



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

ALISSANDRA LIMA BARBOSA DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DO SEXO E ESTADO INFLAMATÓRIO SISTÊMICO NAS
ALTERAÇÕES COGNITIVAS DE PACIENTES PORTADORES DE
ESQUIZOFRENIA TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS**

FORTALEZA

2023

ALISSANDRA LIMA BARBOSA DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DO SEXO E ESTADO INFLAMATÓRIO SISTÊMICO NAS
ALTERAÇÕES COGNITIVAS DE PACIENTES PORTADORES DE
ESQUIZOFRENIA TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestra em Medicina Translacional. Área de concentração: Medicina Translacional.

Orientador(a): Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar.

Coorientador(a): Profa. Dra. Lia Lira Olivier Sanders.

FORTALEZA

2023

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)

O45i Oliveira, Alissandra Lima Barbosa de.
Influência do sexo e estado inflamatório sistêmico nas alterações cognitivas de pacientes portadores de esquizofrenia tratados com antipsicóticos / Alissandra Lima Barbosa de Oliveira. – 2023.
98 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Danielle Macêdo Gaspar.
Coorientação: Prof. Dr. Lia Lira Olivier Sanders.

1. Esquizofrenia. 2. Antipsicóticos. 3. Cognição. 4. Inflamação. I. Título.

CDD 610

ALISSANDRA LIMA BARBOSA DE OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DO SEXO E ESTADO INFLAMATÓRIO SISTÊMICO NAS
ALTERAÇÕES COGNITIVAS DE PACIENTES PORTADORES DE
ESQUIZOFRENIA TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestra em Medicina Translacional. Área de concentração: Medicina Translacional.

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Deniele Bezerra Lós
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Aline Santos Monte
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Unilab)

“A Deus que darei por todos os benefícios que me tem feito?” (Salmo 116: 12).
Aos meus pais, por todo amor, dedicação, e presença constante em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me fazer forte e corajosa em meio a tantas batalhas e não perder o vislumbre da certeza de tê-Lo sempre comigo em todos os momentos da minha vida, e por permitir eu chegar até aqui.

Aos meus pais, Missias e Maria, por todo o carinho, empenho e investimento que contribuíram significativamente para essa tão importante conquista.

Aos meus irmãos, Alysson, Adriana e sobrinho Allysson, por acreditarem no meu potencial nesse caminho edificante rumo ao conhecimento científico.

À minha prima Necivalda que foi uma coluna forte para mim em um momento muito delicado de saúde.

Ao meu esposo, Edjackson, por sua presença constante, pelo apoio nas horas mais difíceis e principalmente pelas orações indispensáveis para vencer com êxito cada confronto do cotidiano.

À minha sogra, Aldenir, sempre tão atenciosa e por nunca se esquecer de mim em suas orações.

À minha primeira professora, Salete, que me ensinou as primeiras letras, números, formação e leitura de algumas palavras bem antes de adentrar os espaços escolares.

À minha orientadora profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar, sempre tão dedicada, solícita e por fazer parte dessa conquista tão importante e fundamental para o meu processo profissional.

À minha coorientadora profa. Dra. Lia Lira Olivier Sanders, tão atenciosa e sempre disposta em ajudar nessa construção do conhecimento científico.

A todos os professores que com muito empenho me ajudaram nessa construção do conhecimento, compartilhando dos seus saberes para essa concretização tão significativa.

Ao prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho pelo esforço constante em oferecer um programa de pós-graduação diferenciado e tão responsável.

À Ludilene, secretária do Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional, tão competente e solícita.

Ao David Nunes que muito me ajudou quando precisei compreender alguns dados após as análises estatísticas.

Aos pacientes e seus acompanhantes pela colaboração em tornar possível este estudo.

À Instituição CAPES pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Às professoras Dra. Deniele Bezerra Lós e Dra. Aline Santos Monte participantes da banca examinadora pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

À Universidade Federal do Ceará (UFC) e ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) por tão marcante oportunidade.

Enfim, a todos o meu carinho, afeto e gratidão!

Alissandra L. B. de Oliveira.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina” (Cora Coralina).

RESUMO

Introdução: Considerando a complexidade da esquizofrenia e que esse transtorno mental além de afetar milhões de pessoas em todo o mundo, também acomete o sujeito com vários prejuízos, como alucinações, delírios, comportamento anormal e deficiência cognitiva, o que influencia no cotidiano desses indivíduos que apresentam um desempenho inferior quando comparados a população em geral. Esta pesquisa teve por objetivo investigar a relação entre desempenho cognitivo, razão neutrófilo-linfócito (NLR) (marcador de inflamação sistêmica) e dosagem antipsicótica em uma equivalência de clorpromazina em homens e mulheres com esquizofrenia. **Metodologia:** Foi realizada uma análise transversal de um ensaio clínico anterior em pacientes com esquizofrenia. Explorou-se os resultados de hemogramas completos e dados de avaliações neuropsicológicas. Para as comparações dos grupos as análises foram realizadas através do teste *t* de Welch e para as correlações o teste de Pearson. **Resultados:** Encontrou-se uma relação maior de NLR no sexo feminino quando comparado ao masculino. Foi possível verificar que nas mulheres, na sua grande maioria em idade fértil, a NLR se correlaciona positivamente com a dosagem antipsicótica e inversamente com a memória de trabalho. **Conclusão:** Os dados encontrados mostraram que a NLR tem maior valor em mulheres em uso de antipsicóticos para estabilização dos sintomas da esquizofrenia que em homens. Também se constatou que níveis mais altos de NLR encontrados em mulheres, na sua grande maioria em idade fértil, e em uso de terapia antipsicótica, influencia prejuízos nas funções cognitivas quando comparados ao sexo masculino. Vislumbra-se que esses achados possam contribuir para a consolidação das hipóteses neuroinflamatória e estrogênica na esquizofrenia trazendo evidências de que mulheres em idade fértil necessitam de doses menores de antipsicóticos.

Palavras-chave: esquizofrenia; antipsicóticos; cognição; inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Considering the complexity of schizophrenia and that this mental disorder, in addition to affecting millions of people around the world, also affects the subject with various damages, such as hallucinations, delusions, abnormal behavior, and cognitive impairment, which influences the daily lives of these individuals who perform poorly when compared to the general population. This research investigated the relationship between cognitive performance, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) (a marker of systemic inflammation), and antipsychotic dosage in a chlorpromazine equivalence in men and women with schizophrenia.

Methodology: A cross-sectional analysis of a previous clinical trial in patients with schizophrenia was performed. The results of complete blood counts and data from neuropsychological assessments were explored. For group comparisons, analyzes were performed using the Welch t-test and Pearson's test for correlations. **Results:** A higher ratio of NLR was found in females compared with males. It was possible to verify that in women, NLR is positively correlated with antipsychotic dosage and inversely with working memory.

Conclusion: The data found showed that the NLR has greater value in women using antipsychotics to stabilize the symptoms of schizophrenia than in men. Also, it was found that higher levels of NLR found in women using antipsychotic therapy influence impairments in cognitive functions when compared to males. It is envisaged that these findings may contribute to the consolidation of the neuroinflammatory and estrogenic hypotheses in schizophrenia providing evidence that women of childbearing age require lower doses of antipsychotics.

Keywords: schizophrenia; antipsychotics; cognition; inflammation.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Instrumentos de testes utilizados, funções cognitivas investigadas, e áreas cerebrais relacionadas	47
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1A	- Razão neutrófilo-linfócito (NLR) em cada sexo (as barras de erro indicam SEM, o asterisco indica $p < 0,05$)	52
Gráfico 1B	- Correlação entre NLR e dose diária de antipsicótico (em unidades CPZ equivalentes à Clorpromazina) em mulheres (n = 12)	52
Gráfico 1C	- Relação entre a tarefa Span Dígito Direto e NLR em mulheres (n = 11)	53
Gráfico 2	- Correlação entre Testes Neuropsicológicos e Dose de Antipsicótico em Mulheres	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Comparação de grupos entre os sexos quanto aos dados demográficos e clínicos, usando o teste t de Welch bicaudal (Média ± DP)	51
Tabela 2	- Correlação entre testes neuropsicológicos e dose de antipsicótico (unidades CPZ) no sexo feminino	54
Tabela 3	- Comparação de grupos entre os sexos em testes neuropsicológicos, utilizando o teste t de Welch bicaudal (Média ± DP)	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALA	Ácido Alfa Lipóico
ANP	Avaliação Neuropsicológica
BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica
CE	Ceará
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CPZ	Clorpromazina
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5
DSM-5-	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª Edição –
TR	Texto Revisado: DSM-5-TR
FES	Funções Executivas
FVF	Fluência Verbal Fonológica
FVS	Fluência Verbal Semântica
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
MO	Memória Operacional
MT	Memória de Trabalho
NLR	Relação Neutrófilo-linfócito
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMTAB	Trail Making Test – Partes A e B
UFC	Universidade Federal do Ceará
WAIS-	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Justificativa e Relevância	21
2 REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 Etiologia	23
2.2 Funções Cognitivas de Pacientes Portadores de Esquizofrenia	25
2.2.1 Atenção e Esquizofrenia	27
2.2.2 Memória e Esquizofrenia	30
2.2.3 Velocidade de Processamento e Esquizofrenia	31
2.2.4 Funções Executivas e Esquizofrenia	32
2.3 Avaliação Neuropsicológica e Esquizofrenia	35
2.4 Diferenças dos Sexos na Esquizofrenia	36
2.5 Relação Neutrófilos-Linfócitos (NLR)	37
3 OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo Geral	39
3.2 Objetivos Específicos	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1 Tipo de Estudo	40
4.2 Local e Período de Realização da Coleta de Dados	40
4.3 População e Amostra	41
4.4 Procedimentos e Instrumentos	41
4.4.1 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	41
4.4.2 Avaliações Neuropsicológicas	41
4.4.3 Descrições dos Instrumentos Utilizados nas Avaliações Neuropsicológicas	42
4.4.3.1 Para a Avaliação da Memória Declarativa Episódica: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT	42
4.4.3.2 Para as Análises da Atenção Seletiva, Velocidade de Processamento, Memória Semântica, e Funções Executivas nas Habilidades (Controle Inibitório, Memória Operacional Auditiva e Visuoespacial, e Flexibilidade Cognitiva). Seguem os Instrumentos:	43
4.4.3.2.1 Trail Making Test (TMT) – Partes A e B	43
4.4.3.2.2 Cubos de Corsi Ordem Direta e Ordem Inversa	44

4.4.3.2.3 Subteste Dígitos Ordem Direta e Ordem Inversa	45
4.4.3.2.4 Teste Stroop Victória – Versão Adaptada	45
4.4.3.2.5 Teste de Fluência Verbal Semântica (FVS) – Categoria Animais	46
4.4.3.2.6 Teste de Fluência Verbal Fonológica (FVF) – Letras F-A-S	46
4.5 Análise Estatística	49
4.6 Aspectos Éticos	50
5 RESULTADOS	51
6 DISCUSSÃO	57
7 CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	79
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ESTUDO DE “DE LIMA ET AL. (2023)”	84
ANEXO C – TRAIL MAKING TEST (TMT) - PARTE A	87
ANEXO D – TESTE DE TRILHAS (TT) - PARTE B	89
ANEXO E – CUBOS DE CORSI	91
ANEXO F – TESTE STROOP VICTÓRIA - VERSÃO ADAPTADA	92
ANEXO G – TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA (FVS) – CATEGORIA ANIMAIS	95
ANEXO H - TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL FONOLÓGICA (FVF) – LETRAS F-A-S	96
ANEXO I - ARTIGO PUBLICADO	97

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico complexo (PARK; PARK, 2012), grave e crônico que afeta quase 1% da população mundial (PERALA et al., 2007). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 24 milhões de pessoas são afligidas pela esquizofrenia (2022), principal transtorno psicótico e até mais que uma psicose (STAHL, 2014, p. 78-79).

Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5 – TR, 2023), a esquizofrenia faz parte do Espectro da Esquizofrenia e outros Transtornos Psicóticos. Também de acordo com esse compilado, o diagnóstico de esquizofrenia requer sinais contínuos de perturbação persistente ainda que diminuídos por pelo menos seis meses.

Esse transtorno engloba diversos grupos de sintomas. Os sintomas positivos correspondem aos sintomas além das vivências normais, como delírios e alucinações. Os sintomas negativos são os sintomas deficitários, como embotamento afetivo, retraimento social, desinteresse por atividades habituais. Os sintomas cognitivos compreendem prejuízo na atenção, memória e funções executivas, assim como diminuída a velocidade de processamento (BALU; COYLE, 2011 e STAHL, 2014, p. 80).

A psiquiatria ainda não dispõe de biomarcadores no auxílio da identificação da esquizofrenia, pois não há exames laboratoriais, radiológicos ou testes psicométricos para o transtorno (DSM-5-TR, 2023). O diagnóstico é clínico e a permanência dos sintomas são fatores decisivos para a qualificação da doença.

A gênese da esquizofrenia é multifatorial (BERNSTEIN et al., 2021). E, apesar da complexidade em identificar quais genes envolvidos, há inúmeras pesquisas que indicam uma ampla interferência de numerosos fatores genéticos na fisiopatologia da esquizofrenia (HENRIKSEN; NORDGAARD; JANSSON, 2017).

Sabe-se que mesmo após inúmeras observações a respeito da patogênese desse transtorno ainda se faz necessário mais investigações, especialmente na base molecular da hereditariedade, pois inquirições genéticas por meios pré-moleculares e moleculares provaram que a herança de genes é um agravante para a esquizofrenia que é uma patogênese estruturada de difícil compreensão, divergente e determinada por vários genes (HENRIKSEN; NORDGAARD; JANSSON, 2017).

Na literatura estudos trazem que a conectividade sináptica dessas pessoas é prejudicada, e que estudos de neuroimagem (NIZNIKIEWICZ; KUBICKI; SHENTON, 2003; BALU; COYLE, 2011) fornecem essa evidência. Além disso, esses pesquisadores endossam que o desequilíbrio na conectividade neuronal de pacientes portadores de esquizofrenia abrange diversas áreas do cérebro que são relevantes e indispensáveis para o bom funcionamento da regulação das funções cognitivas, organização sensorial e afetividade.

Em 2012, Lisman ratificou a importância da descoberta desses circuitos neurais, já que não há um gene específico para identificação dessa doença, pois o que consta na literatura é que a principal teoria para a causa da esquizofrenia é uma anormalidade no funcionamento de sistemas neurotransmissores, com destaque para o sistema dopaminérgico (AGUIAR et al., 2010).

Há evidências de que a identificação dos mecanismos relacionados ao estresse oxidativo no cérebro permita o tratamento e prevenção dos sintomas clínicos e deficiências cognitivas correlacionados à esquizofrenia (VIDOVIC et al., 2014; BITANHIRWE; WOO, 2011; CIOBICA et al., 2011).

Corroborando com estas informações Afshari, Yao e Middleton (2017) concluem que a neuroinflamação é consequência do estresse oxidativo que ocasiona danos celulares na neurofisiologia do indivíduo portador da esquizofrenia, que consequentemente implicará em suas funções mentais superiores e no comportamento.

Inúmeros estudos qualificam a esquizofrenia como uma doença neuroinflamatória, e, portanto, neurodegenerativa, com curso neurodesenvolvimental. A neurogênese é afetada pelas citocinas pró-inflamatórias (NA; JUNG; KIM, 2014) que são consideradas um biomarcador inflamatório e podem afetar o sistema nervoso central (SNC) desde a formação fetal (WATANABE; SOMEYA; NAWA, 2010; KHANDAKER et al., 2015; AFSHARI; YAO; MIDDLETON, 2017), o que contribui para os sintomas cognitivos, negativos e positivos na esquizofrenia (AFSHARI; YAO; MIDDLETON, 2017).

Por ser uma doença crônica a esquizofrenia demanda tratamento farmacológico para os sintomas, e melhora da qualidade de vida dos pacientes, pois com a terapêutica farmacológica além de ocorrer a redução ou eliminação dos sintomas positivos, impulsividade e agressividade, também há a redução da desorganização do pensamento (ALVES; SILVA, 2001).

O tratamento farmacológico da esquizofrenia é realizado através dos Antipsicóticos Típicos (também chamados Neurolépticos), os quais têm como característica a indução dos efeitos extrapiramidais, ou Antipsicóticos Atípicos (Segunda Geração) que apresentam resultados terapêuticos em dosagens que não induzem efeitos extrapiramidais e melhoram os sintomas positivos, negativos e a ausência de hiperprolactinemia. Porém, essa atipicidade apresenta como efeitos adversos a indução à galactorreia e ganho de peso (OLIVEIRA, 2000; MOREIRA; GUIMARÃES, 2007; SEEMAN, 2009).

Os antipsicóticos atípicos apresentam efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, enquanto os neurolépticos têm efeitos contrários (GOH; TANG; TEE, 2022), apresentando reações adversas como sintomas de parkinsonismo (rigidez muscular, tremores, expressão facial diminuída, lentidão na execução de movimentos), ansiedade, síndrome neuroléptica aguda e outras reações colaterais que ocorrem no sistema endócrino alterando as secreções hormonais hipofisárias que podem levar ao desenvolvimento das mamas em homens, secreção de leite em mulheres e a interrupção da menstruação, o que incide na ovulação (ALVES; SILVA, 2001).

Ademais, Yang e Tsai (2017) atestam que, embora ainda não seja definida por completo a fisiopatologia da esquizofrenia, as drogas antipsicóticas têm sido desenvolvidas para atender a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia. A repercussão clínica da ação dos antipsicóticos difere no sexo masculino e feminino (SEEMAN, 2021).

O estrógeno através de seu receptor de membrana acoplado à proteína G (GPER) e receptores genômicos, modula várias funções cerebrais inclusive a cognição, sendo que este hormônio também apresenta ação antipsicótica, como evidenciado em estudos prévios inclusive em pacientes do sexo masculino (SEEMAN, 2021; SEEMAN, 2020).

Como consequência, em parte, devido a esses mecanismos relacionados ao estrógeno, as mulheres acometidas de esquizofrenia na fase reprodutiva parecem necessitar de dosagens reduzidas de antipsicóticos em relação ao sexo masculino. Como as indicações atuais de doses medicamentosas não diferem quanto ao sexo, há uma preocupação aumentada sobre o gênero feminino, pois as mulheres são mais suscetíveis a intolerância antipsicótica e a toxicidade (SEEMAN, 2020).

