorpromazina x TBARS os nossos resultados encontraram uma diminuição de TBARS entre os grupos de pacientes portadores de esquizofrenia e controles demonstrando uma correlação positiva entre TBARS e equivalente de Clorpromazina, ou seja, o aumento de TBARS possa estar diretamente relacionado com aumento da dose, o que foi significativo no grupo de mulheres. Também foi possível observar uma correlação positiva entre o tempo de doença e equivalente de Clorpromazina, caracterizando que com o passar do tempo seja necessário o ajuste da dose, consequentemente quanto maior a cronicidade da doença maior a peroxidação lipídica.

O que os estudos relatam são problemas com a defesa antioxidante e aumento da peroxidação lipídica em pacientes esquizofrênicos na ausência e durante

tratamento crônico com neurolépticos típicos (AGUIAR *et al.*, 2010). Assim, o uso de antipsicótico não causaria a peroxidação lipídica e sim a esquizofrenia que apresenta ser uma doença causada por fatores inflamatórios e oxidativos.

Assim é importante ressaltar que o dano oxidativo de lipídios tem sido frequentemente usado como um biomarcador de estresse oxidativo em diversas doenças, neste caso, é visto em pacientes com esquizofrenia (ZHANG *et al.*, 2010). Outro estudo em animais também revelou que a dosagem de TBARS mostrou significativo acréscimo de MDA no hipocampo e tálamo de animais perinatais em tratamento com fenciclidina (PCP) (RANDONJI'C *et al.*, 2010).

No Equivalente de Clorpromazina x Nitrito os dados obtidos demonstram uma redução de nitrito no plasma de pacientes portadores de esquizofrenia comparados ao grupo controle saudável. E uma correlação negativa entre nitrito e equivalente de Clorpromazina, o que ressalta a teoria que PPEs possuem níveis reduzidos de nitrito, inclusive relacionado a doses elevadas de antipsicóticos. Os resultados sugerem uma relação com a cronicidade do transtorno (GOMES *et al.*, 2013; POLUHA e GROSSMANN, 2018).

7.0 Limitações do estudo

O presente estudo tem algumas limitações, tais como, o número reduzido de participantes e a não paridade entre os grupos controle e esquizofrenia. A presença de outras comorbidades e a alta diferença de idade entre os pacientes que apresentam fases diferentes da doença também é um fator limitante do estudo.

8.0. CONCLUSÃO

Os dados revelam que pacientes portadores de esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos apresentam um aumento na dose com o aumento no tempo da doença. Também mostramos que quanto maior a dose do antipsicótico maior a peroxidação lipídica em relação as mulheres, enquanto nos homens não houve diferença significativa. A redução de nitrito está relacionada com aumento na dose do antipsicótico com a maior cronicidade da doença o que caracteriza uma baixa correlação entre esses dados. Por fim diante disso, observamos mais alterações inflamatórias, assim como uma maior RNL em pacientes mulheres com maior tempo de doença.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, C. C. T. *et al.* Esquizofrenia: uma doença inflamatória? **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 59, n. 1, p. 52-57, 2010.
- ALEMAN, A.; KAHN, R. S.; SELTEN, J. P. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 60, p. 565-571, 2003.
- ARNOLD, A. P. A general theory of sexual differentiation. **J. Neurosci Res.**, v. 95, p. 291-300, 2017.
- ATMACA, M.; TEZCAN, E.; USTUNDAG, B. Plasma nitric oxide and leptin values in patients with olanzapine-induced weight gain. **J. Psychiatr Res.**, v. 41, n. 1-2, p. 74-9, 2007.
- BRAZ SARAIVA, C.; CEREJEIRA, D. **Psiquiatria fundamental**. Lisboa: LIDEL, 2014.
- BRESSAN, R. A.; PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. 3, p. 177-183, 2003.
- BROWN, A. S.; DERKITS, E. J. Infecção pré-natal e esquizofrenia: uma revisão de estudos epidemiológicos e translacionais. **Am. J. Psiquiatria**, v. 167, p. 261-280, 2010.
- BRUNTON, L. L. *et al.* **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. Porto Alegre: Mc Graw Hill/Artmed, 2010.
- BUCHANAN, R. W. *et al.* Fte 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. **Schizophrenia Bulletin**, v. 36, p. 71-93, 2010. DOI: 10.1093/schbul/ sbp116
- CANNON, T. D.; KAPRIO, J.; LONQVIST, J.; HUTTUNEN, M.; KOSKENVUO, M. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish Twin Cohort. **Arch Gen Psychiatry**, v. 55, p. 67-74, 1998.
- CARDNO, A. G. *et al.* Heritability estimates to psychosis disorders: the maudsley twin psychosis series. **Arch Gen Psychiatry**, v. 56, n. 2, p. 162-168, 1999.
- CERASE, A. *et al.* Xist localization and function: new insights from multiple levels. **Genome Biol.**, v.16, 2015.
- CHEN, L. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 38, 2018.

COSTA, M. B. B. **Participação da neurotransmissão dopaminérgica no efeito hiperlocomotor do neuropeptídeo S**. 2014. 77 f. Dissertação (Mestrado em Estudos de Comportamento; Psicologia Fisiológica) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014.

DACE, A. The great escape. **Scientist.**, v. 3, p. 24-29, 2020.

DADHEECH, G.; MISHRA, S.; GAUTAM, S.; SHARMA, P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. **Indian J. Psychiatry**, v. 50, p. 16-20, 2008.

DIAZ, E. *et al.* Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. **J. Clin. Psychiatry**, v. 65, p. 354-360, 2004.

DURÃO, A. M. S. *et al.* Cotidiano de portadores de esquizofrenia, após uso de antipsicótico atípico e acompanhamento em grupo: visão do familiar. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 4, p. 586-592, 2006.

EATON, W. W. *et al.* Associação de esquizofrenia e doenças autoimunes: ligação de registros nacionais dinamarqueses. **Am. J. Psiquiatria**, v. 163, p. 521-528, 2006.

EY, H.; BERNARD, P.; BRISSET, C. As psicoses esquizofrênicas. *In*: MANUAL DE PSIQUIATRIA. Rio de Janeiro: Masson, 1985. p. 535-615.

EBSTEIN, R. P.; BIEDERMAN, J.; RIMON, R.; ZOHAR, J.; BELMAKER, R. J. Cyclic GMP in the CSF of patients with schizophrenia before and after neuroleptic treatment. **Psychopharmacology**, v. 51, p. 71-4, 1976.

EDIZIONI, C.; MEDICA, M. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. **N. February**, p. 4-11, 2018.

ENHOS, A. *et al.* Assessment of the relationship between monocyte to high-density lipoprotein ratio and myocardial bridge. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 1, p. 12-17, 2019.

FUSAR-POLI, P. *et al.* The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. **Archives of General Psychiatry**, 2013.

GATTAZ, W. F.; CARMER, H.; BECKMANN, H. Low CSF concentrations of cyclic GMP in schizophrenia. **Br. J. Psychiatry**, v. 142, p. 288-291, 1983.

GARCÍA-BEA, A.; MIRANDA-AZPIAZU, P.; MUGURUZA, C.; MARMOLEJO-MARTINEZ-ARTESERO, S.; DIEZ-ALARCIA, R.; GABILONDO, A. M.; MEANA, J. J. Serotonin 5-HT_{2A} receptor expression and functionality in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: selective biased agonism via Gα_{i1} proteins. **European Neuropsychopharmacology**, 2019. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.10.013

GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P.; BEBBINGTON, P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. **BMJ**, v. 21, p. 1371-1376, 2000.

GIRALDI, A.; CAMPOLIM, S. Novas abordagens para esquizofrenia. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 66, n. 2, p. 6-8, jun. 2014. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S000967252014000200003&script=sci_arttext. Acesso em: 17 out. 2015.

GOMES, H. F.; PALEI, A. C. T.; MACHADO, J. S. R.; SILVA, L. M.; MONTENEGRO, M. F.; JORDÃO, A. A.; DUARTE, G.; TANUS-SANTOS, J. E.; CAVALLI, R. C.; SANDRIM, V. C. Avaliação de marcadores de status oxidativo e biodisponibilidade de NO em distúrbios hipertensivos da gravidez. **Journal of Human Hypertension**, v. 27, p. 345-334, 2013.

GORDON, C. History of madness. *In*: A COMPANION TO FOUCAULT. [S. l.: s. n.], 2013.

GYSIN, R.; KRAFTSIK, R.; SANDELL, J.; BOVET, P.; CHAPPUIS, C.; CONUS, P.; DEPPEN, P.; PREISIG, M.; RUIZ, V.; STEULLET, P.; TOSIC, M.; WERGE, T.; CUÉNOD, M.; DO, K. Q. Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.**, v. 104, n. 42, p.16621-16626, 2007.

HALLER, C. S.; PADMANABHAN, J. L.; LIZANO, P.; TOROUS, J.; KESHAVAN, M. Recent advances in understanding schizophrenia. **F1000Prime Reports**, v. 6, n. 57, July 2014.

JABLENSKY, A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, 2010.