No estudo de Jeon e Kim (2017), traz que, apesar dos antipsicóticos de segunda geração indicarem ausência ou pouca inclinação para causar sintomas extrapiramidais

com a dosagem terapêutica, risco baixo de levar a hiperprolactinemia, eles elevam a incidência de obesidade e diabetes (CHAVDA et al., 2004).

Ainda que não haja um biomarcador para a esquizofrenia, a relação neutrófilo-linfócito (NLR) apresenta-se como um marcador da inflamação sistêmica que se eleva em diversos eventos cardiovasculares e mortes relacionadas a patologias cardíacas (DEMIR et al., 2014). Tem importância como um marcador biológico, é disponível e simples, requerendo apenas um hemograma completo, de baixo custo.

O acesso a esse biomarcador se dá pela facilidade de dividir os neutrófilos absolutos pela quantificação dos linfócitos. A NLR também se correlaciona positivamente com estresse físico e psicológico (KARAGEORGIU; MILAS; MICHOPoulos, 2019).

A NLR é um marcador de resposta imune inata, caracterizada pelos neutrófilos, e de imunidade adaptativa, caracterizada pelos linfócitos (SONG et al., 2021). Por conseguinte, é um identificador de inflamação mórbida ou patogênica, exercendo um papel importante na esquizofrenia e em outras patologias relacionadas à neuroinflamação e estresse (WANG et al., 2014; KARAGEORGIU; MILAS; MICHOPoulos, 2019; BUSTAN et al., 2018; MAZZA et al., 2020), como nas neoplasias (TEMPLETON et al., 2014).

Há o aumento da NLR no primeiro episódio psicótico, como também na esquizofrenia crônica quando comparada à população geral. Sendo que, nos pacientes crônicos portadores de esquizofrenia, a terapêutica com antipsicóticos é um fator de confusão, visto que os antipsicóticos atípicos apresentam efeito anti-inflamatório e antioxidante. Quanto maior a gravidade da esquizofrenia, a NLR será aumentada e terá redução pelo uso de antipsicóticos atípicos (ZHOU et al., 2020). O aumento da NLR também tem associação com o risco elevado de um acometimento leve da cognição (AN et al., 2019).

Quando se trata das diferenças entre homens e mulheres, a maioria das pesquisas demonstram que as mulheres com esquizofrenia têm melhor desempenho cognitivo que os homens (MENDREK; MANCINI-MARIE, 2016). Há a relação entre biomarcadores inflamatórios, hormônios sexuais e cognição (KRYSTA et al., 2019). Também existem outras diferenças sexuais nesse transtorno, como características neuroanatômicas (MENDREK; MANCINI-MARIE, 2016), ocorrências clínicas e evolução da doença (NAWKA et al., 2013).

Importante destacar que pessoas com esquizofrenia apresentam taxas de mortalidade em até três vezes aumentadas quando comparadas à população geral. A estimativa de vida para esse público é reduzida em dez a vinte e cinco anos (LAURSEN; MUNK-OLSEN; VESTERGAARD, 2012; OMS, 2022). E esses estudiosos também enfatizam que apesar das altas taxas de óbitos estarem relacionadas com o suicídio que tem alta prevalência nesse público, há quatro outras causas principais para a redução da expectativa de vida e aumento da mortalidade:

- 1) hábitos alimentares não saudáveis, tabagismo, alcoolismo, ausência de exercícios físicos;
- 2) efeitos adversos aos antipsicóticos;
- 3) enfermidades físicas diagnosticadas tardiamente e não tratadas com eficácia;
- 4) acidentes.

No presente estudo foi desenvolvida uma análise transversal dos dados iniciais de um ensaio clínico anterior, de DE LIMA et al. (2023), sobre pacientes com esquizofrenia, no qual observou-se os resultados de um hemograma completo e de testagens neuropsicológicas de uma amostra de 35 pacientes nas faixas etárias dos 18 aos 60 anos.

Como não há muitos estudos sobre a NLR no transtorno da esquizofrenia (KARAGEORGIU; MILAS; MICHPOULOS, 2019), especificamente no que se refere ao gênero masculino e feminino, foi realizada uma investigação entre: NLR, dosagem antipsicótica em equivalência de clorpromazina (CPZ) e desempenho cognitivo em homens e mulheres com esquizofrenia.

Objetivou-se analisar a NLR e identificar possíveis benefícios para a melhora dos sintomas cognitivos: atenção seletiva, memória declarativa episódica e semântica, velocidade de processamento e funções executivas (FEs) de pacientes portadores de esquizofrenia em uso de antipsicóticos.

Para as análises neuropsicológicas das FEs foram incluídas três habilidades básicas: controle inibitório, memória operacional (MO) ou memória de trabalho (MT) e flexibilidade cognitiva.

As avaliações neuropsicológicas (ANPs) foram realizadas com instrumentos normatizados para a população brasileira e são amplamente utilizados no cotidiano clínico e em experimentos. São testes neuropsicológicos que permitem uma avaliação precisa, rápida, e ampla das funções cognitivas.

1.1 Justificativa e Relevância

A esquizofrenia apresenta-se regularmente relacionada a *deficits* cognitivos, a prejuízos familiares e sociais. Porém, apesar dessas desvantagens, uma minoria dos pacientes portadores desse transtorno mental consegue desenvolver atividades trabalhistas, acadêmicas e firmar relacionamentos (GEJMAN; SANDERS, 2012).

Sabe-se que o bom desempenho cognitivo é fundamental para a realização de tarefas, para o alcance de objetivos focados em metas, e para o desenvolvimento funcional de qualquer sujeito. Contudo, estudos enfatizam que alguns construtos cognitivos são essenciais para a obtenção de habilidades sociais e manutenção da vida (BRISSOS et al., 2011).

Identificar quais os domínios cognitivos mais afetados na esquizofrenia e diagnosticar como está a funcionalidade neuropsicológica do(a) paciente é bastante considerável, haja vista que esse meio de identificação é realizado através de uma avaliação neuropsicológica, trazendo luz na compreensão da repercussão da doença na funcionalidade cognitiva do sujeito no seu dia a dia.

Após os resultados de uma avaliação neuropsicológica é possível elaborar um plano de intervenção voltado para a reabilitação cognitiva que ajudará consideravelmente o indivíduo não apenas no desempenho de suas atividades diárias, mas em seu desenvolvimento humano por toda sua vida.

Dada a relevância da frequência de alterações cognitivas em indivíduos com esquizofrenia e da influência do sexo, da dose de antipsicóticos influenciarem significativamente em domínios cognitivos de pessoas com esse transtorno, buscou-se investigar esse tema com o propósito de contribuir na busca de soluções para questões que necessitam serem aprofundadas.

Portanto, nesta pesquisa, investigou-se a relação neutrófilo-linfócito, mediante um hemograma completo, de pacientes portadores de esquizofrenia, e correlacionou-se os resultados com a terapêutica medicamentosa de dose de antipsicóticos numa equivalência de clorpromazina, e com os resultados de avaliações neuropsicológicas, já que não consta na literatura estudos com esse enfoque. Através dessa relação foi possível quantificar quais funções cognitivas apresentaram pioras quando feitas comparações entre homens e mulheres portadores de esquizofrenia. Entretanto, este tipo de estudo ainda é limitado, carecendo de mais aprofundamento.

Diante disso, justifica-se a relevância desta investigação, pois até onde se tem ciência trata-se do primeiro estudo que propõe um novo meio de análises das funções cognitivas através da relação neutrófilo-linfócito, dose diária de antipsicóticos em equivalência de clorpromazina e avaliação neuropsicológica.

Acredita-se que os resultados desta pesquisa poderão favorecer o ajuste de dosagens antipsicóticas entre os sexos, masculino e feminino, especialmente para as mulheres, já que esse público dispõe de uma neuroproteção através do estrógeno. Ademais, com esses achados fica claro que os resultados obtidos, neste estudo, podem ser revertidos de alguma forma para melhorar a vida em sociedade, as políticas públicas, e principalmente o cotidiano das pessoas portadoras de esquizofrenia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Etiologia

A esquizofrenia é considerada por muitos pesquisadores e especialistas o mais grave e limitante transtorno mental, no qual o indivíduo vive em outra realidade. Também é compreendida como um transtorno complexo de sinais e sintomas muito mais extensos que levam a uma importante incapacidade a jovens (KHAVARI; CAIRNS, 2020; ZHUO et al., 2022). Por isso, esses estudiosos em suas pesquisas buscam a etiologia dessa incapacitante doença e biomarcadores, já que eles supõem através de estudos anteriores que há importante prevalência de fatores genéticos na incidência da esquizofrenia.

Com o mesmo pensamento, outros pesquisadores como, Rangel e Santos (2013), Wang et al. (2017), Girdler, Confino e Woesner (2019), Yang et al. (2020), e Fatima et al. (2021) também observaram que a esquizofrenia tem maior incidência entre parentes que tenham históricos de familiares afetados, e quando se faz comparação com a população geral o risco de uma predisposição genética é de 80% a 85% para desenvolver a doença.

Gêmeos univitelinos manifestam predisposição em torno de 50% para apresentar sinais e sintomas da esquizofrenia, e desenvolvê-la, evidenciando uma propensão aumentada em relação aos gêmeos bivitelinos, os quais correspondem respectivamente a 15% da possibilidade para desenvolverem a doença (RANGEL; SANTOS, 2013).

Diante dessa realidade, Khavari e Cairns (2020) constataram a alta hereditariedade da doença da esquizofrenia e, mediante essa informação, foram impelidos a investigar fatores genéticos através de associação genômica ampla na expectativa de encontrar uma base molecular para o transtorno (KHAVARI; CAIRNS, 2020).

Há a existência de inúmeros fatores, como ambientais e alterações neurológicas que levam ao desenvolvimento da esquizofrenia, os quais se dividem em ativação imune, materna, hipóxia, privação de nutrientes, privação materna e várias toxinas (RANGEL; SANTOS, 2013; GIRDLER; CONFINO; WOESNER, 2019; KHAVARI; CAIRNS, 2020; BELLON et al., 2022).

Através de estudos em animais observou-se que influências ambientais levam a impactos duradouros que são originados por meio de modificações epigenéticas que vão

se aglomerando no cérebro, em outros tecidos durante o desenvolvimento e consequentemente levam a alterar a função genômica, cuja relação é consistente com a hipótese do neurodesenvolvimento da esquizofrenia (RANGEL; SANTOS, 2013; KHAVARI; CAIRNS, 2020).

Para Rangel e Santos (2013), apenas uma dessas causas é insuficiente para o desenvolvimento desse transtorno. Essas autoras salientam que, embora tenham surgido estudos robustos, a origem etiológica da esquizofrenia segue indefinida, apesar de várias conjecturas com o objetivo de elucidar a sua incidência (RANGEL; SANTOS, 2013).

Na literatura há dados relevantes que demonstram a existência de quadros infecciosos no período gestacional (AGUIAR et. al., 2010; RANGEL; SANTOS, 2013; GIRDLER; CONFINO; WOESNER, 2019) e que essa condição tem relação com o desenvolvimento da esquizofrenia, sugerindo que a desorganização mental dessa doença tem sua gênese no neurodesenvolvimento (AGUIAR et. al., 2010; RANGEL; SANTOS, 2013), o que incide em alterações originadas durante o desenvolvimento do sistema nervoso central, mas precisamente no período do desenvolvimento fetal do cérebro o que podem levar as manifestações clínicas da doença apenas tardiamente, como no caso da esquizofrenia (AGUIAR et. al., 2010).

A principal teoria que leva ao transtorno da esquizofrenia é a do funcionamento anormal de sistemas neurotransmissores, em especial o sistema dopaminérgico (HOWES; KAPUR, 2009; AGUIAR et. al., 2010; STHAL, 2014, p. 85; GIRDLER; CONFINO; WOESNER, 2019). E que, com a inserção dos antipsicóticos atípicos pode-se levar em consideração que outros sistemas também têm relação com as alterações provocadas pela esquizofrenia, como o sistema serotoninérgico e o glutamatérgico (AGUIAR et. al., 2010; RANGEL; SANTOS, 2013).

Com essa premissa, é relevante destacar que alguns antipsicóticos atípicos, entre eles risperidona e quetiapina, são predominantemente antagonistas D₂, mas como esses fármacos não são seletivos seus efeitos ocorrem em outros receptores como 5-HT₂, dopamina α -1 e H₁. O que segundo os autores por não haver uma seletividade de receptores das vias dopaminérgicas a terapia farmacológica desses fármacos leva a muitos efeitos colaterais extrapiramidais (GIRDLER; CONFINO; WOESNER, 2019).

Girdler e colaboradores (2019) também ressaltam anormalidades na neurotransmissão desses pacientes quando se referem ao aumento de serotonina, norepinefrina, diminuição do ácido gama-aminobutírico (GABA) na região hipocampal, e o receptor glutamatérgico prejudicado com sua expressão reduzida.

A anormalidade do sistema dopaminérgico remonta desde a década de 1960, e alguns pesquisadores também destacam que essa hipótese etiológica da dopamina como causa principal dos sintomas psicóticos em pacientes portadores de esquizofrenia deve ser expandida para a inclusão e investigação de demais sistemas neurotransmissores na fisiopatologia dessa grave, crônica e limitante doença neuropsiquiátrica (YANG; TSAI, 2017).

2.2 Funções Cognitivas de Pacientes Portadores de Esquizofrenia

Alterações cognitivas fazem parte das características clínicas da esquizofrenia (HOWES; MURRAY, 2014; BATINIC, 2019; OMS, 2022; GEBREEGZIABHERE et al., 2022) e associado a essas alterações que levam a prejuízos na funcionalidade do sujeito, a OMS (2022), Howes e Murray (2014) relatam que as pessoas, as quais desenvolvem esse transtorno também apresentam predisposições para deficiências sociais e motoras (HOWES; MURRAY, 2014) discretas quando crianças.

Complementando esta afirmativa, Camargo, Bolognani e Zuccolo (2014) ressaltam que no ser humano, por ser biopsicossocial, há uma relação entre o cérebro e o ambiente em que o indivíduo está inserido, e isso influencia no funcionamento neurológico do mesmo. Ademais, a consequência adversa dessa relação pode afetar a cognição, cuja é a capacidade de aprendizagem, ou seja, da aquisição de conhecimentos no decorrer da vida.

Na investigação de Junior et al. (2010) que é complementar a esses achados, é acentuado que na esquizofrenia os *deficits* cognitivos fazem parte das mudanças básicas e são perceptíveis por toda a evolução da doença. Também afirmam que deficiências cognitivas nesse público têm prevalência aumentada, contínua e grave. Eles demonstraram por meio de estudos de neuroimagem realizados com esses pacientes afetados por modificações cognitivas que foi possível apontar uma diminuição bilateral do volume do lobo frontal. Em outras pesquisas de neuroimagem evidenciaram essas alterações da cognição associadas com disfunções do sistema límbico. Além disso, foi detectado desequilíbrio nas extremidades sinápticas das células nervosas de um pequeno número de redes neurais específicas (JUNIOR et al., 2010).

Com esses resultados, Junior e colaboradores (2010), concluíram que as disfunções cognitivas dos pacientes com esquizofrenia são o principal motivo que leva esses indivíduos a terem redução na habilidade funcional.

Yang e Tsai (2017) também concordam com essa afirmativa sobre prejuízos cognitivos, enfatizando que além desse transtorno apresentar sintomas que devastam a vida desses pacientes, há uma parcela considerável desses indivíduos que apresentam esses *deficits* na cognição e que também apresentam comprometimentos que podem incidir no desempenho ocupacional, na adesão ao tratamento e em suas habilidades sociais.

O prejuízo cognitivo reverbera no funcionamento executivo, o qual fica prejudicado e o indivíduo tende a se precipitar em suas conclusões e apresentar dificuldades para entender suas sensações, crenças, emoções, percepções e pensamentos em relação às outras pessoas (HOWES; MURRAY, 2014).

Pacientes com esquizofrenia manifestam comprometimento do funcionamento neurocognitivo, os quais são: dificuldade na atenção, na memória operacional (MO), nas funções executivas (FEs) e velocidade de processamento que, baseados em estudos anteriores, eles entendem que esses sintomas estão relacionados com a disfunção da neurotransmissão glutamatérgica e que a terapia com fármacos, inclusive os antipsicóticos, tem limite nos resultados terapêuticos no que se refere ao tratamento dos prejuízos cognitivos (GIRDLER; CONFINO; WOESNER, 2019; UENO et al., 2022).

A investigação da anormalidade da neurotransmissão glutamatérgica tem a probabilidade de ser bem-sucedida em pesquisas e estudos que visam o tratamento da esquizofrenia, já que o neurotransmissor glutamato tem um papel fundamental nos fenômenos que interferem no funcionamento normal no organismo dos sujeitos acometidos desse transtorno, ou seja, a irregularidade dessa neurotransmissão provoca alterações no organismo e funcionamento dos sujeitos, o que leva pesquisadores a se referirem ao estudo da neurotransmissão glutamatérgica como promissor em relação aos sintomas negativos e no que tange aos comprometimentos cognitivos (YANG; TSAI, 2017).

Conforme Junior et al. (2010) e Dietz, Goldman e Nedergaard (2020) os prejuízos cognitivos, geralmente, são perceptíveis na fase inicial que precede o surgimento dos sintomas da esquizofrenia, ou seja, na fase prodrômica. Dietz e seus colaboradores (2020) destacam que essas deficiências cognitivas ajudam na observação e acompanhamento do desenvolvimento e progresso dessa doença. Para mais, eles também ressaltam que um ponto característico já estabelecido nesse quesito de comprometimento cognitivo na esquizofrenia é a limitação ou redução da MO nas fases iniciais e crônicas da doença, visto que esses pacientes têm oscilações do

funcionamento neural no córtex pré-frontal dorsolateral ao executar atividades de MO (DIETZ; GOLDMAN; NEDERGAARD, 2020).

Diante desse apanhado de informações, entende-se que, apesar de dispor do conhecimento que o prejuízo cognitivo associado a esse transtorno incapacita a pessoa social e profissional, ressalta-se que ainda não se sabe com precisão quais os mecanismos envolvidos com as deficiências cognitivas supracitadas. E que, esses *deficits* cognitivos são incompreensíveis em sua totalidade, já que a função cerebral reduzida no córtex pré-frontal tem sido amplamente estudada em indivíduos com esse transtorno, mas ainda não foi possível a clarificação e elucidação da origem neuroquímica desses prejuízos cognitivos (YANG; TSAI, 2017).