JESTE, D. V. *et al.* Did schizophrenia exist before the eighteenth century? **Comprehens Psychiatry**, v. 26, n. 6, p. 493-503, nov. 1985.

KANG, Q. *et al.* Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: a meta-analysis including 3982 patients. **Pregnancy Hypertension**, v. 20, p. 111-118, July 2020.

KANE, J. M. Schizophrenia. **N. Engl. J. Med.**, v. 334, p. 34-41, 1996.

KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J.; GREBB, J. A. **Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 7. ed. São Paulo: Artmed, 2002.

KAPLAN, R. M. Being bleuler: the second century of schizophrenia. **Australasian Psychiatry**, v. 16, n. 5, p. 305-311, 2008.

KARAGEORGIOU, V.; MILAS, G. P.; MICHOPoulos, I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 2, 2018.

KIM, Y. K.; LEE, B. H.; PARK S. H. Decreased plasma nitric oxide metabolite levels in schizophrenia. **Psychiatry Invest.**, v. 3, p. 57-62, 2006.

KRAEPELIN, E. Paranoia (Verrücktheit). Tradução: A. Austregésilo. **Archivos Brasileiros de Psiquiatria, Neurologia e Ciencias Affins**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 183-196, 1905b.

KUNZ, M. *et al.* Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in proand anti-inflammatory balance. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 3, p. 268-274, 2011.

LEE, B. H.; KIM, Y. K. Reduced plasma nitric oxide metabolites before and after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia compared to controls. **Schizophr Res.**, v. 104, p. 36-43, 2008.

LEHMAN, A. F.; STEINWACHS, D. M. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. **Schizophrenia Bulletin**, v. 24, p. 1-10, 1998.

LEUCHT, S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. **Int. J. Europsychopharmacol**, v. 7, p. S15-S20, 2004.

LEUNG, M.; CHUE, P. Diferenças sexuais na esquizofrenia, uma revisão da literatura. **Acta. Psychiatr. Scand.**, v. 101, p. 3-38, 2000.

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ÁLAMO, C. Neurobiological Background for the Development of New Drugs in Schizophrenia. **Clinical Neuropharmacology**, v. 34, p. 111-26, 2011. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318215c2f7

LUO, S. X.; HUANG, E. J. Dopaminergic neurons and brain reward pathways: from neurogenesis to circuit assembly. **American Journal of Pathology**, 2016.

MANUAL farmacêutico. Fortaleza: Hospital Oswaldo Cruz, 2021, 2022.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 22, p. 15-7. 2000.

MASCHIETTO, M. *et al.* Sex differences in DNA methylation of the cord blood are related to sex-bias psychiatric diseases. **Sci Rep.**, v. 7, p. 445-447, 2017.

McGRATH, J. *et al.* A systematic review of the incidence of schizophrenia. **B. M. C. Med.**, v. 2, n. 13, 2004.

MEYER, U.; FELDON, J. Epidemiology-drive neurodevelopmental animal models of schizophrenia. **Progress in Neurobiology**, v. 90, p. 285-326, 2010.

MILLER, B. J.; CULPEPPER, N.; RAPAPORT, M. H. Níveis de proteína C reativa na esquizofrenia: uma revisão e meta-análise. **Clin. Esquizofrênico Relato de Psicoses**, v. 7, p. 223-230, 2014.

MSD. Manual merck on-line. **Antipsicótico**, 2018.

NADEEM, Z.; McINTOSH, A.; LAWRIE, S. Schizophrenia. **Clin. Evid. Concise**, v. 10, p. 235-237, 2003.

NAKANO, Y. YOSHIMURA, R.; NAKANO, H.; IKENOUCHI-SUGITA, A.; HORI, H.; UMENE-NAKANO, W.; UEDA, N.; NAKAMURA, J. Association between plasma nitric oxide metabolites levels and negative symptoms of schizophrenia: a pilot study. **Hum Psychopharmacol Clin Exp.**, v. 25, p. 139-144, 2010.

OLFSON, M. *et al.* Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. **JAMA Psychiatry**, 2015.

ORELLANA, G.; SLACHEVSKY, A.; PENA, M. Déficit de atenção executiva no primeiro episódio de esquizofrenia. **BMC Psychiatry**, v. 12, p. 154, 2012. DOI: 10.1186/1471-244X-12-154

OZDIN, S.; SARISOY, G.; BOKE, O. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients – a retrospective file review. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 71, n. 7, p. 509-512, out. 2017.

PALMER, B. A.; PANKRATZ, V. S.; BOSTWICK, J. M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. **Archives of General Psychiatry**, 2005.