2.2.1 Atenção e Esquizofrenia

Na literatura há mais de um conceito para a atenção e no dia a dia as pessoas são afetadas por uma série de conteúdos, os quais são acessados através do sistema sensorial e pelo recurso cognitivo da memória. Todavia, seria impossível o processamento do enorme acúmulo de informações, para tanto é necessário priorizar as informações pertinentes ao melhor desempenho e desenvolvimento no cotidiano (CASTRO; RUEDA; SISTO, 2010).

As atividades mentais organizadas dos seres humanos detêm certo grau de direção e seletividade. E diante dos inúmeros estímulos que o indivíduo recebe, ele será afetado somente pelos que se destacam e/ou são mais importantes, os quais têm correspondência com propósitos, desejos, preferências ou obrigações incontinentis (LURIA, 1981, p. 223).

Através dos muitos estímulos que atingem o sujeito, sempre haverá a opção de escolher exclusivamente pelos que darão condições de alcançar o objetivo instantaneamente ou executar uma ação indispensável. A seleção e a condição direcional dos processamentos mentais, base sobre a qual se organizam, são comumente nomeados atenção em psicologia (LURIA, 1981, p. 223).

Sobre esse construto cognitivo Rabelo et al. (2010) afirmam como uma função intelectual que inclui a destreza do indivíduo para focar em uma incitação externa ou interna. E, Kairalla et al. (2008) destaca a importância dos seres humanos serem patentes aos mais diversos estímulos, os quais precisam ser identificados e escolhidos para o processamento e desenvolvimento de soluções, explicações e respostas.

Simplificando estas definições, Miotto e Campanholo (2019, p. 68) explicam que esse construto cerebral possibilita o ser humano processar informações, pensamentos ou ações importantes para que o sujeito funcione adequadamente diante das situações que lhe são sobrepostas interna e externamente. Esta afirmativa concorda com os estudos de Kairalla et al. (1999) que já trazia a ideia de que a capacidade atencional é referida em vários tipos, ou seja, atenção seletiva, sustentada, dividida ou alternada que são processos diversos pertinentes à maneira a qual o indivíduo irá receber os estímulos, processá-los e dar uma resposta à inquietação interna ou externa (KAIRALLA et al., 1999).

Quando se trata da atenção seletiva que é um domínio equivalente a uns dos construtos da sistematização atencional, ressalta-se que é um domínio cognitivo essencial para a aquisição do conhecimento por meio da leitura e da escrita. É uma função pluridimensional relacionada a diversas conexões que ocorrem através de incitações ambientais ou por meio de atividades e resoluções de conduta/comportamentais. O que significa que esse construto da atenção é a habilidade de priorizar uma tarefa em desprezo de outra. É um domínio cognitivo indispensável para a produtividade e desenvolvimento das atividades no cotidiano (GARCIA; PEREIRA; FUKUDA, 2007; ASSEF; CAPOVILLA; CAPOVILLA, 2007).

Mediante estas definições, Malloy-Diniz et al. (2014, p.134) destacam a importância dos meios atencionais a todas as características do desempenho cognitivo, os quais são preditores indispensáveis ao aprendizado e também a resolução de situações problemáticas nas várias fases do desenvolvimento humano.

Com isso, Paiva et al. (2016) demonstram que a influência dos processos atencionais nos mais variados contextos das relações do indivíduo com os outros sujeitos ou com o meio em que vive irão interferir na aprendizagem a que se refere a leitura, escrita, aritmética e também se relaciona expressivamente as funções executivas no que tange a capacidade de planejar, organizar, “controlar e manejar o comportamento orientado a objetivos” (PAIVA et al., 2016).

Com esse apanhado de informações, compreende-se a complexidade e conflitos que ocorrem ao buscar desmistificar os processos atencionais não apenas de indivíduos portadores de alguma (psico) patologia, mas de todo e qualquer ser humano. Entretanto, em se tratando de pacientes com esquizofrenia para Morris et al. (2013) são apontados como particularidades dessa doença prejuízos da atenção.

A deficiência na função atenta é considerada importante, pois essas pessoas em algumas tarefas de análises da atenção exibiram aumento da atividade cerebral em algumas pesquisas de neuroimagem. Porém, em outros estudos demonstraram uma redução da atividade cerebral (CARTER et al., 2010).

Ainda sobre o estudo de Carter et al. (2010), esses achados fundamentais e complexos, cujos levam a conflitos no entendimento, podem ser consequência da forma como foi avaliado, já que um estudo pode ter provocado um comprometimento transitório da atenção, enquanto outras pesquisas podem ter provocado principalmente envolvimento sustentado da atenção.

Com esses dados, houve o entendimento que o contraste nos resultados encontrados entre os desenhos dos estudos não causa surpresa porque a atenção é uma função de várias facetas e isso depende dos diversos tipos de tarefas que ativarão em graus distintos as mais variadas maneiras pelas quais se darão os vários entendimentos desse construto cognitivo que é a atenção (CARTER et al., 2010).

A definição de Smid et al. (2013) comunga dos achados anteriores e afirma que há evidências que marcam um crescimento da hipótese que anuncia haver um problema expressivo em pacientes portadores de esquizofrenia no que se refere à mudança atencional, visto que manter o foco atencivo leva a melhores resultados.

Para alguns pesquisadores a atenção é um construto cognitivo fundamental no controle do recebimento (estímulos) e processamento de conhecimentos, ideias, ou seja, informações que ativam ou inibem procedimentos e, além disso, formam um conjunto confuso que é composto por distintos sistemas em regiões específicas do cérebro, os quais podem levar a *deficits* em outras funções cognitivas caso a atenção esteja prejudicada como ocorre em sujeitos portadores da esquizofrenia (GALAVERNA; MORRA; BUENO, 2012).

Outros estudiosos como Luck e Gold (2008), e Kairalla et al. (1999), confirmam que *deficits* atencionais permeiam a esquizofrenia e reforçam que a situação desses pacientes se torna mais crítica dado que é indispensável o papel que a atenção exerce de ser inerente na modulação e desempenho aprimorado dos processos cognitivos, interagindo amplamente com a MO e os sistemas de controle executivo, o que leva os indivíduos portadores dessa síndrome dispor de comprometimentos na maioria das tarefas, o que resulta na conclusão de *deficit* de atenção, e o que é impossível dissociar o *deficit* da atenção aos *deficits* de outros construtos cognitivos.

2.2.2 Memória e Esquizofrenia

A memória por ser conceituada como um conjunto de capacidades mentais que necessitam de diversas redes neurais complexas divide-se em sistemas cerebrais, ou seja, em diversos arca-bouços neuroanatômicos (BUDSON; PRICE, 2005), que são indispensáveis para o funcionamento salutar do indivíduo.

A memória é essencialmente a edificação cognitiva que além de se apresentar em distintas redes neurais é uma ação contínua (BROOKING et al., 2012). Por conseguinte, identifica-se que esse construto cognitivo constitui-se de diferentes especificidades e formações cujas cooperam conjuntamente para o processo de sua consolidação (BROOKING et al., 2012), ou seja, “a aquisição, a formação, a conservação e a evocação de informações” (COTTA et al., 2012) e que em determinada fase da vida do sujeito esse sistema que foi desenvolvido tende a se estabilizar (BROOKING et al., 2012; COTTA et al., 2012).

Ao longo da vida do indivíduo a memória passa por várias mudanças, e que o aperfeiçoamento dessa função neural ocorre durante o desenvolvimento infantil e adolescente, e, em se tratando da vida adulta há a estabilidade da memória, e à medida que a pessoa vai envelhecendo essa função neurocognitiva sofre um declínio que é caracterizado como prejuízo cognitivo (BROOKING et al., 2012; COTTA et al., 2012).

Na memória humana há dois tipos de sistemas para armazenamento das informações que são classificados em memória de curto prazo (informações guardadas e executadas por tempo limitado, segundos) e memória de longo prazo (informações armazenadas por um tempo maior equivalente aos dias, anos). Em se tratando da memória de longo prazo, essa se divide em subsistemas: memória implícita (não declarativa ou de procedimento) que está relacionada a processos motores, hábitos automáticos, ou seja, inconscientes. Já a memória explícita é consciente, verbal, e se subdivide em memória declarativa episódica e semântica (BUDSON; PRICE, 2005; BROOKING et al., 2012).

A memória episódica tem sido extensamente examinada em esquizofrenia, e as análises na maioria dos estudos são direcionadas para a investigação dos processos de recordação e reconhecimento, pois esse tipo de memória está relacionado aos próprios conhecimentos, ao que é particular do indivíduo (BUDSON; PRICE, 2005; JÚNIOR; FARIA, 2015; GUO; RAGLAND; CARTER, 2019). Em outras palavras, a inquirição da

memória episódica, inclusive, é sobre um conteúdo adquirido preliminarmente (JANTZI et al., 2019).

Tratando-se da memória semântica, essa função cognitiva é referente a conteúdos que não aludem às lembranças pessoais, mas as características que envolvem o externo, o tempo, o espaço, o conhecimento de mundo, a aquisição dos fatos e da linguagem (JÚNIOR; FARIA, 2015).

Por ser a memória componente dos processos cognitivos, é apontada como um dos fundamentais domínios cognitivos a apresentar prejuízos em pacientes com esquizofrenia (ALEMAN et al., 1999). E, de acordo com esses estudiosos há pesquisas que endossam que em indivíduos portadores de esquizofrenia a implicação da memória além de comum é desproporcional ao número geral de comprometimento intelectual. Todavia, eles enfatizam que também se encontram disponíveis na literatura estudos que julgam o *deficit* da memória em menor proporção quando comparado ao comprometimento da atenção (ALEMAN et al., 1999).

Diante dessas características de *deficit* cognitivo na esquizofrenia, mas especificamente na memória, é considerado como principal comprometimento para esses pacientes a MO (um dos componentes das FEs) que é uma memória de curto prazo, na qual o indivíduo além de reter a informação por tempo limitado (segundos), ele a manipula com o objetivo de conduzir procedimentos, práticas ou desempenhos guiando-os a propósitos (LETT et al., 2014).

2.2.3 Velocidade de Processamento e Esquizofrenia

A velocidade de processamento é uma capacidade difícil e multidimensional (KNOWLES et al., 2012), haja vista, também é uma aferição que permite mensurar a habilidade cognitiva e dispõe de um indicador que traduz a gravidade de alterações neurológicas que incidem em *deficits* cognitivos, os quais levam o indivíduo a comprometimento neurocognitivo (WONG et al., 2021), cujo pode ser avaliado através de instrumentos neuropsicológicos que mensuram a velocidade de processamento nos quais os sujeitos devem efetuar o mais rápido possível atividades descomplicadas que compõem uma quantidade de procedimentos cognitivos primários (HAJJ et al., 2014; KARBASFOROUSHAN et al., 2015).

A habilidade neurocognitiva da velocidade de processamento é conceituada como a faculdade mental que o ser humano tem de receber uma informação e processá-

la com rapidez. Essa função é manifesta pela eficácia de se realizar com precisão e agilidade atividades cognitivas simples com um processamento cerebral eficiente (CORSO; ASSIS, 2020).

No que compete aos pacientes com o transtorno da esquizofrenia, cujos apresentam implicações neuropsicológicas difusas, a velocidade de processamento é agravada quando comparados a sujeitos saudáveis. Ademais, esse prejuízo interfere no desempenho e funcionalidade desses pacientes (KARBASFOROUSHAN et al., 2015), pois essa função está atrelada as regiões cognitivas básicas reconhecidamente prejudicadas na esquizofrenia (DAREN, 2020).

Estima-se que esclarecendo a região neural afetada que compromete essa função cognitiva será possível aperfeiçoar o entendimento a respeito da etiologia da esquizofrenia e vislumbrar um tratamento promissor para esse transtorno (KARBASFOROUSHAN et al., 2015).

2.2.4 Funções Executivas e Esquizofrenia

As FEs comumente nomeadas por controle executivo ou controle cognitivo (DIAMOND, 2013) apreendem um conglomerado de habilidades cognitivas complexas que suscitam de forma conjunta a diligência para atitudes voltadas ao alcance de propósitos, metas, anteriormente definidos (JUNIOR; MELO, 2011; ALVES; ZANETTI; CAMARGO, 2013; SANTANA; MELO; MINERVINO, 2019).

Neuropsicologicamente o termo FEs denomina um extenso conjunto de domínios cognitivos que resultam em: seleção de estímulos, concentração, planejamento, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e MO (HAMDAN; PEREIRA, 2009), os quais proporcionam o raciocínio mental de conceitos e idealizações; é dedicar-se a refletir antes das tomadas de decisões e execução de ações (DIAMOND, 2013).

Esse controle executivo é classificado como: funções mentais superiores, e são inerentemente atreladas ao desempenho comportamental humano, o que contribui para que o indivíduo possa se autorregular ou autogerenciar-se (SANTANA; MELO; MINERVINO, 2019), isso implica na possibilidade do sujeito aderir a ações e interações intencionais ou voluntárias nos mais variados ambientes, em outros termos essas definições seriam a capacidade criativa, planejamento e organização, levando em consideração a história de vida, delimitações compulsórias e externas. O que leva o

indivíduo a formular de forma acertada seguimentos de atos para desenvolver o seu propósito primário (JUNIOR; MELO, 2011; CAMPANHOLO et al., 2017).

As FEs têm sua sustentação no córtex pré-frontal, uma área abrangente do lobo frontal que constitui perto de um terço do córtex cerebral e realiza inúmeras e diferentes relações com diversos arcabouços encefálicos como: sistema motor, perceptivo e límbico (BERBERIAN et al., 2009; JUNIOR; MELO, 2011; CAMPANHOLO et al., 2017).

Salienta-se que segundo Junior e Melo (2011) por os lobos frontais abrigarem várias habilidades cognitivas, a sua função poderia ser classificada como metacognitiva, pois não sustenta apenas uma capacidade mental, mas é base para todas elas e por este motivo a atividade dos lobos frontais é conceituada de FEs.

Quando se trata das FEs na esquizofrenia os pesquisadores avultam que há na literatura dados suficientes que consolidam a anormalidade no córtex pré-frontal das pessoas com esse diagnóstico e que essas irregularidades são funcionais e estruturais (ADAD; CASTRO; MATTOS, 2000; BERBERIAN et al., 2009).

Mediante a esses comprometimentos essas pessoas propendem a manifestarem atuações ou desempenhos inferiores em relação à população geral, pois esses sujeitos de acordo com dados clínicos e experimentais exprimem considerável dificuldade quando expostos a solucionarem questões ou atividades que exijam maior esforço cognitivo. E essas limitações cognitivas constantemente guiam os resultados avaliativos dessas pessoas a performances qualificadas com um índice aumentado de erros nas respostas e uma constância elevada de reincidir em errar. (ADAD; CASTRO; MATTOS, 2000).

O interesse pelas análises das FEs por meio da ANP tem despertado o propósito e o ímpeto progressivo de estudiosos na investigação desses domínios cognitivos, o que é ratificado pelas inúmeras divulgações que ocorrem através de artigos e livros (HAMDAN; PEREIRA, 2009).

Em 2013, Adele Diamond que é referência nos estudos das funções executivas expressou que há uma aceitação entre pesquisadores sobre haver três fundamentais funções compondo esse complexo controle cognitivo, os quais são: controle inibitório, MO e flexibilidade cognitiva. Dada a relevância desses domínios executivos para que o indivíduo tenha um bom desempenho funcional, vocacional, acadêmico, e alcance seus objetivos focados em metas, seguem as descrições desses três principais componentes neurocognitivos.

Controle Inibitório

O controle inibitório ou inibição é a capacidade de se autocontrolar, resistindo o desejo de agir instintivamente. Está relacionado à atenção seletiva e bloqueio cognitivo. É uma vigilância mediativa (DIAMOND, 2013).

Diamond (2013) também acrescenta que essa habilidade é uma das mais eminentes das FEs, já que, está envolvida com o autocontrole de impulsos comportamentais, o qual abrange a capacidade de comedir a atenção, a conduta, o julgamento, os sentimentos, e/ou as emoções.

Memória Operacional

A MO é uma classificação da memória de curto prazo (PARK; GOODING, 2014), e está implicada em diversos procedimentos intelectuais dos mais distintos. Ademais, esse tipo de memória é sobre guardar temporariamente a informação e manipulá-la para o alcance de objetivos (DIAMOND, 2013; GOLD et al., 2019), isto é, esse domínio das FEs é fundamental no processo cognitivo, sendo indispensável no procedimento focado em metas (ERYILMAZ et al., 2016).

Essa função cognitiva subdivide-se em MO Verbal e MO Não-Verbal, e Baddeley (2012) também define esses sistemas como componentes executivos de curta duração de armazenamento da informação. Sendo a MO Verbal também conhecida por MO Auditiva, cuja é alusiva a sons, e a MO Não-Verbal, comumente nomeada de MO Visuoespacial, que é referente a informações visuais e espaciais. Para mais, Baddeley considera que essas funções são procedimentos e redes de reservas extremamente conectados.

A MO é um construto cognitivo que permite o sujeito guardar um seguimento de números que vão de 5 a 9 algarismos, o necessário para se reter uma informação, por exemplo, o número de telefone até ser realizada a discagem, e logo após executada a ação, em seguida esquece-se a sequência dos dígitos; fazer cálculos mentalmente; reorganizar elementos através do pensamento, como elaborar uma listagem de atividades a serem executadas. Esses são apenas alguns exemplos de ações da MO (JUNIOR; MELO, 2011; DIAMOND, 2013).

Flexibilidade Cognitiva

A flexibilidade cognitiva é uma função mental que abrange aspectos cognitivos e comportamentais, sendo extensamente difundida como a habilidade neurocognitiva que oscila sobre refletir entre situações diferentes que conduzem à vigilância comportamental (UDDIN, 2021), a tomadas de decisões, a maneiras como lidar com confrontos e desafios (OSORIO, 2022).

A flexibilidade cognitiva é fluida o necessário para a adaptação a novas situações, predileções ou escolhas (DIAMOND, 2013). Isso implica na capacidade de alterar respostas frente às demandas que se sucedem. É ser criativo (PAULA; PAIVA; COSTA, 2015), é ter decisões e soluções acertadas no dia a dia.