PAVLOVIC, D.; TAMBURIC, V.; STOJANOVIC, I.; KOCIC, G.; JEVTOVIC, T.; DORDEVIC, V. Oxidative stress as marker of positive symptoms in schizophrenia. **Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology**, v. 9, p. 157-161, 2002.

PELUSO, E. T.; BLAY, S. L. Public stigma and schizophrenia in São Paulo city. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 33, n. 2, p. 130-136, 2011.

PHILLIPS, K. G.; BARTSCH, U.; MCCARTHY, A. P.; EDGAR, D. M.; TRICKLEBANK, M. D.; WAFFORD, K. A.; JONES, M. W. Decoupling of sleep-dependent cortical and hippocampal interactions in a neurodevelopmental model of schizophrenia. **Neuron**, v. 76, p. 526-33, 2012. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.09.016

POLUHA, R. L.; GROSSMANN, E. Inflammatory mediators related to arthrogenic temporomandibular dysfunctions. **Brazilian Journal of Pain**, v. 1, n. 1, p. 60-65, 2018.

RAMIREZ, J.; GARNICA, R.; BOLL, M. C.; MONTES, S.; RIOS, C. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. **Schizophr Res.**, v. 68, p. 357-361, 2004.

RADONJIĆ, N. V.; KNEZEVIĆ, I. D.; VILIMANOVICH, U.; KRAVIĆ-STEVOVIĆ, T.; MARINA, L. V.; NIKOLIĆ, T.; TODOROVIC, V.; BUMBA SIREVIĆ, V.; PETRONIJEVIĆ, N. D. Decreased glutathione levels and altered antioxidant defense in animal model of schizophrenia: long-term effects of perinatal phencyclidine administration. **Neuropharmacology**, v. 58, p. 739-745, 2010.

- RANG, H. P. *et al.* **Rang & dale farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- RIPKE, S. *et al.* Insights biológicos de 108 loci genéticos associados à esquizofrenia. **Natureza**, v. 511, p. 421-427, 2014.
- ROSS, C. A. *et al.* Neurobiology of schizophrenia. **Neuron**, 2006.
- SANGUINETE, M. M. M. *et al.* IL-6 e IL-8 séricas correlacionam-se com fatores prognósticos no câncer de ovário. **Immunol Invest**, v. 46, p. 677-688, 2017.
- SANTOS, H. O.; IZIDORO, L. F. M. Neutrophil-lymphocyte ratio in cardiovascular disease risk assessment. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, p. 532-537, 2018.
- SERRA, M. B. *et al.* From Inflammation to Current and Alternative Therapies Involved in Wound Healing. **International Journal of Inflammation**, v. 2017, p. 1-17, 2017.
- SHIRASAKI, H. *et al.* Nasal mucosal expression of the receptors for inflammatory chemical mediators. **Advances in Oto-Rhino-Laryngology**, v. 77, p. 52-8, 2016.
- SHRIHARI, T. Dual role of inflammatory mediators in cancer. **Ecancermedicalsecience**, v. 11, p. 1-9, fev. 2017.
- SIMON, G. E. *et al.* Mortality rates after the first diagnosis of psychotic disorder in adolescents and young adults. **JAMA Psychiatry**, 2018.
- SOUZA, J.; ALMEIDA, L. Y.; VELOSO, T. M. C., BARBOSA, S. P.; VEDANA, K. G. G. Estratégia de Saúde da Família Recursos Comunitários na Atenção à Saúde Mental. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 6, p. 594-600, 2013.
- STAHL, S. M. **Stahl's psychopharmacology**. [S. l: s. n.], 2014.
- SURENDAR, J. *et al.* Association of neutrophil-lymphocyte ratio with metabolic syndrome and its components in Asian Indians (CURES-143). **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 8, p. 1525-1529, 2016.
- TANDON, R. *et al.* Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. **Schizophrenia Research**, v. 150, n. 1, p. 3-10, out. 2013.
- TANELI, F.; PIRIDAR, S.; AKDENIZ, F.; UYANIK, B. S.; ARI, Z. Serum nitric oxide metabolite levels and the effect of antipsychotic therapy in schizophrenia. **Arch Med Res.**, v. 35, p. 401-405, 2004.
- THÉBERGE, J. *et al.* Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 12, p. 2231-2233, 2003.

THORNBERG, S. A.; SAKLAD, S. R. A review of NMDA receptors and the phencyclidine model of schizophrenia. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 16, n. 1, p. 82-93, 1996.

TUOMINEN, H. J.; TIIHONEN, J.; WAHLBECK, K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 72, n. 2-3, p. 225-234, 2005.