A flexibilidade cognitiva está intimamente relacionada com o desempenho das tarefas no cotidiano, especificamente as que demandam objetividade e julgamento instantâneo, ou seja, está associada a modificações ao longo de atividades ou condutas (OSORIO, 2022).

Estas informações caracterizam que o indivíduo com diminuição do desempenho nesse construto cognitivo tende a ser menos flexível diante de novas demandas. Ressalta-se que a flexibilidade cognitiva também é nomeada por “mudança de conjunto de atenção ou troca de conjunto de tarefas” (SÁNCHEZ-CUBILLO et al., 2009).

2.3 Avaliação Neuropsicológica e Esquizofrenia

A ANP é um exame do funcionamento cognitivo, amparado em estudos sobre investigações do funcionamento cerebral, que dispõe de parâmetros prenunciadores de doenças neurológicas e neuropsiquiátricas (HARVEY, 2012; CONWAY GREIG et al., 2004), além do mais, contribui para um tratamento direcionado com o objetivo de melhorar o desempenho do paciente.

A avaliação ocorre por meio de métodos que avaliam os domínios cognitivos, e tem o propósito de examinar prejuízos causados por indução de perdas intelectuais, patologias cerebrais e/ou doenças psíquicas graves (HARVEY, 2012). Esse tipo de investigação, avaliação neuropsicológica, se dá por um processo complexo e abrangente, o qual avalia a atividade funcional do paciente por meio das suas funções cognitivas (FONSECA; ZIMMERMANN; KOCHHANN, 2015).

Esse tipo de avaliação ocorre através de “entrevistas, observações, provas de rastreio e testes psicométricos” (RAMOS; HAMDAN, 2016), meios esses de comprovar o desempenho cognitivo para que seja possível a constatação e descrição de *deficits* cognitivos e até alterações comportamentais (RAMOS; HAMDAN, 2016).

Sobre a ANP do funcionamento neurocognitivo de pacientes com esquizofrenia, sabe-se que esse tipo de investigação é profundamente relevante para expandir o entendimento a respeito das limitações cognitivas e comportamentais do paciente, o que incide nos seus resultados funcionais. Outrossim, o *deficit* cognitivo tem relação com as características dessa doença. Então, através dessa avaliação é possível mensurar quais construtos cognitivos encontram-se (gravemente) comprometidos, e quais domínios podem estar (parcialmente) preservados (REICHENBERG, 2010).

2.4 Diferenças dos Sexos na Esquizofrenia

A psiquiatria classifica a esquizofrenia como um dos transtornos mais graves que acomete o indivíduo em vários domínios, como no âmbito pessoal, social, cognitivo, comportamental e ocupacional. Contudo, pesquisas apontam que a doença pode apresentar resultados diferentes, variando conforme o sexo do sujeito (SALOKANGAS, et al., 2001; MONTEIRO; LOUZÃ, 2007), prevalecendo maior comprometimento no gênero masculino em comparação às mulheres (EKLUND; HANSSON; BEJERHOLM, 2001; SALOKANGAS et al., 2001; WALKUP; GALLAGHER, 1999; RODERWANNER; PRIEBE, 1998; CARDOSO et al., 2005;

Estudos consistentes demonstram que os homens apresentam o início do transtorno da esquizofrenia com menos idade que as mulheres, e eles também têm mais dificuldades em se adaptar socialmente (LI et al., 2016; ABEL; DRAKE; GOLDSTEIN, 2010; CHOI et al., 2009; ZHANG, 2012). Geralmente, essa doença no sexo masculino tem início por volta dos 18 aos 25 anos e no gênero feminino em média dos 25 aos 35 anos (HAFNER et al., 1998; GIORDANO et al., 2021).

Dados mostram que no período da adolescência a prevalência é de homem/mulher 2 para 1. Porém, a situação muda quando as mulheres atingem os 50 anos, em alguns casos a doença tem seu início logo após os 45 anos, em uma estimativa de 3% a 10% para o sexo feminino (GOLDSTEIN, 1995).

Quando se trata do histórico natural desse transtorno mental, pesquisas de acompanhamento apontam que o sexo é um considerável fator prenunciador no

desenvolvimento e avanço da esquizofrenia, sem levar em consideração qual o critério para o desfecho clínico, como: tempo de internação hospitalar, quantificação de recaídas, alívio dos sintomas, ajuste social e propensão ao suicídio. Consequente a essas informações observou-se desempenho superior em mulheres (CHAVES, 1994).

Diante destes dados, justifica-se o melhor desempenho em mulheres por disporem do fator protetor pelo estrógeno, e que durante a gestação o desenvolvimento cerebral apresenta diferenças entre os sexos, haja vista que os homens, segundo estudos, manifestam um desenvolvimento cerebral intra-uterino de velocidade mais lenta em comparação ao sexo feminino, e isso pode estar relacionado à atividade da testosterona no período de formação cerebral (MCEWEN, 1991).

2.5 Relação Neutrófilos-Linfócitos (NLR)

Há muitos anos pesquisadores investigam biomarcadores moleculares com o objetivo de que auxiliem no diagnóstico dos transtornos mentais, por exemplo, a esquizofrenia. Espera-se que com a identificação de biomarcadores para doenças psiquiátricas ajude na terapêutica do acompanhamento bem como na monitoração dos pacientes, o que também contribuirá para um diagnóstico e tratamento mais assertivo (BAHN et al., 2013).

Sob influência do que consta na literatura sobre biomarcadores, nesta pesquisa investigou-se a relação neutrófilos-lymfócitos (NLR) que pode ser obtida através de um exame de sangue, de um hemograma completo, o qual é de baixo custo. Essa NLR expressa a homeostase entre inflamação sistêmica e imunidade, e está emergindo como um promissor marcador biológico em diversas doenças (SONG et al., 2021). Consta na literatura que a inflamação e a imunidade atuam de forma crítica em várias doenças crônicas (FURMAN et al., 2019; HANSSON, 2005).

O cálculo da NLR é computado através de uma contagem simples de neutrófilos e linfócitos mensurados no sangue periférico, após essas contagens divide-se o número absoluto de neutrófilos pelo número absoluto de linfócitos, o que corresponde a um biomarcador referente à resposta inflamatória sistêmica (ZHOU et al., 2020; FARIA et al., 2016; CELIKBILEK; ISMAILOGULLARI; ZARARSIZ, 2014; LIU et al., 2020).

Esse biomarcador equivale a dois fatores do sistema imunológico, sendo, a inflamação aguda e crônica (contagem de neutrófilos) e imunidade adaptativa (contagem de linfócitos). Devido aos bons resultados dos cálculos desses dois fatores em

vários estudos, a NLR tem sido amplamente estudada e vem apresentando relação com o resultado e desenvolvimento de várias condições médicas (ZHOU et al., 2020; FARIA et al., 2016; CELIKBILEK; ISMAILOGULLARI; ZARARSIZ, 2014; LIU et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar a relação entre desempenho cognitivo, razão neutrófilo-linfócito (NLR) como marcador de inflamação sistêmica e dose diária de fármacos antipsicóticos em homens e mulheres portadores de esquizofrenia.

3.2 Objetivos Específicos

I - Correlacionar os dados das avaliações neuropsicológicas com a dose diária de antipsicóticos calculada através do equivalente de clorpromazina (CPZ) e a influência do sexo;

II – Correlacionar os dados das avaliações neuropsicológicas com o marcador de inflamação sistêmica NLR;

III - Avaliar a influência do sexo nas funções neuropsicológicas e sua relação com a dose diária de antipsicóticos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Esta pesquisa é uma análise transversal de um estudo clínico anterior sobre esquizofrenia. A metodologia do protocolo clínico encontra-se detalhada em NCT03788759 (ClinicalTrials.gov) e os dados do estudo estão descritos em De Lima et al. (2023). 35 pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia foram divididos em dois grupos, masculino e feminino, e todos os participantes foram avaliados individualmente, sendo comparados os escores dos sintomas cognitivos dos dois grupos (homens e mulheres).

Neste estudo foi incluída a análise de um indicador que de início não havia sido alvo para investigação, a NLR prevista como uma ligação simples entre a quantificação de neutrófilos e linfócitos mensurados no sangue periférico. Durante as análises despertou-se a curiosidade de especular sobre esse marcador do equilíbrio do sistema imunológico conjuntamente com as habilidades neurocognitivas de indivíduos com esquizofrenia, considerando o tratamento medicamentoso com antipsicóticos em uma equivalência de clorpromazina.

4.2 Local e Período de Realização da Coleta de Dados

As ANPs ocorreram nas salas de atendimentos do ambulatório de Psiquiatria do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC). O hospital está situado na Cidade de Fortaleza – CE, sendo um ambiente que além de oferecer atendimentos médicos e assistenciais aos cidadãos, contribui para o desenvolvimento de aprendizagens e pesquisas que abrangem alunos da graduação, residentes, pós-graduação (mestrado e doutorado) e pesquisadores.

Os dados foram coletados no período de setembro de 2019 a maio de 2021. Além da ANP os participantes foram submetidos a um hemograma completo. Ressalta-se que todos os pacientes estavam em uso de antipsicóticos por pelo menos um ano antecedente ao início da pesquisa.

4.3 População e Amostra

A população do estudo foi constituída por pacientes selecionados no Serviço de Psiquiatria do HUWC, os quais correspondiam aos critérios estabelecidos para inclusão na pesquisa. Mediante isso, a amostra citada foi composta por 48 pacientes, com idades entre 18 e 60 anos, os quais com o diagnóstico de esquizofrenia segundo orientações do DSM-5 (2014) e CID-10 referentes os sintomas da doença.

35 sujeitos concluíram o estudo, 13 desistiram da pesquisa.

Foram excluídos do estudo os pacientes com:

- ✓ Histórico de epilepsia anterior ao diagnóstico de esquizofrenia;
- ✓ História de tumor cerebral;
- ✓ Existência de doença hepática, renal e (ou) cardíaca;
- ✓ Psicose alcoólica ou tóxica;
- ✓ Histórico de dependência/abusos de substâncias psicoativas;
- ✓ Presença de gravidez e/ou lactação;
- ✓ Outros diagnósticos psiquiátricos;
- ✓ Uso de ácido valpróico.

4.4 Procedimentos e Instrumentos

4.4.1 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)

Antecedendo as análises neurocognitivas foi aplicada a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) em todos os participantes do estudo. Essa escala foi desenvolvida com o objetivo de avaliar pessoas portadoras de doenças neuropsiquiátricas (HOFMANN et al., 2022), o que permite a análise e a medida da gravidade do transtorno mental da esquizofrenia (ZANELLO et al., 2013).

4.4.2 Avaliações Neuropsicológicas

As testagens neurocognitivas foram realizadas de forma psicométrica, mediante testes neuropsicológicos, os quais para Haase e Júlio-Costa (2017) são instrumentos excelentes e necessários para a investigação e diagnóstico neuropsicológico. Reforçando esse julgamento, Seabra, Dias e Macedo (2012) confirmam a relevância dos

instrumentos neuropsicológicos quando endossam que as ANPs, por meio desses materiais, têm sido amplamente realizadas em todo o mundo expandindo a inovação de ferramentas seguras e amparadas nos princípios da psicometria.

Nesta pesquisa fez-se uso de testes normatizados e convencionais para as ANPs, os quais possibilitaram o entendimento dos construtos cognitivos através de uma análise individual, breve e ampla das funções cognitivas da amostra investigada dividida em dois grupos referentes aos sexos, masculino e feminino, compostos por pacientes portadores de esquizofrenia.

4.4.3 Descrições dos Instrumentos Utilizados nas Avaliações Neuropsicológicas.

4.4.3.1 Para a Avaliação da Memória Declarativa Episódica: Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey – RAVLT.

Esse instrumento é um teste neuropsicológico amplamente utilizado na clínica e reconhecido em pesquisas com alcance mundial, tendo por objetivo avaliar a aprendizagem e conjuntamente a memória verbal declarativa episódico-semântica (MALLOY-DINIZ et al., 2007; SALLES, 2018, p. 13). Apesar de ser um teste de aplicação rápida e simples, afere a capacidade de memória de curto prazo, aprendizagem, retenção, interferência proativa e retroativa, como também memória de reconhecimento (MALLOY-DINIZ et al., 2007).

O teste é composto por uma listagem de 15 palavras (lista A), as quais são lidas para o participante com o tempo de um segundo de uma palavra a outra em uma sequência de A1 a A5. Após cada apresentação dos substantivos o indivíduo evoca espontaneamente a lista proferida, independente da ordem declarada (COTTA et al., 2012; PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018). Seguidamente é lida uma segunda lista de interferência (lista B) que também dispõe de 15 palavras (B1), na qual o avaliando espontaneamente evoca após serem enunciadas. Posteriormente a essa segunda lista é solicitado ao partícipe que evoque as palavras da listagem A sem a apresentação das mesmas novamente (A6) (COTTA et al., 2012; PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018). Transcorridos 20 minutos, os quais são ocupados com outras avaliações cognitivas sem demanda verbal, solicita-se ao avaliando que novamente evoque os substantivos da lista A (A7) sem serem emitidos outra vez. Em seguida é realizado o teste da memória de reconhecimento, no qual são lidas 50 palavras, cujas fazem parte de uma listagem

composta por ambas às listas A e B, e mais 20 palavras distratoras com substantivos semânticos e fonológicos equivalentes as duas listas já mencionadas. Posteriormente, a cada termo lido, o sujeito reconhecerá respondendo com sim ou não se ele pertence, ou não, a lista A (COTTA et al., 2012; PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018).

4.4.3.2 Para as Análises da Atenção Seletiva, Velocidade de Processamento, Memória Semântica, e Funções Executivas nas Habilidades (Controle Inibitório, Memória Operacional Auditiva e Visuoespacial, e Flexibilidade Cognitiva). Seguem os instrumentos:

4.4.3.2.1 Trail Making Test (TMT) - Partes A e B

Esse instrumento Trail Making Test (TMT) também conhecido por Teste de Trilhas é extensamente utilizado na prática clínica e em pesquisas neuropsicológicas em contexto mundial, e tem o objetivo de medir vários construtos cognitivos como: atenção sustentada, atenção alternada, flexibilidade cognitiva, rastreamento visual e velocidade de processamento, além de agilidade motora (BOWIE; HARVEY, 2006; TOUMBAUGH, 2004; FERNÁNDEZ; MARCOPULOS, 2008; CHRISTIDI, 2015; SALVADOR et al., 2017, p. 175; CAMPANHOLO, 2018, p. 94). Essa é uma atividade breve, dividida em duas partes A e B. O material é composto por lápis, folhas brancas A4 e cronômetro (PAPANDONATOS et al., 2015; SALVADOR et al., 2017, p. 176).

Antes de realizar a tarefa o sujeito recebe um treinamento a respeito das duas partes do teste. Ademais, orienta-se o indivíduo em ambos os seguimentos do instrumento, executar o teste sem remover o lápis do papel e o mais ágil possível (SALVADOR et al., 2017, p. 176; CAMPANHOLO, 2018, p. 95). Na primeira fase do TMT, a parte A, o indivíduo deve ligar em ordem crescente círculos numerados de 1 a 25 que são distribuídos aleatoriamente. No TMT parte B, segunda etapa do teste, o avaliando liga os numerais de 1 a 13 alternando com as letras de A ao L, por exemplo, 1A, 2B, 3C, 4D etc., cujos também são dispostos em círculos e de forma aleatória. Ressalta-se que essa segunda fase também deve ser executada sem tirar o lápis do papel e interligar os círculos na ordem crescente dos numerais e na sequência do alfabeto (CAMPANHOLO et al., 2014; SALVADOR et al., 2017, p. 176; CAMPANHOLO, 2018, p. 94-95).

Informa-se que as duas partes do TMT são realizadas em momentos distintos e o tempo é registrado em segundos.

4.4.3.2.2 Cubos de Corsi Ordem Direta e Ordem Inversa

O teste dos Cubos de Corsi é vastamente inserido em pesquisas internacionais no campo da neuropsicologia, igualmente na clínica (BERCH; KRIKORIAN; HUHA, 1998) com o propósito de investigar a velocidade de processamento e MO visuoespacial, cuja é imprescindível para o convívio no dia a dia (PAULA et al., 2010; ANTUNES; JÚLIO-COSTA; HAASE, 2017, p. 137; ARCE; MCMULLEN, 2021). Essa atividade é análoga ao Subteste Dígitos (BERCH; KRIKORIAN; HUHA, 1998) por conterem a ordem direta e inversa com a perspectiva de avaliarem a MO, sendo a tarefa dos Cubos de Corsi com a finalidade não-verbal (BERCH; KRIKORIAN; HUHA, 1998), ou seja, visuoespacial e o Subteste Dígitos com o desígnio de avaliar a MO auditiva.

O material dos Cubos de Corsi é formado por uma placa quadrada e nove blocos de madeira (PAULA et al., 2010). Nesse instrumento os cubos são iguais e numerados. Evidencia-se que somente o avaliador tem a visibilidade dos numerais. Os blocos são distribuídos aleatoriamente e o examinador é o primeiro a tocá-los seguindo uma sequência (PAULA et al., 2010; COSTA et al., 2011).

Como supramencionado, o teste é estruturado na ordem direta e inversa, posto que, as ordens são executadas separadamente (ANTUNES; JÚLIO-COSTA; HAASE, 2017). A tarefa é iniciada com o seguimento de dois blocos, podendo a sequência máxima totalizar os nove cubos (COSTA et al., 2011). A ordem direta é a primeira etapa a ser executada, quando após a instrução do examinador o partícipe deverá tocar os mesmos blocos da sequência indicada. No tocante à segunda fase da atividade, ordem inversa, o sujeito terá que tocar os cubos na sequência contrária a que o examinador expôs (KESSELS et al., 2000).

Salienta-se que em cada fase da tarefa o teste é encerrado quando o participante erra o mesmo acúmulo de blocos apontados com a mesma quantidade de dígitos, ou seja, cada sequência tem dois blocos com a mesma quantidade de algarismos.

4.4.3.2.3 Subteste Dígitos Ordem Direta e Ordem Inversa

Essa atividade é parte integrante do conjunto dos subtestes da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – WAIS-III. Tarefa essa que permite avaliar a velocidade de processamento e MO auditiva, o que favorece analisar a habilidade do sujeito de recorrência e aptidão de memorização instantânea (WECHSLER, 1896, p. 124).

O subteste Dígitos é projetado em duas ordens: direta e inversa, que são executadas isoladamente, ou seja, uma independe da outra. Para cada etapa do teste existem duas chances para cada sequência com a mesma quantidade de algarismos, todavia, com numerais distintos. Em ambas as fases, o examinador com voz audível lê para o participante as séries das sequências numéricas. Para a ordem direta o sujeito reproduzirá a referida sequência falada pelo avaliador. Referente à ordem inversa, o colaborador deverá falar a sequência dos algarismos proferidos, porém na ordem contrária ao expressado pelo examinador. Destaca-se que o Subteste Dígitos é interrompido na ocorrência de dois erros consecutivos na série que tiver mesmo limite de números (WECHSLER, 1896, p. 124).

4.4.3.2.4 Teste Stroop Victória - Versão Adaptada

Em meados de 1935, John Ridley Stroop desenvolveu o Teste de Stroop. Com a passagem dos anos criou-se diversas versões (DUNCAN, 2006; CHARCHAT-FICHMAN; OLIVEIRA, 2009; KLEIN et al., 2010) e dentre as opções disponíveis foi decidido pela Versão Victória, a qual foi adaptada da versão original, e conforme Campanholo et al. (2014) essa interpretação é julgada a mais favorável para investigações de alguns construtos cognitivos, os quais são: atenção seletiva, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (CHARCHAT-FICHMAN; OLIVEIRA, 2009).

Ressalta-se que esse instrumento é uma atividade neurocognitiva sensível a disfunções nos lobos frontais, inclusive, a perturbações neuropsiquiátricas (CHARCHAT-FICHMAN; OLIVEIRA, 2009; KLEIN et al., 2010). Portanto, de acordo com essas referências, confirmou-se a escolha da versão adaptada do instrumento, ou seja, pelo Teste de Stroop Victória como a melhor alternativa para a coleta dos dados.

O teste é constituído por três cartões que são aplicados em momentos diferentes e cada cartão contém 24 unidades de cada item, disponibilizados aleatoriamente. O

primeiro material apresentado ao indivíduo é o cartão cor. Nessa fase da tarefa o sujeito profere os nomes das cores, haja vista que são retratadas em retângulos nas cores verde, rosa, azul e marrom (SILVA et al., 2017, p. 163-166; CAMPANHOLO, 2018, p. 90-92).

No que concerne aos cartões 2 e 3, são compostos por substantivos que não serão nomeados, mas o sujeito deverá exprimir qual cor cada palavra foi impressa. O segundo cartão é elaborado por substantivos neutros, os quais são: cada, hoje, nunca e tudo, impressos nas cores mencionadas. Concernente ao terceiro cartão, última etapa do teste, as palavras estampadas são as cores correspondentes aos retângulos do cartão 1, mas a impressão é adversa a pronúncia da cor (ex.: a palavra verde é impressa em rosa) (SILVA et al., 2017, p. 163-166; CAMPANHOLO, 2018, p. 90-92).

Destaca-se que após as instruções em cada etapa do instrumento o colaborador deverá realizar a atividade o mais rápido possível, cumprido o que foi solicitado para cada cartão. O tempo de execução é assinalado em segundos (SILVA et al., 2017, p. 163-166; CAMPANHOLO, 2018, p. 90-92).

4.4.3.2.5 Teste de Fluência Verbal Semântica (FVS) - Categoria Animais

4.4.3.2.6 Teste de Fluência Verbal Fonológica (FVF) - Letras F-A-S

As atividades de fluência da linguagem por meio da fala são caracterizadas pela espontaneidade, naturalidade, e conjuntamente com a possibilidade de serem computadas através da quantidade de vocábulos proferidos em circunstâncias privativas de investigações em um período restrito (CHARCHAT-FICHMAN; OLIVEIRA; SILVA, 2011). Isto é, a fluência verbal é associada à aptidão exata da linguagem na elaboração espontânea da fala (HAZIN et al., 2016; BERTOLA, 2020, p. 17). Hazin et al. (2016), além do mais, reforçam que os testes de fluência são extensivamente aproveitados para investigações nos domínios da semântica e da fonologia.

Diante destas justificativas, foi incluído nesta pesquisa os Testes de Fluência Verbal nas classificações semântica (na categoria animais) e fonológica (letras F-A-S) com o propósito de apurar dados para análises da velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e memória semântica.

Para o Teste de FVS, no tempo de 1 minuto, o sujeito deverá enunciar o máximo, e o mais ágil, possível palavras de um grupo específico (por exemplo: frutas, roupas, animais) atentando para não as repetir (BALDO et al., 2006; RODRIGUEZ-

ARANDA; MARTINUSSEN, 2006; ESTEVES et al., 2015; CAMPANHOLO, 2018, p. 110). Destaca-se que neste estudo, incluiu-se a categoria animais.

Referente ao Teste de FVF – Letras F-A-S o indivíduo também receberá o tempo de 1 minuto para que repentinamente evoque o maior número de palavras que cumpram as regras em relação às letras da tarefa. (BALDO et al., 2006; RODRIGUEZ-ARANDA; MARTINUSSEN, 2006; MOURA et al., 2017, p. 60). Esclarece-se que o tempo de 1 minuto é por letra, ou seja, a atividade totaliza um tempo final de 3 minutos após a nomeação das palavras referentes às respectivas letras da tarefa FVF Letras F-A-S. Durante a execução do teste o avaliando deverá obedecer alguns critérios de inibição, como: evitar enunciar substantivos próprios, não proferir palavras parecidas, por exemplo: fazer, fazendo, farei, fiz, feito (BALDO et al., 2006; MACHADO et al., 2009; MOURA et al., 2017, p. 60).

Evidencia-se que cada fase desse instrumento é realizada em momentos diferentes e os escores são obtidos através da adição de todas as palavras produzidas conforme as regras do teste (ESTEVES et al., 2015).

A seguir, no Quadro 1, foi incluído um compêndio dos instrumentos utilizados, as funções cognitivas investigadas, e as áreas cerebrais relacionadas.

Quadro 1 - Instrumentos de testes utilizados, funções cognitivas investigadas, e áreas cerebrais relacionadas.

<u>TESTES</u>	<u>FUNÇÕES COGNITIVAS</u>	<u>ÁREAS CEREBRAIS RELACIONADAS</u>
RAVLT	Memória verbal declarativa episódico-semântica	Regiões temporais mesiais, sobretudo a formação hipocampal, o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex parietal e o córtex temporal lateral (PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018).
TMT - Parte A	Velocidade de processamento	Região Neural não esclarecida.

TMT - Parte B	<p>Função executiva (flexibilidade cognitiva)</p> <p>Velocidade de processamento</p>	<p>Regiões pré-frontais e suas principais conexões ou circuitos com outras áreas cerebrais (região dorsolateral do núcleo caudado, do globo pálido, substância negra, núcleo subtalâmico etc.) (MIOTTO, 2012).</p> <p>Região Neural não esclarecida.</p>
CORSI	<p>Função executiva (MO visuoespacial)</p> <p>Velocidade de processamento</p>	<p>Regiões pré-frontais e suas principais conexões ou circuitos com outras áreas cerebrais (região dorsolateral do núcleo caudado, do globo pálido, substância negra, núcleo subtalâmico etc.) (MIOTTO, 2012).</p> <p>Região Neural não esclarecida.</p>
DÍGITOS	<p>Função executiva (MO auditiva)</p> <p>Velocidade de processamento</p>	<p>Regiões pré-frontais e suas principais conexões ou circuitos com outras áreas cerebrais (região dorsolateral do núcleo caudado, do globo pálido, substância negra, núcleo subtalâmico etc.) (MIOTTO, 2012).</p> <p>Região Neural não esclarecida.</p>
STROOP	<p>Funções executivas (controle inibitório e flexibilidade cognitiva)</p>	<p>Regiões pré-frontais e suas principais conexões ou circuitos com outras áreas cerebrais (região</p>

STROOP	Funções executivas (controle inibitório e flexibilidade cognitiva) Atenção seletiva	dorsolateral do núcleo caudado, do globo pálido, substância negra, núcleo subtalâmico etc.) (MIOTTO, 2012). Frontal, parietal posterior e subcortical frontal (CARIM; FICHMAN, 2017).
FVS – Animais	Memória semântica Velocidade de processamento	Córtex pré-frontal medial e pólo temporal (PAULA; MALLOY-DINIZ, 2018). Região Neural não esclarecida.
FVF – Letras F-A-S	Funções executivas (controle inibitório, e flexibilidade cognitiva) Velocidade de processamento	Regiões pré-frontais e suas principais conexões ou circuitos com outras áreas cerebrais (região dorsolateral do núcleo caudado, do globo pálido, substância negra, núcleo subtalâmico etc.) (MIOTTO, 2012). Região Neural não esclarecida.

Fonte: Próprio autor.

4.5 Análise Estatística

Para as análises estatísticas dos dados foram utilizados os softwares: Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20. Foi calculada a dosagem antipsicótica em uma equivalência à clorpromazina através de uma tabela de conversão (LEUCHT et al., 2016), juntamente a relação neutrófilo-linfócito por meio de um hemograma completo. Observou-se a relação desses indicadores com a performance

neurocognitiva da amostra com base nos dados coletados através da aplicação dos instrumentos neuropsicológicos supracitados nesse campo metodológico.

Após a verificação da regularidade dos grupos essenciais com o teste de Shapiro-Wilk, respaldaram-se as correlações aplicando o coeficiente de correlação de Pearson. A comparação dos grupos foi realizada com o teste *t* de Welch, pois houve oscilações diferentes entre os grupos em virtude de discrepâncias, o que infringe uma das estimativas do teste *t* de Student. Utilizamos o corte do valor de P com significância de 0,05 (bicaudal).

4.6 Aspectos Éticos

Este estudo seguiu orientações éticas existentes na Declaração de Helsinki e suas pertinentes emendas. A autorização foi concedida pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – UFC (CEP / UFC / PROPESQ) sob protocolo (92598718.1.0000.5054). Ademais, registrado em ClinicalTrials.gov (NCT03788759).

O estudo foi explicado e esclarecido detalhadamente aos participantes e aos seus familiares, assegurando-os de que a autonomia seria garantida e respeitada em caso de desistência durante o processo da pesquisa. Todos os partícipes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), sendo-lhes assegurada a confidencialidade e privacidade do sigilo, e segurança sobre a não utilização das informações coletadas em detrimento das pessoas envolvidas no estudo, além do mais, foram seguidas observações em conformidade da Resolução 466 / 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2012).

5 RESULTADOS

Inicialmente foram recrutados 48 pacientes, todos com o diagnóstico de esquizofrenia. Dos selecionados, 13 participantes desistiram desta investigação, o que foi motivo para excluí-los das análises deste estudo.

Trinta e cinco voluntários concluíram o estudo. Os participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos, feminino (doze mulheres) e masculino (vinte e três homens). Ressalta-se que da amostra selecionada, apenas uma voluntária não participou da investigação neuropsicológica, resultando em 34 pacientes analisados neurocognitivamente.

Seguem na tabela 1 os dados demográficos e antropométricos basais (sexo, idade, escolaridade, anos de doença psiquiátrica, e o número de internações psiquiátricas anteriores, e índice de massa corporal). De acordo com o evidenciado na publicação anterior sobre o estudo, não houve diferenças relevantes entre os sexos referentes aos dados populacionais e clínicos (DE LIMA et al., 2023).

Tabela 1 - Comparação de grupos entre os sexos quanto aos dados demográficos e clínicos, usando o teste t de Welch bicaudal (Média \pm DP).

Parâmetro	Masculino (n = 22)	Feminino (n = 11)	valor <i>P</i>
Idade	37,48 \pm 7,19	38,33 \pm 9,76	0,79
Dose diária antipsicótica (unidades CPZ)*	211,13 \pm 83,62	218,00 \pm 120,97	0,86
Índice de Massa Corporal (IMC)	29,57 \pm 5,70	27,99 \pm 3,88	0,34
Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)	12,26 \pm 4,97	18,17 \pm 11,18	0,10
Anos de educação	10,74 \pm 3,54	10,00 \pm 3,64	0,57
Duração do transtorno em anos	14,65 \pm 9,03	14,33 \pm 8,00	0,91
Número de internações	1,70 \pm 1,72	1,33 \pm 1,23	0,48

* Estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

* Equivalente à Clorpromazina.

Nos Gráficos 1A, 1B e 1C constam a proporção de neutrófilos para linfócitos em cada sexo e sua relação com a dose antipsicótica e memória operacional em mulheres.

As voluntárias, sexo feminino, exibiram NLR consideravelmente aumentada em relação aos participantes do sexo masculino, conforme demonstrado no Gráfico 1A.

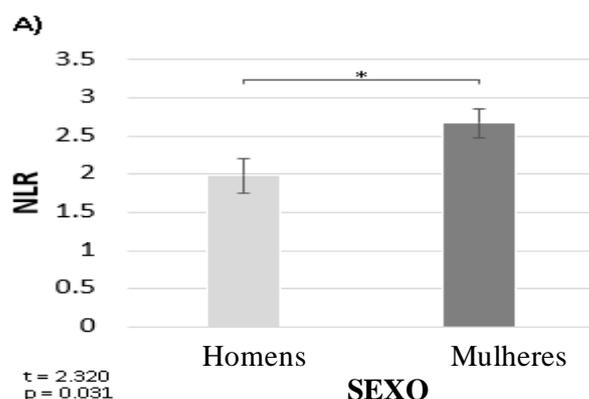


Gráfico 1A - Razão neutrófilo-linfócito (NLR) em cada sexo (as barras de erro indicam SEM o asterisco indica $p < 0,05$).

Para mais, encontrou-se uma correlação confiável no grupo feminino ao que corresponde a uma correlação otimista entre a NLR e a dose antipsicótica em uso diário à equivalência de clorpromazina ($r = 0,724$, Gráfico 1B), apontando uma intensidade na desarmonia entre inflamação e resposta imune à proporção que é elevada a dose antipsicótica.

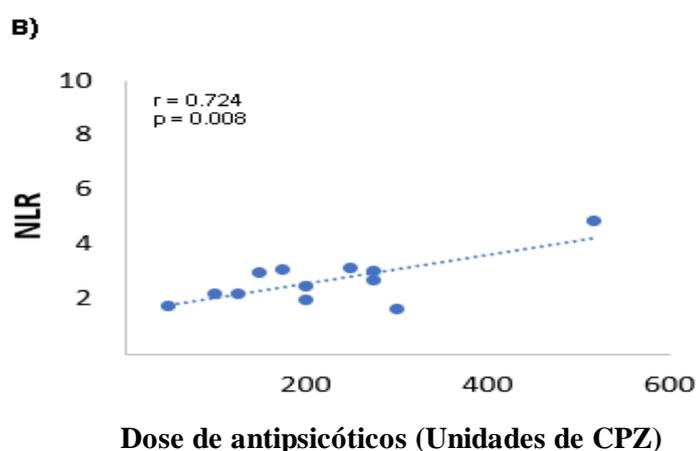


Gráfico 1B - Correlação entre NLR e dose diária de antipsicótico (em unidades CPZ equivalentes à Clorpromazina) em mulheres ($n = 12$).

Ademais, a NLR inversamente foi associada ao desempenho da ordem direta do Subteste Dígitos (Span Dígitos Direto) somente em mulheres (Gráfico 1C), preconizando que, conforme a inflamação se eleva a MO Verbal (MO Auditiva) declina. No grupo dos homens não se encontrou correlações expressivas nessas variáveis.

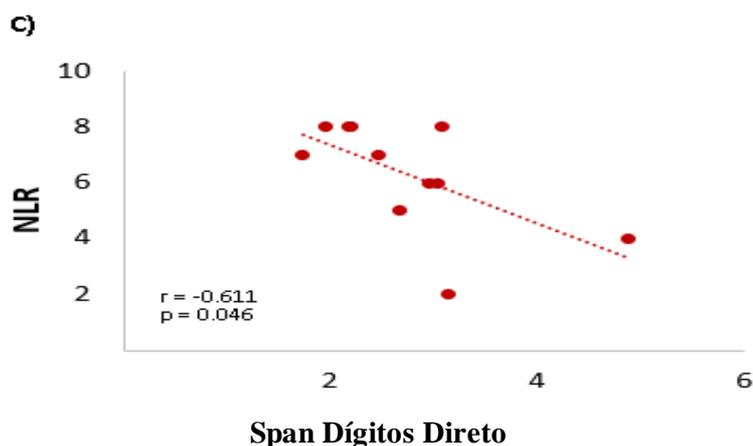


Gráfico 1C - Relação entre a tarefa Span Dígito Direto e NLR em mulheres (n = 11).

Na dose diária de antipsicótico (em unidades CPZ) no grupo feminino houve correlações relevantes e evidências de diversas funções cognitivas (Tabela 2, Gráfico 2). No Subteste Dígitos e o Teste de FVS - Categoria Animais detectou-se ligações inversas entre o desempenho nesses instrumentos e a dose diária de antipsicótico, o que aponta para uma piora da MO e da Memória Semântica, de acordo com o aumento da dose antipsicótica.

Além disso, houve uma relação direta entre a dose antipsicótica e o tempo de resposta do TMT - Parte B, e o Teste Stroop Victória em uma relação entre a quantidade de antipsicótico e o tempo de execução do TMT - Parte B, e o tempo integral e o total dos erros no Teste Stroop Victória, com isso, foi possível constatar que na proporção que a dose do antipsicótico é aumentada, o resultado nesses instrumentos leva mais tempo para ser alcançado, e no que concerne ao Teste Stroop Victória, existe maior número de erros. Em outros termos, ao passo que se aumenta a dosagem antipsicótica os produtos dos testes decaem.

Tabela 2 - Correlação entre testes neuropsicológicos e dose de antipsicótico (unidades CPZ) no sexo feminino.