TURNER, T. H. Schizophrenia as a permanent problem Some aspects of historical evidence in the recency (new disease) hypothesis. **History of Psychiatry**, 1992.

VALENÇA, A. M.; NARDI, A. E. Histórico do conceito de esquizofrenia. *In*: NARDI, A. E.; QUEVEDO, J.; SILVA, A. G. **Esquizofrenia: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2015. p. 17-24.

VASCONCELOS, T. B.; CARDOSO, A. R.; JOSINO, J. B.; MACENA, R. H.; BASTOS, V. P. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo? **UNOPAR Cient. Cienc. Biol. Saude**, v. 16, n. 3, p. 213-219, 2015.

VOS, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, 2017.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. [S. l.]: Artmed, 2016.

WENNEBERG, C.; GLENTHØJ, B.; HJORTHØJ, C.; ZINGENBERG, F.; GLENTHØJ, L.; ROSTRUP, E.; BROBERG, B.; NORDENTOFT, M. Cerebral glutamate and GABA levels in highrisk of psychosis states: a focused review and metaanalysis of 1H-MRS studies. **Schizophrenia Research**, 2019.

XIA, Y. *et al.* Sex-differential DNA methylation and associated regulation networks in human brain implicated in the sex-biased risks of psychiatric disorders. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 835-848, 2021.

ZAHOREC, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and critically ill. **Bratislavske Lekarske Listy**, v. 102, n. 1, p. 5-14, 2001.

ZHANG, M. *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. **Science China. Life Science**, v. 53, n. 1, p. 112-24, 2010.

ZHOU, X. *et al.* A relação neutrófilo-linfócito está independentemente associada à psicopatologia grave na esquizofrenia e é alterada pela administração de antipsicótico: um estudo retrospectivo transversal em larga escala. **Psiquiatria de Frente**, v. 11, p. 581061, 2020.

Anexo 1: Idade, Tempo de doença e medicamentos usados por pacientes esquizofrênicos e saudáveis

PACIENTES	IDADE	TEMPO DE DOENÇA	MEDICAMENTOS
Esquizo Feminino	46	30	Olanzapina
Esquizo Feminino	26	1	Olanzapina , Fluoxetina
Esquizo Feminino	27	6	Risperidona, Fluoxetina
Esquizo Feminino	50	35	Quetiapina
Esquizo Feminino	40	21	Haloperidol
Esquizo Feminino	42	20	Haloperidol
Esquizo Feminino	56	7	Olanzapina
Esquizo Feminino	42	20	Haloperidol
Esquizo Feminino	46	20	Olanzapina, Fluoxetina
Esquizo Feminino	29	16	Risperidona
Esquizo Feminino	47	26	Risperidona
Esquizo Feminino	46	21	Haloperidol
Esquizo Masculino		29	Risperidona, Clorpromazina
Esquizo Masculino		15	Olanzapina
Esquizo Masculino	60	45	Risperidona, Clorpromazina
Esquizo Masculino	41	21	Clorpromazina, Biperideno, Risperidona
Esquizo Masculino	45	29	Clomipramina, Carbolitium, Clozapina
Esquizo Masculino	33	15	Fluoxetina, Risperidona
Esquizo Masculino	41	7	Olanzapina
Esquizo Masculino	32	21	Olanzapina
Esquizo Masculino	33	15	Olanzapina
Esquizo Masculino	32	12	Olanzapina, Fluoxetina
Esquizo Masculino	39	19	Haloperidol
Esquizo Masculino	24	5	Olanzapina
Esquizo Masculino	37	10	Olanzapina
Esquizo Masculino	34	18	Olanzapina
Esquizo Masculino			Quetiapina
Esquizo Masculino			Haloperidol, Clorpromazina
Esquizo Masculino			Haloperidol, Olanzapina
Controle Feminino	26	0	Anticoncepciona
Controle Feminino	24	0	
Controle Feminino	27	0	Anticoncepcional
Controle Feminino	23	0	Anticoncepcional
Controle Feminino	26	0	
Controle Feminino	35	0	
Controle Feminino	40	0	
Controle Feminino	25	0	
Controle Feminino	24	0	Synthroid
Controle Feminino	37	0	
Controle Feminino	23	0	Anticoncepcional
Controle Feminino	23	0	
Controle Masculino	19	0	
Controle Masculino	37	0	

Controle Masculino	25	0	
Controle Masculino	22	0	
Controle Masculino	32	0	
Controle Masculino	39	0	
Controle Masculino	27	0	
Controle Masculino	44	0	
Controle Masculino	70	0	
Controle Masculino	25	0	
Controle Masculino	23	0	
Controle Masculino	23	0	