Nome de teste	Tarefa medida	Pacientes	Correlação de Pearson	valor <i>P</i>
Tarefa de Span de Dígitos	Sequência correta	11	-0,633	0,037*
Teste de Blocos de Corsi	Sequência correta	11	-0,431	0,185
Teste de Fluência Fonológica F-A-S	Palavras em um minuto	11	-0,344	0,300
Teste de Fluência Verbal Animais	Animais em um minuto	11	-0,678	0,022*
TMT Parte A	Tempo em segundos	10	0,411	0,238
	Erros	10	0,263	0,462
TMT Parte B	Tempo em segundos	10	0,733	0,016*
	Erros	10	0,392	0,263
Retângulos Stroop	Tempo em segundos	11	0,526	0,097
	Erros	11	0,106	0,757
Palavras Stroop	Tempo em segundos	11	0,571	0,067
	Erros	11	0,478	0,137
Cores Stroop	Tempo em segundos	11	0,611	0,046*
	Erros	11	0,614	0,045*
Rey 1-5	Correção	11	0,015	0,964
Rey 6	Correção	11	-0,283	0,399
Rey 7	Correção	11	-0,151	0,658

* Estatisticamente significativo ($p < 0,05$)

Importante salientar que uma paciente foi excluída das análises do TMT – Partes A e B porque não conseguiu realizar a tarefa e ultrapassou o tempo máximo de trezentos segundos.

No Gráfico 2 segue a correlação entre Testes Neuropsicológicos e Dose de Antipsicótico em Mulheres.

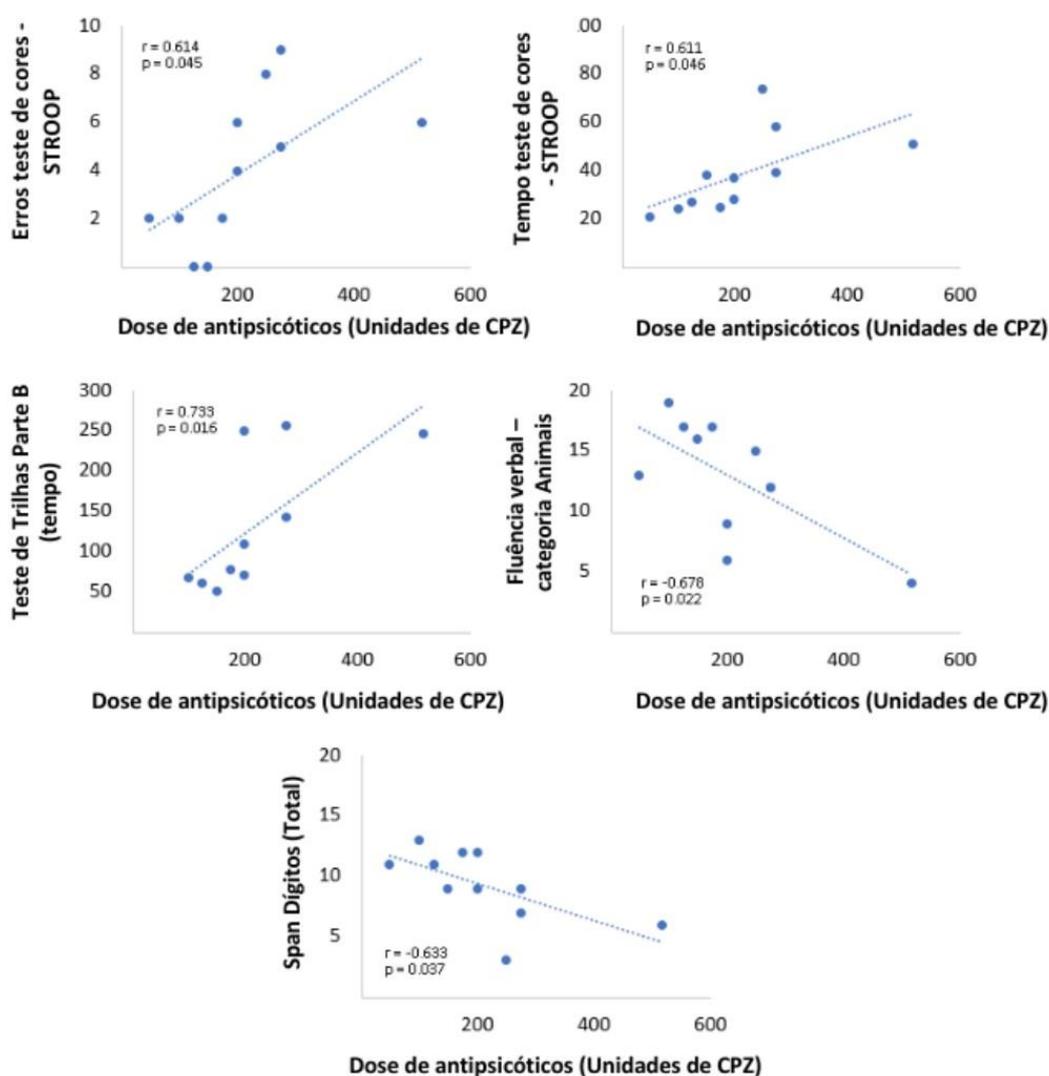


Gráfico 2 - Correlação entre testes neuropsicológicos (Span de Dígitos, Teste de Fluência Verbal Semântica - Animais, tempo gasto no Trail Making Test - Parte B, tempo e erros no teste Stroop Cores), e dose antipsicótica em unidades CPZ de mulheres (n = 11).

Entre os demais instrumentos neurocognitivos, RAVLT, Cubos de Corsi, Teste de FVF – Letras F-A-S e outras aferições e multiplicidades do TMT – Partes A e B, e Teste Stroop Victória não foram encontradas correlações expressivas entre a NLR e a prescrição antipsicótica em relação ao desempenho neuropsicológico no grupo feminino (Tabela 3). Outrossim, não houve correlação entre as respostas cognitivas do sexo masculino e a dosagem antipsicótica.

Tabela 3 - Comparação de grupos entre os sexos em testes neuropsicológicos, utilizando o teste t de Welch bicaudal (Média \pm DP).

Nome do teste	Tarefa medida	Masculino (n = 22)	Feminino (n = 11)	valor <i>P</i>
Tarefa de Span de Dígitos	Sequência correta	10,36 \pm 3,74	9,27 \pm 3,00	0,37
Teste de Blocos de Corsi	Sequência correta	11,18 \pm 3,23	9,82 \pm 3,40	0,28
Teste de Fluência Fonológica F-A-S	Palavras em um minuto	16,00 \pm 12,67	17,45 \pm 12,82	0,76
Teste de Fluência Verbal Animais	Animais em um minuto	13,82 \pm 3,98	12,73 \pm 4,78	0,52
TMT Parte A	Tempo em segundos	56,91 \pm 27,12	47,50 \pm 25,89	0,36
	Erros	1,55 \pm 2,20	2,30 \pm 3,37	0,53
TMT Parte B	Tempo em segundos	127,59 \pm 66,05	133,00 \pm 85,36	0,86
	Erros	7,82 \pm 7,06	6,60 \pm 6,62	0,64
Retângulos Stroop	Tempo em segundos	30,59 \pm 21,98	24,36 \pm 12,90	0,31
	Erros	1,23 \pm 3,07	0,27 \pm 0,90	0,19
Palavras Stroop	Tempo em segundos	28,50 \pm 15,11	27,91 \pm 14,54	0,91
	Erros	1,68 \pm 2,97	1,09 \pm 1,64	0,47
Cores Stroop	Tempo em segundos	39,86 \pm 24,32	38,36 \pm 16,55	0,84
	Erros	3,50 \pm 3,56	4,00 \pm 3,07	0,68
Rey 1-5	Correção	30,05 \pm 11,61	26,00 \pm 12,79	0,39
Rey 6	Correção	6,09 \pm 2,94	6,82 \pm 1,89	0,40
Rey 7	Correção	6,27 \pm 2,93	7,00 \pm 2,32	0,45

* Estatisticamente significativo ($p < 0,05$)

Destaca-se que conforme publicação anterior de DE LIMA et al. (2023), os voluntários do estudo foram divididos em dois grupos, ácido alfa lipóico (ALA) e placebo, e não houve distinção considerável na análise estatística das ANPs.

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo transversal foi correlacionar através de parâmetros confiáveis a NLR com sintomas de desempenho cognitivo, e dosagem antipsicótica em equivalência de CPZ em grupos de homens e mulheres com esquizofrenia.

Na avaliação da NLR, entre os grupos, masculino e feminino, detectou-se uma NLR aumentada no grupo das mulheres quando comparado aos homens. Esse marcador biológico inflamatório, também, foi inversamente associado ao construto cognitivo da função executiva MO nas pacientes (sexo feminino). E esse declínio além de ser expresso na MO também atingiu os domínios cognitivos da memória semântica e flexibilidade cognitiva, sendo esse último construto um dos principais componentes das FEs, juntamente com a MO e Controle Inibitório.

A piora cognitiva foi no grupo composto por mulheres, e esse achado está associado a doses mais elevadas de antipsicóticos quando se trata da amostra feminina do ensaio clínico de De Lima et al. (2023), ou seja, esse prejuízo se sobressai entre as mulheres.

Não se constatou correlações significativas que acentuem alguma piora cognitiva no sexo masculino. Além das mulheres apresentarem piora cognitiva, também demonstraram desequilíbrio entre o sistema de defesa e a inflamação. Situações essas advindas em consequência de doses aumentadas de antipsicóticos em mulheres com esquizofrenia.

Em um dos estudos de Seeman (2021), uma revisão da farmacodinâmica dos antipsicóticos nos sexos masculino e feminino, inferiu que geralmente os sintomas psicóticos em mulheres tratadas com doses menores de antipsicóticos, que a dosagem padrão, manifestam-se com respostas mais positivas quando elas são comparadas aos homens. Essa pesquisadora ressalta que as doses padrão por serem elevadas para o gênero feminino levam a reações adversas inapropriadas. A autora destaca que outros precedentes, além do sexo do indivíduo influenciam com mais intensidade na disposição dos resultados das doses antipsicóticas e na difusão de reações desfavoráveis. Tais precedentes são: genética individual e idade cronológica (SEEMAN, 2021).

Há na literatura outros achados que também demonstram que hormônios esteróides produzidos pelas gônadas estão implicados na patogênese da esquizofrenia. Porém, o estrógeno apresenta papel neuroprotetor na esquizofrenia (BRZEZINSKI-

SINAI; BRZEZINSKI, 2020). Além do mais, alguns receptores desse hormônio sexual intermedeiam resultados anti-inflamatórios (ex.: o receptor 1 do estrógeno que é ligado à proteína G) e são inferiores em sujeitos com esquizofrenia (BRAND; BOER; SOMMER, 2021; MACÊDO et al., 2020).

Corroborando com os achados desta pesquisa, esses indicadores preconizam que processos neuroinflamatórios são presumíveis para trazer luz sobre as diferenças entre homens e mulheres no transtorno da esquizofrenia. Também, estes resultados aqui relatados apontam menor memória operacional verbal/auditiva, que foi analisada através do Subteste Dígitos (ordem direta e inversa) e memória semântica mensurada por meio do Teste de FVS - Categoria Animais. Esses piores desempenhos se sobressaíram no sexo feminino.

Pessoas com esquizofrenia além de apresentarem diversos prejuízos neuropsicológicos nos mais variados construtos neurocognitivos, também indicam que a memória semântica se manifesta mais comprometida quando submetida a uma análise entre alogia e estruturação dessa função cognitiva, o que configura o transtorno da esquizofrenia de longo tempo (SUMIYOSHI et al., 2005).

Salienta-se que o instrumento TMT – Parte B avalia o rastreamento visual, agilidade motora e flexibilidade cognitiva (BOWIE; HARVEY, 2006). O Teste de Stroop mensura a capacidade de inibição cognitiva, a qual pode estar associada ao comportamento impulsivo e a MO voltada para o foco seletivo (PERIANEZ et al., 2021). Esses instrumentos neuropsicológicos aferem habilidades significativas que são importantes para um melhor desempenho cognitivo e funcional do sujeito no dia a dia.

Os dados encontrados nesta investigação, de um ensaio clínico, são estáveis e concordam com estudos disponíveis na literatura no que se refere às análises das distinções entre os sexos na esquizofrenia (SEEMAN, 2022).

Sabe-se das mais variadas diferenças entre os gêneros, masculino e feminino, quando o assunto se destina ao entendimento de patologias. Porém, nessa grave doença mental e incapacitante, que é a esquizofrenia, não há clareza suficiente que amparem se essas diferenças estão relacionadas à biologia dos seres humanos masculinos e femininos (SEEMAN, 2019).

Para além, este estudo clínico mostra-se como um preditivo que ajudará na perspectiva de clarificar um caminho, ainda um tanto desconhecido, na busca de consolidar a ideia que há muito é investigada sobre as diferenças da base neurobiológica entre os sexos.

Como a dosagem, equivalente de clorpromazina, de antipsicóticos tem íntima relação com a NLR, diante disso, nesta pesquisa foi possível encontrar dados que expressam consideravelmente que as mulheres da amostra foram mais suscetíveis as repercussões negativas da medicação diária de antipsicóticos quando comparadas ao grupo dos homens.

Os dados aqui descritos são fundamentais para a possibilidade de uma nova conduta no acompanhamento desses pacientes. Haja vista, que a inflamação neural é um caminho de explorações para ampliar estudos que tragam mais clareza sobre esse transtorno mental, e também contribua para a expansão dos tratamentos anti-inflamatórios por meio de medicamentos (PANDURANGI; BUCKLEY, 2020) cada vez mais robustos em suas terapêuticas.

A NLR é ligada com a gravidade do transtorno mental da esquizofrenia e tem redução quando diminuída a dosagem antipsicótica (ZHOU et al., 2020). Mesmo que não haja correlação da NLR no grupo masculino, estes dados preconizam que o sexo feminino emite respostas distintas, já que, todos os voluntários da pesquisa faziam uso de antipsicóticos há pelo menos um ano antes do início da investigação clínica, e estavam estabilizados dos sintomas da esquizofrenia.

Com isso, entende-se que, as respostas específicas dos sexos masculino ou feminino em relação a doses antipsicóticas similares poderiam elucidar esses inesperados resultados (SEEMAN, 2021).

Mediante esses dados compreende-se que as mulheres, geralmente, apresentam um curso desse transtorno mais promissor que os homens, e que durante o período reprodutivo devem receber o tratamento farmacológico com doses mais baixas de antipsicóticos, visto que muitas pacientes recebem sem necessidade elevadas doses de fármacos em virtude de pesquisas existentes sobre dosagens terem sido desenvolvidas especialmente com o gênero masculino (BRAND et al., 2022).

Quando as dosagens de antipsicóticos são muito elevadas para o sujeito em tratamento esses fármacos podem ocasionar processos inflamatórios (PRESTWOOD et al., 2021). Portanto, a ligação positiva entre a NLR e a dose antipsicótica indica aumento das reações adversas em mulheres. Sugere-se, portanto, que o estresse oxidativo de uma dosagem muito alta de antipsicótico pode levar a *deficits* cognitivos.

Enfatiza-se que como limitação deste estudo, não foi questionado sobre o ciclo das mulheres, porém, independente dessa condição, a amostra dessas pacientes foi composta por mulheres em idade fértil, ou seja, estavam sob efeito do estrógeno. Caso,

algumas delas estivessem no período final dos seus ciclos, seria possível presumir que a falta do estrógeno teria impactado nos resultados.

Embora a investigação não tenha sido regulada pela fase do ciclo das mulheres, pela faixa etária delas é possível constatar que o período fértil pode ser um fator protetor em virtude da produção de estrógeno. Todavia, doses altas de antipsicóticos podem piorar os sintomas e funcionamento cognitivo do sexo feminino.

Provavelmente, a dose farmacológica para os homens pode ser considerada o necessário para se manter estável, mas para as mulheres mostrou-se excessiva porque elas têm a proteção do estrógeno por estarem em período reprodutivo.

Sabe-se das limitações deste estudo, e que mesmo com uma amostra modesta de pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia, isso não foi impeditivo para que os resultados sejam robustos e consistentes, pois os grupos tiveram integrantes suficientes para chegar a dados expressivos a respeito da significativa diferença que há entre o sexo masculino e feminino.

Julga-se estes dados preliminares como o início de um fundamento essencial para pesquisas futuras, com o propósito de analisar as diferenças neurobiológicas, entre os sexos, masculino e feminino, correlacionando com dosagens de antipsicóticos, com o desempenho neuropsicológico, e marcadores inflamatórios dessa limitante e grave doença mental que é a esquizofrenia.

7 CONCLUSÃO

Este estudo objetivou analisar transversalmente dados de um estudo anterior. E, foi surpreendente encontrar dados significativos da NLR, já que, esse não era um propósito inicial do estudo.

Encontrou-se que a NLR tem maior prevalência em mulheres em tratamento da esquizofrenia e que necessitam fazer uso de antipsicóticos para estabilização dos sintomas. Também foi constatado que a correlação da NLR foi significativa com a dosagem antipsicótica e que isso incidiu desfavoravelmente nos domínios cognitivos do sexo feminino quando comparado ao sexo masculino.

Entende-se que estes achados ajudam na consolidação de ideias sobre a neuroinflamação da esquizofrenia, e trazem mais clareza às diferenças biológicas peculiares entre homens e mulheres.

Almeja-se que os resultados aqui apresentados contribuam fortemente para futuras análises que envolvam:

- 1) as diferenças entre os sexos;
- 2) doses altas de medicações antipsicóticas que incidem na cognição; e
- 3) a NLR como um promissor biomarcador não apenas da esquizofrenia, mas também de outras patologias.

REFERÊNCIAS

- ABEL, K. M.; DRAKE, R.; GOLDSTEIN, J. M. (2010). **Sex differences in schizophrenia**. *International Review of Psychiatry*, 22, 5, 417-428.
- ADAD, A.M.; CASTRO, R.; MATTOS, P. **Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia**. *Paulo Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(Supl I):31-4. doi.org/10.1590/S1516-44462000000500011.
- AFSHARI, P.; Yao, W. D.; MIDDLETON, F. A. **Reduced Slc1a1 expression is associated with neuroinflammation and impaired sensorimotor gating and cognitive performance in mice: Implications for schizophrenia**. *PLoSOne*. 2017; 12(9):e0183854. Published 2017 Sep 8. doi:10.1371/journal.pone.0183854.
- AGUIAR, C. T. A.; ALVES, C. D.; RODRIGUES, F. A. R.; BARROS, F. W. A.; SOUSA, F. C. L.; VASCONCELOS, S. M. M.; MACEDO, D. S. **Esquizofrenia: uma doença inflamatória?** *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(1):52-57.
- ALEMAN, A.; HIJMAN, R.; HAAN, E. H.; KAHN, R. S. **Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis**. *Am J Psychiatry*. 1999 Sep;156(9):1358-66. doi: 10.1176/ajp.156.9.1358. PMID: 10484945.
- ALVES, C. R. R.; SILVA, M. T. A. **A Esquizofrenia e seu tratamento farmacológico**. *Rev. Estudos de Psicologia, PUC-Campinas*, v. 18, n. 1, p. 12-22, janeiro/abril 2001.
- ALVES, T.O.; ZANETTI, A.C.; CAMARGO, A.P. **Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas Pós Hemorragia Intraparenquimatosa Encefálica**. *Anais do Conic-Semesp*. Volume 1, 2013 - Faculdade Anhanguera de Campinas - Unidade 3. ISSN 2357-8904.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5-TR**. Tradução: Daniel Vieira, Marcos Viola Cardoso, Sandra Maria Mallmann da Rosa; revisão técnica: José Alexandre de Souza Crippa, Flávia de Lima Osório, José Diogo Ribeiro de Souza. 5 ed., texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- AN, P.; ZHOU, X.; DU, Y.; ZHAO, J.; SONG, A.; LIU, H.; MA, F.; HUANG, G. **Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Mild Cognitive Impairment in Elderly Chinese Adults: A Case-control Study**. *Curr Alzheimer Res*. 2019; 16(14):1309-1315. doi: 10.2174/1567205017666200103110521. PMID: 31902361.
- ANTUNES, A. M.; JÚLIO-COSTA, A.; HAASE, V. G. **Tarefa de Cubos de Corsi**. In: JÚLIO-COSTA, A.; MOURA, R.; HAASE, V.G. (Orgs.) *Compêndio de testes neuropsicológicos: atenção, funções executivas e memória*. 1. ed. São Paulo: Hogrefe, 2017.
- ARCE, T.; MCMULLEN, K. **The Corsi Block-Tapping Test: Evaluating methodological practices with an eye towards modern digital frameworks**. *Computers in Human Behavior Reports* 4 (2021) doi.org/10.1016/j.chbr.2021.100099.

ASSEF, E. C.; CAPOVILLA, A. G.; CAPOVILLA, F. C. **Computerized stroop test to assess selective attention in children with attention deficit hyperactivity disorder.** Span J Psychol. 2007 May;10(1):33-40. doi: 10.1017/s1138741600006296. PMID: 17549876.

BADDELEY, A. **Working memory: theories, models, and controversies.** Annu Ver Psychol. 2012;63:1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21961947.

BAHN, S.; SCHWARZ, E.; HARRIS, L. W.; MARTINS-DE-SOUZA, D.; RAHMOUNE, H.; GUEST, P. C. **Biomarker blood tests for diagnosis and management of mental disorders: focus on schizophrenia.** Rev Psiq Clín. 2013;40(1):2-9.

BALDO, J. V.; SCHWARTZ, S.; WILKINS, D.; DRONKERS, N. F. **Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping.** J Int Neuropsychol Soc. 2006 Nov; 12(6):896-900. doi: 10.1017/S1355617706061078. PMID: 17064451.

BALU, D. T.; COYLE, J. T. **Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia.** *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):848-870. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.005.

BATINIC, B. **Cognitive Models of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia and Implications for Treatment.** Psychiatr Danub. 2019 Jun;31(Suppl 2):181-184. PMID: 31158119.

BELLON, A.; FEUILLET, V.; CORTEZ-RESENDIZ, A.; MOUAFFAK, F.; KONG, L.; HONG, L. E.; GODOY, L.; JAY, T. M.; HOSMALIN, A.; KREBS, M. O. **Dopamine-induced pruning in monocyte-derived-neuronal-like cells (MDNCs) from patients with schizophrenia.** Mol Psychiatry. 2022 Jun; 27(6):2787-2802. doi: 10.1038/s41380-022-01514-w. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35365810; PMCID: PMC9156413.

BERBERIAN, A.A.; TREVISAN, B.T.; MORIYAMA, T.S.; MONTIEL, J.M.; OLIVEIRA, J.A.; SEABRA, A.G. **Working memory assessment in schizophrenia and its correlation with executive functions ability.** Rev Bras Psiquiatr. 2009; 31(3):219-26 doi.org/10.1590/S1516-44462009000300007.

BERCH, D. B.; KRIKORIAN, R.; HUHA, E. M. (1998). **The Corsi Block Tapping Task: methodological and theoretical considerations.** Brain and Cognition, 38, 317-338.

BERNSTEIN, H. G.; KEILHOFF, G.; LAUBE, G.; DOBROWOLNY, H.; STEINER, J. **Poliaminas e enzimas metabolizadoras de poliaminas na esquizofrenia: Conhecimento atual e conceitos de terapia.** *Psiquiatria Mundial J.* 2021;11(12):1177-1190. Publicado em 19 de dezembro de 2021. doi:10.5498/wjp.v11.i12.1177.

BERTOLA, L. **Fluência Verbal.** Fluência Verbal. Belo Horizonte: Editora Ampla, 2020.

BITANIHIRWE, B. K.; WOO, T. U. **Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach**. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan; 35(3):878-93. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.008. Epub 2010 Oct 23. PMID: 20974172; PMCID: PMC3021756.

BOWIE, C. R.; HARVEY, P. D. **Administration and interpretation of the Trail Making Test**. *Nat Protoc*. 2006; 1(5):2277-81. doi: 10.1038/nprot.2006.390. PMID: 17406468.

BRAND, B. A.; DE BOER, J. N.; SOMMER, I. E. C. **Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities**. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 May 1;34(3):228-237. doi: 10.1097/YCO.0000000000000699. PMID: 33560022; PMCID: PMC8048738.

BRAND, B. A.; HAVEMAN, Y. R. A.; DE BEER, F.; DE BOER, J. N.; DAZZAN, P.; SOMMER, I. E. C. **Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders**. *Psychol Med*. 2022 Mar; 52(4):649-663. doi: 10.1017/S0033291721004591. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34763737; PMCID: PMC8961338.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 2013.

BRISSOS, S.; MOLODYSKI, A.; DIAS, V. V.; FIGUEIRA, M. L.; **The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia**. *Ann Gen Psychiatry*. 2011 Jun24;10:18. doi: 10.1186/1744-859X-10-18. PMID: 21702932; PMCID: PMC3132204.

BROOKING, L.; UEHARA, E.; CHARCHAT-FICHMAN, H.; LANDEIRA-FERNANDEZ, J. (2012). **Memory performance in Brazilian school-age children**. *Psychology & Neuroscience*, 5 (2), 165-173. DOI: 10.3922/j.psns.2012.2.06.

BRZEZINSKI-SINAI, N. A.; BRZEZINSKI, A. **Schizophrenia and Sex Hormones: What Is the Link?** *Front Psychiatry*. 2020 Jul 15;11:693. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00693. PMID: 32760302; PMCID: PMC7373790.

BUDSON, A. E.; PRICE, B. H. (2005). **Memory Dysfunction**. *New England Journal of Medicine*, 352: 692-699.

BUSTAN, Y.; DRAPISZ, A.; BEN DOR, D. H.; AVRAHAMI, M.; SCHWARTZ-LIFSHITZ, M.; WEIZMAN, A.; BARZILAY, R. **Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis**. *Psychiatry Res*. 2018 Apr;262:149-153. doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.002. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29448179.

CAMARGO, C. H. P.; BOLOGNANI, S. A. P.; ZUCCOLO, P. F. **O exame neuropsicológico e os diferentes contextos de aplicação**. In: FUENTES, D. et al. (Orgs.). *Neuropsicologia Teoria e Prática*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

- CAMPANHOLO, K. R. **Teste de Fluência Verbal**. In: MIOTTO, E. C.; CAMPANHOLO, K. R.; SERRAO, V. T.; TREVISAN, B. T. (Orgs.). Manual de Avaliação Neuropsicológica: a prática da testagem cognitiva: volume 1. São Paulo: Memnon, 2018.
- CAMPANHOLO, K. R. **Trial Making Test**. In: MIOTTO, E. C.; CAMPANHOLO, K. R.; SERRAO, V. T.; TREVISAN, B. T. (Orgs.). Manual de Avaliação Neuropsicológica: a prática da testagem cognitiva: volume 1. São Paulo: Memnon, 2018.
- CAMPANHOLO, K. R. **Teste Stroop**. In: MIOTTO, E. C.; CAMPANHOLO, K. R.; SERRAO, V. T.; TREVISAN, B. T. (Orgs.). Manual de Avaliação Neuropsicológica: a prática da testagem cognitiva: volume 1. São Paulo: Memnon, 2018.
- CAMPANHOLO, K. R.; FONTE BOA, I. N.; HODROJ, F. C. S. A.; GUERRA, G. R. B.; MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S. (2017). **Impact of sociodemographic variables on executive functions**. *Dement Neuropsychol*; 11(1):62-68.
- CAMPANHOLO, K. R.; ROMÃO, M. A.; MACHADO, M. A. R.; SERRAO, V. T.; COUTINHO, D. G. C.; BENUTE, G. R. G.; MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S. (2014). **Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test**. *Dement Neuropsychol* 8(1):26-31.
- CARDOSO, C. S.; CAIAFFA, W. T.; BANDEIRA, M.; SIQUEIRA, A. L.; ABREU, M. A.; FONSECA, J. O. **Factors associated with a low quality of life in schizophrenia**. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1338-48.
- CARIM, D. de B.; FICHMAN, H. C. **Reabilitação neuropsicológica dos problemas de atenção e funções executivas**. In: FONTOURA, D. R. da. et al. Teoria e prática na reabilitação neuropsicológica. 1. ed. São Paulo: Vetor Editora, 2017.
- CARTER, J. D.; BIZZELL, J.; KIM, C.; BELLION, C.; CARPENTER, K. L.; DICHTER, G.; BELGER, A. **Attention deficits in schizophrenia—preliminary evidence of dissociable transient and sustained deficits**. *Schizophr Res*. 2010 Sep;122(1-3):104-12. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.019. PMID: 20554160; PMCID: PMC2933272.
- CASTRO, N.R.; RUEDA, F.J.M.; SISTO, F.F. **Evidências de validade para o Teste de Atenção Alternada – TEALT**. *Psicologia em Pesquisa | UFJF | 4(01) |40-49 | janeiro-junho de 2010*. ISSN 1982-1247.
- CELIKBILEK, A.; ISMAILOGULLARI, S.; ZARARSIZ, G. **Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease**. *J ClinLab Anal*. 2014 Jan;28(1):27-31. doi: 10.1002/jcla.21639. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24375839; PMCID: PMC6807633.
- CHARCHAT-FICHMAN, H.; OLIVEIRA, R. M. (2009). **Performance of 119 Brazilian children on Stroop paradigm: Victoria version**. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 67, 445-449.
- CHARCHAT-FICHMAN, H.; OLIVEIRA, R. M.; SILVA, A. M. **Performance of Brazilian children on phonemic and semantic verbal fluency tasks**. *Dement*

Neuropsychol. 2011 Apr-Jun;5(2):78-84. doi: 10.1590/S1980-57642011DN05020004. PMID: 29213727; PMCID: PMC5619301.

CHAVDA, R. K.; LAXMI, L.; NAIR, B. S.; GANDEWAR, K. **Efficacy and tolerability of aripiprazole in patients with schizophrenia & schizoaffective disorders.** Indian J Psychiatry. 2004 Apr; 46(2):150-5. PMID: 21408042; PMCID: PMC2949931.

CHOI, J. S.; CHON, M. W.; KANG, D. H.; MYUNG, H. J.; JUN, S. K. (2009). **Gender differences in the prodromal symptoms of first-episode schizophrenia.** Journal Korean Medical Science, 24, 1083-1088.

CIOBICA, A.; PADURARIU, M.; DOBRIN, I.; STEFANESCU, C.; DOBRIN, R. **Oxidative stress in schizophrenia – focusing on the main markers.** Psychiatr Danub 2011; 23:237-45.

CONWAY GREIG, T.; NICHOLLS, S.S.; WEXLER, B. E.; BELL, M. D. **Test-retest stability of neuropsychological testing and individual differences in variability in schizophrenia outpatients.** Psychiatry Res. 2004 Dec 30; 129(3):241-7. doi: 10.1016/j.psychres.2004.09.006. PMID: 15661317.

CORSO, L.V.; ASSIS, E.F. **Interface Entre a Velocidade de Processamento Cognitivo e o Desempenho Aritmético e Leitor de Alunos do 5º e 7º Anos do Ensino Fundamental.** Bolema, Rio Claro (SP), v. 34, n. 66, p. 225-245, abr. 2020. DOI: 10.1590/1980-4415v34n66a11. ISSN 1980-4415.

COSTA, A. J.; SILVA, J. B. L.; CHAGAS, P. P.; KRINZINGER, H.; LONNEMAN, J.; WILLMES, K.; WOOD, G.; HAASE, V. G. (2011). **A hand full of numbers: a role for offloading in arithmetics learning?** Frontiers in psychology, 2.

COTTA, M. F.; MALLOY-DINIZ, L. F.; NICOLATO, R.; MOARES, E. N.; ROCHA, F. L.; PAULA, J. J. **O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico.** Contextos Clínicos, vol. 5, n. 1, janeiro-junho 2012. doi: 10.4013/ctc.2012.51.02.

CHAVES, A. C. **Diferenças entre os sexos na evolução da esquizofrenia** [dissertação]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1994.

CHRISTIDI, F.; KARARIZOU, E.; TRIANTAFYLLOU, N.; ANAGNOSTOULI, M.; ZALONIS, I. **Derived Trail Making Test indices: demographics and cognitive background variables across the adult life span.** Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn. 2015; 22(6):667-78. doi: 10.1080/13825585.2015.1027650. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25798536.

DAREN, A.; ADAMCZYK, P.; BLADZINSKI, P.; SULECKA-STELMACH, A.; STAROWICZ-FILIP, A.; GAWEDA, Ł.; KALISZ, A.; CECHNICKI, A. **Sheltered employment in schizophrenia is related to disorganization symptoms, processing speed and metaphor comprehension.** Psychiatr Pol. 2020 Oct 31; 54(5):935-950. English, Polish. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/116579. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33529278.

DE LIMA, D. N. JR., COSTA FILHO, C. W. L.; FROTA, I. J.; DE OLIVEIRA, A. L. B.; MENEZES, C. E. S.; CHAVES FILHO, A. J. M.; VIANA, G. A.; CAMPOS, E.M.; COLLARES, M.; DE QUEIROZ, M. G. R.; DA CRUZ FONSECA, S. G.; VASCONCELOS, S. M. M.; MACÊDO, D. S.; SANDERS, L. L. O. **α -Lipoic Acid as Adjunctive Treatment for Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Study.** J Clin Psychopharmacol. 2023 Jan-Feb 01;43(1):39-45. doi: 10.1097/JCP.0000000000001639. PMID: 36584248.

DEMIR, K.; AVCI, A.; ALTUNKESER, B. B.; YILMAZ, A.; KELES, F.; ERSECGIN, A. **The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions.** BMC Cardiovasc Disord. 2014 Sep 27; 14:130. doi: 10.1186/1471-2261-14-130. PMID: 25260530; PMCID: PMC4195893.

DIAMOND, A. **Executive functions.** Annu Rev Psychol. 2013; 64:135-68. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23020641; PMCID: PMC4084861.

DIETZ, A. G.; GOLDMAN, S. A.; NEDERGAARD, M. **Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis.** Lancet Psychiatry. 2020 Mar; 7(3):272-281. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30302-5. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31704113; PMCID: PMC7267935.

DUNCAN, M. T. (2006). **Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino fundamental em Niterói.** Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 55(1), 42-48.

EKLUND, M.; HANSSON, L.; BEJERHOLM, U. **Relationships between satisfaction with occupational factors and health-related variables in schizophrenia outpatients.** Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2001; 36:79-85.

ERYILMAZ, H.; TANNER, A. S.; HO, N. F.; NITENSON, A. Z.; SILVERSTEIN, N. J.; PETRUZZI, L. J.; GOFF, D. C.; MANOACH, D. S.; ROFFMAN, J. L. **Disrupted Working Memory Circuitry in Schizophrenia: Disentangling fMRI Markers of Core Pathology vs Other Aspects of Impaired Performance.** Neuropsychopharmacology. 2016 Aug; 41(9): 2411-20. doi: 10.1038/npp.2016.55. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27103065; PMCID: PMC4946071.

ESTEVEZ, C. S.; OLIVEIRA, C. R.; MORET-TATAY, C.; NAVARRO-PARDO, E.; CARLI, G. A.; SILVA, I. G.; IRIGARAY, T. Q.; ARGIMON, I. I. L. (2015). **Phonemic and Semantic Verbal Fluency Tasks: Normative Data for Elderly Brazilians.** Psicologia: Reflexão e Crítica, 28(2), 350-355.

FARIA, S. S.; FERNANDES, P. C. JR.; SILVA, M. J.; LIMA, V. C.; FONTES, W.; FREITAS-JUNIOR, R.; ETEROVIC, A. K.; FORGET, P. **The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review.** Ecancermedicalsecience. 2016 Dec12;10:702. doi: 10.3332/ecancer.2016.702. PMID: 28105073; PMCID: PMC5221645.

FATIMA, A.; ABDULLAH, U.; FAROOQ, M.; MANG, Y.; MEHRJOUY, M. M.; ASIF, M.; ALI, Z.; TOMMERUP, N.; BAIG, S. M. **Rare Pathogenic Variants in Genes Implicated in Glutamatergic Neurotransmission Pathway Segregate with Schizophrenia in Pakistani Families.** Genes (Basel). 2021 Nov 26; 12(12):1899. doi: 10.3390/genes12121899. PMID: 34946848; PMCID: PMC8700876.

FERNANDEZ, A. L.; MARCOPULOS, B. A. **A comparison of normative data for the Trail Making Test from several countries: equivalence of norms and considerations for interpretation.** *Scand J Psychol.* 2008 Jun; 49(3):239-46. doi: 10.1111/j.1467-9450.2008.00637.x. PMID: 18419589.

FONSECA, R. P.; ZIMMERMANN, N.; KOCHHANN, R. **Avaliação neuropsicológica: bases para a interpretação quantitativa e qualitativa de desempenho.** In: SANTOS, F. H. dos.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. (Orgs.). *Neuropsicologia Hoje.* 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FURMAN, D.; CAMPISI, J.; VERDIN, E.; CARRERA-BASTOS, P.; TARG, S.; FRANCESCHI, C.; FERRUCCI, L.; GILROY, D. W.; FASANO, A.; MILLER, G. W.; MILLER, A. H.; MANTOVANI, A.; WEYAND, C. M.; BARZILAI, N.; GORONZY, J. J.; RANDO, T. A.; EFFROS, R. B.; LUCIA, A.; KLEINSTREUER, N.; SLAVICH, G. M. **Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span.** *Nat Med.* 2019 Dec; 25(12):1822-1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31806905; PMCID: PMC7147972.

GALAVVERNA, F. S.; MORRA, C. A.; BUENO, A. M. (2012). **Attention in patients with chronic schizophrenia: Deficit in inhibitory control and positive symptoms.** *The European Journal of Psychiatry,* 26(3), 185-195.

GARCIA, V. L.; PEREIRA, L. D.; FUKUDA, Y. **Selective attention: psi performance in children with learning disabilities.** *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 May-Jun; 73(3):404-11. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30086-0. PMID: 17684663; PMCID: PMC9445667.

GEBREEGZIABHERE, Y.; HABATMU, K.; MIHRETU, A.; CELLA, M. Alem A. **Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review.** *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Oct; 272(7):1139-1155. doi: 10.1007/s00406-022-01416-6. Epub 2022 May 28. PMID: 35633394; PMCID: PMC9508017.

GEJMAN, P. V.; SANDERS, A. S. **La etiología de la esquizofrenia.** *Medicina (B. Aires),* Buenos Aires, v. 72, n. 3, p.227-234, 2012.

GIORDANO, G. M.; BUCCI, P.; MUCCI, A.; PEZZELLA, P.; GALDERISI, S. **Gender Differences in Clinical and Psychosocial Features Among Persons With Schizophrenia: A Mini Review.** *Front Psychiatry.* 2021 Dec22; 12:789179. doi: 10.3389/fpsy.2021.789179. PMID: 35002807; PMCID: PMC8727372.

GIRDLER, S. J.; CONFINO, J. E.; WOESNER, M. E. **Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review.** *Psychopharmacol Bull.* 2019 Feb 15; 49(1):56-69. PMID: 30858639; PMCID: PMC6386427.

GOH, X. X.; TANG, P. Y.; TEE, S. F. **Effects of antipsychotics on antioxidant defence system in patients with schizophrenia: A meta-analysis.** *Psychiatry Res.* 2022 Mar; 309:114429. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114429. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35150976.

GOLD, J. M.; BARCH, D. M.; FEUERSTHALER, L. M.; CARTER, C. S.; MACDONALD, A. W.; RAGLAND, J. D.; SILVERSTEIN, S. M.; STRAUSS, M. E.; LUCK, S. J. **Working Memory Impairment Across Psychotic disorders.** *Schizophr*

Bull. 2019 Jun 18; 45(4):804-812. doi: 10.1093/schbul/sby134. PMID: 30260448; PMCID: PMC6581132.

GOLDSTEIN, J. M. **The impact of gender in understanding the epidemiology of schizophrenia.** In: Seeman MV, editor. Gender and psychopathology. Washington (DC): American Psychiatry Press; 1995. p. 159-99.

GUO, J. Y.; RAGLAND, J. D.; CARTER, C. S. **Memory and cognition in schizophrenia.** Mol Psychiatry. 2019 May; 24(5):633-642. doi: 10.1038/s41380-018-0231-1. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30242229; PMCID: PMC6428626.

HAASE, V. G.; JÚLIO-COSTA, A. **Como driblar a ilusão dos números? O bom uso de testes neuropsicológicos.** In: JÚLIO-COSTA, A.; MOURA, R.; HAASE, V. G. (Orgs.). Compêndio de testes neuropsicológicos: atenção, funções executivas e memória. 1. ed. São Paulo: Hogrefe, 2017.

HAFNER, H.; AN DER HEIDEN, W.; BEHRENS, S.; GATTAZ, W. F.; HAMBRECHT, M.; LOFFLER, W.; MAURER, K.; MUNK-JORGENSEN, P.; NOWOTNY, B.; RIECHER-ROSSLER, A.; STEIN, A. **Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia.** Schizophr Bull. 1998; 24(1):99-113. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033317. PMID: 9502549.

HAIJ, S. A. E.; BUENO, V. F.; ZANINOTTO, A. L. C.; LUCIA, M. C.S.; SCAFF, M. **Avaliação da velocidade de processamento em uma amostra de crianças de 7 a 10 anos com e sem hipótese diagnóstica de TDAH.** Psicol. hosp. (São Paulo) vol.12 no.1, 69-85, São Paulo jan. 2014. ISSN 2175-3547.

HAMDAN, A. C.; PEREIRA, A. P. A. **Avaliação Neuropsicológica das Funções Executivas: Considerações Metodológicas.** Psicologia: Reflexão e Crítica, 22(3), 386-393. 2009. doi.org/10.1590/S0102-79722009000300009.

HANSSON, G. K. **Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease.** N Engl J Med. 2005 Apr 21; 352(16):1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430. PMID: 15843671.

HARVEY, P. D. **Clinical applications of neuropsychological assessment.** Dialogues Clin Neurosci. 2012 Mar; 14(1):91-9. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.1/pharvey. PMID: 22577308; PMCID: PMC3341654.

HAZIN, I.; LEITE, G.; OLIVEIRA, R. M.; ALENCAR, J. C.; FICHMAN, H.C.; MARQUES, P. D. N.; MELLO, C. B. (2016). **Brazilian Normative Data on Letter and Category Fluency Tasks: Effects of Gender, Age, and Geopolitical Region.** Frontiers in Psychology, 10, 7-684.

HENRIKSEN, M. G.; NORDGAARD, J.; JANSSON, L. B. **Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations.** Front Hum Neurosci. 2017 Jun 22; 11:322. doi: 10.3389/fnhum.2017.00322. PMID: 28690503; PMCID: PMC5480258.

HOFMANN, A. B.; SCHMID, H. M.; JABAT, M.; BRACKMANN, N.; NOBOA, V.; BOBES, J.; GARCIA-PORTILLA, M. P.; SEIFRITZ, E.; VETTER, S.; EGGER, S. T. **Utility and validity of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) as a**

- transdiagnostic scale.** *Psychiatry Res.* 2022 Aug; 314:114659. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114659. Epub 2022 May 31. PMID: 35709637.
- HOWES, O. D.; KAPUR, S. **The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway.** *Schizophr Bull.* 2009 May; 35(3):549-62. doi: 10.1093/schbul/sbp006. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19325164; PMCID: PMC2669582.
- HOWES, O. D.; MURRAY, R. M. **Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model.** *Lancet.* 2014 May 10; 383(9929):1677-1687. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62036-X. Epub 2013 Dec 6. PMID: 24315522; PMCID: PMC4127444.
- JANTZI, C.; MENGIN, A. C.; SERFATY, D.; BACON, E.; ELOWE, J.; SEVERAC, F.; MEYER, N.; BERNA, F.; VIDAILHET, P. **Retrieval practice improves memory in patients with schizophrenia: new perspectives for cognitive remediation.** *BMC Psychiatry.* 2019 Nov 11; 19(1):355. doi: 10.1186/s12888-019-2341-y. PMID: 31711448; PMCID: PMC6849190.
- JEON, S. W.; KIM, Y. K. **Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome.** *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10):2174. Published 2017 Oct 18. doi:10.3390/ijms18102174. American Psychiatric Association.
- JUNIOR, B. DE C. F.; BARBOSA, M. DO A.; BARBOSA, I. G.; HARA, C.; ROCHA, F. L. (2010). **Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização.** *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – APRS*, 32(2), 57-63.
- JÚNIOR, C. A. M.; FARIA, N. C. (2015). **Memória.** *Psychology/Psicologia: Reflexão e Crítica*, 28(4), 780-788. DOI: 10.1590/1678-7153.201528416. ISSN 1678-7153.
- JUNIOR, C. A. M.; MELO, L. B. R. **Integração de Três Conceitos: Função Executiva, Memória de Trabalho e Aprendizado.** *Psicologia: Teoria e Pesquisa* Jul-Set 2011, Vol. 27 n. 3, pp. 309-314.
- KAIRALLA, I. C.; MATTOS, P. E.; HOEXTER, M. Q.; BRESSAN, R. A.; MARI, J. J.; SHIRAKAWA, I. **Attention in schizophrenia and in epileptic psychosis.** *Braz J Med Biol Res.* 2008 Jan; 41(1):60-7. doi: 10.1590/s0100-879x2006005000188. Epub 2007 Dec 17. PMID: 17994166.
- KAIRALLA, I. C. J.; VIEIRA, M. A.; MATTOS, P.; SHIRAKAWA, I. **Atenção e Esquizofrenia.** *Revista de Psiquiatria – Psychiatry on line Brasil*, Vol.4, n. 3, março 1999, ISSN online 1359-7620. Disponível em: <https://www.polbr.med.br/ano99/atencao.php#1>. Acesso em: 21 set. 2022.
- KARAGEORGIU, V.; MILAS, G. P.; MICHPOULOS, I. **Neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.** *Schizophr Res.* 2019 Apr; 206:4-12. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.017. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30573407.
- KARBASFOROUSHAN, H.; DUFFY, B.; BLACKFORD, J. U.; WOODWARD, N. D. **Processing speed impairment in schizophrenia is mediated by white matter**

integrity. Psychol Med. 2015 Jan; 45(1):109-20. doi: 10.1017/S0033291714001111. Epub 2014 May 15. PMID: 25066842; PMCID: PMC5297385.

KESSELS, R. P. C.; VAN ZANDVOORT, M. J. E.; POSTMA, A.; KAPPELLE, L. J.; HAAN, E. H. F. (2000). **The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and normative data.** Applied Neuropsychology, 7(4), 252-258.

KHANDAKER, G. M.; COUSINS, L.; DEAKIN, J.; LENNOX, B. R.; YOLKEN, R.; JONES, P. B. **Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment.** Lancet Psychiatry. 2015 Mar; 2(3):258-270. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9. Epub 2015 Feb 25. PMID: 26359903; PMCID: PMC4595998.

KHAVARI, B.; CAIRNS, M. J. **Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers.** Cells. 2020 Aug 5; 9(8):1837. doi: 10.3390/cells9081837. PMID: 32764320; PMCID: PMC7463953.

KLEIN, M.; ADDA, C. C.; MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S.; SCAFF, M. (2010). **O Paradigma Stroop em uma amostra de idosos brasileiros.** Psicologia Hospitalar, 8(1), 93-112.

KNOWLES, E. E.; WEISER, M.; DAVID, A. S.; DICKINSON, D.; GLAHN, D.; GOLD, J.; DAVIDSON, M.; REICHENBERG, A. **Dedifferentiation and substitute strategy: deconstructing the processing-speed impairment in schizophrenia.** Schizophr Res. 2012 Dec; 142(1-3):129-36. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.020. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23084540; PMCID: PMC4196269.

KRYSTA, K.; KRZYSTANEK, M.; JAKUSZKOWIAK-WOJTEN, K.; WEGIELNIK-GALUSZKO, M.; WILKOWSKA, A.; WIGLUSZ, M.; CUBALA, W. **Influence of Sex Hormones and Inflammatory Processes on Cognition in Schizophrenia.** Psychiatr Danub. 2019 Sep; 31(Suppl 3):517-519. PMID: 31488783.

LAURSEN, T. M.; MUNK-OLSEN, T.; VESTERGAARD, M. **Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia.** Curr Opin Psychiatry. 2012 Mar; 25(2):83-8. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835035ca. PMID: 22249081.

LETT, T. A.; VOINESKOS, A. N.; KENNEDY, J. L.; LEVINE, B.; DASKALAKIS, Z. **J. Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology.** Biol Psychiatry. 2014 Mar 1; 75(5):361-70. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.026. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24011822.

LEUCHT, S.; SAMARA, M.; HERES, S.; DAVIS, J. M. **Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method.** Schizophr Bull. 2016 Jul; 42 Suppl 1(Suppl 1):S90-4. doi: 10.1093/schbul/sbv167. PMID: 27460622; PMCID: PMC4960429.

LI, R.; MA, X.; WANG, G.; YANG, J.; WANG, C. **Why sex differences in schizophrenia?** J Transl Neurosci (Beijing). 2016 Sep; 1(1):37-42. PMID: 29152382; PMCID: PMC5688947.

LISMAN, J. **Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia?** Curr Opin Neurobiol. 2012 Jun; 22(3):537-

44. doi: 10.1016/j.conb.2011.10.018. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22079494; PMCID: PMC3302967.

LIU, Y. L.; LU, J. K.; YIN, H. P.; XIA, P. S.; QIU, D. H.; LIANG, M. Q.; QU, J. F.; CHEN, Y. K. **High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis.** *Int J Hypertens.* 2020 Feb 27; 2020:5980261. doi: 10.1155/2020/5980261. PMID: 32181011; PMCID: PMC7064843.

LUCK, S. J.; GOLD, J.M. **The construct of attention in schizophrenia.** *Biol Psychiatry.* 2008 Jul 1; 64(1):34-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.02.014. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18374901; PMCID: PMC2562029.

LURIA, A. R. **Fundamentos de Neuropsicologia.** Tradução Juarez Aranha Ricardo – Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos: São Paulo. Ed. Da Universidade de São Paulo, 1981.

MACÊDO, D. S.; SANDERS, L. L. O.; CANDEIAS, R.; MONTENEGRO, C. DE F.; LUCENA, D. F.; FILHO, A. J. M. C.; SEEMAN, M. V.; MONTE, A. S. (2020). **G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (GPER) as a Novel Target for Schizophrenia Drug Treatment.** *Schizophrenia Bulletin Open* doi:10.1093/schizbullopen/sgaa062.

MACHADO, T. H.; FICHMAN, H. C.; SANTOS, E. L.; CARVALHO, V. A.; FIALHO, P. P.; KOENIG, A. M.; FERNANDES, C. S.; LOURENÇO, R. A.; PARADELA, E. M. P.; CARAMELLI, P. (2009). **Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS.** *Dement Neuropsychol*, 3(1), 55-60.

MALLOY-DINIZ, L. F.; DE PAULA, J. J.; SEDÓ, M.; FUENTES, D.; LEITE, W. B. **Neuropsicologia das funções executivas e da atenção.** In: FUENTES, D.; MALLOY-DINIZ, L. F.; DE CAMARGO, C. H. P.; COSENZA, R. M. (Orgs.). *Neuropsicologia: teoria e prática.* 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MALLOY-DINIZ, L. F.; LASMAR, V. A.; GAZINELLI, L. DE S.; FUENTES, D.; SALGADO, J. V. **The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population.** *Braz J Psychiatry.* 2007 Dec; 29(4):324-9. doi: 10.1590/s1516-44462006005000053. Epub 2008 Jan 8. PMID: 17713697.

MAZZA, M. G.; LUCCHI, S.; ROSSETTI, A.; CLERICI, M. **Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review.** *World J Biol Psychiatry.* 2020 Jun; 21(5):326-338. doi: 10.1080/15622975.2019.1583371. Epub 2019 Apr 30. PMID: 30806142.

MCEWEN, B. S. **Sex differences in the brain: what they are and how they arise.** In: Notman MT, Nadelson CC, editors. *Women and Men: New perspectives on gender differences.* Washington (DC): American Psychiatric Press; 1991. p. 35-42.

MENDREK, A.; MANCINI-MARIE, A. **Sex/gender differences in the brain and cognition in schizophrenia.** *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Aug; 67:57-78. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.10.013. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26743859.

- MIOTTO, E. C. **Reabilitação neuropsicológica das funções executivas.** In.: ABRISQUETA-GOMES, J. et al. Reabilitação neuropsicológica: abordagem interdisciplinar e modelos conceituais na prática clínica. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- MIOTTO, E. C.; CAMPANHOLO, K. R. Atenção. In: MIOTTO, E. C.; CAMPANHOLO, K. R.; SERRAO, V. T.; TREVISAN, B. T.(Orgs.). **Manual de Avaliação Neuropsicológica - A prática da testagem cognitiva: volume 2: Testes de aplicação restrita a psicólogos.** 1. ed. São Paulo: Memnon, 2019.
- MONTEIRO, L. de C.; LOUZÃ, M. R. **Alterações cognitivas na esquizofrenia: consequências funcionais e abordagens terapêuticas.** Arch. clin. psychiatry (São Paulo, Impr.), v. 34, n. supl. 2, p. 179-183, 2007.
- MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S. **Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas.** Medicina, Ribeirão Preto, 40 (1): 63-71, jan./mar. 2007.
- MORRIS, R.; GRIFFITHS, O.; LE PELLEY, M. E.; WEICKERT, T. W. **Attention to irrelevant cues is related to positive symptoms in schizophrenia.** Schizophr Bull. 2013 May; 39(3):575-82. doi: 10.1093/schbul/sbr192. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22267535; PMCID: PMC3627774.
- MOURA, R.; CRUZ, T. K. F.; SILVA, J. B. L.; SALVADOR, L. S.; HAASE, V. G. **Teste de Fluência Verbal.** In: JÚLIO-COSTA, A.; MOURA, R.; HAASE, V. G. (Orgs.). **Compêndio de testes neuropsicológicos: atenção, funções executivas e memória.** 1. ed. São Paulo: Hogrefe, 2017.
- NA, K. S.; JUNJ, H. Y.; KIM, Y. K. **The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia.** Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014 Jan 3; 48:277-86. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23123365.
- NAWKA, A.; KALISOVA, L.; RABOCH, J.; GIACCO, D.; CIHAL, L.; ONCHEV, G.; KARASTERGIOU, A.; SOLOMON, Z.; FIORILLO, A.; DEL VECCHIO, V.; DEMBINSKAS, A.; KIEJNA, A.; NAWKA, P.; TORRES-GONZALES, F.;PRIEBE,S.; KJELLIN, L.; KALLERT, T. W. **Gender differences in coerced patients with schizophrenia.** BMC Psychiatry. 2013 Oct 11; 13:257. doi: 10.1186/1471-244X-13-257. PMID: 24118928; PMCID: PMC3852852.
- NIZNIKIEWICZ, M. A.; KUBICKI, M.; SHENTON, M. E. **Recent structural and functional imaging findings in schizophrenia.** Current Opinion in Psychiatry 2003; 16:123–147.
- OLIVEIRA, I. R. **Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico.** Rev Bras Psiquiatr 2000;22(Supl I):38-40.
- OSORIO, A. **Flexibilidade cognitiva: descubra se a sua equipe tem e 6 dicas de como desenvolver.** maio 3, 2022. Disponível em: <https://orienteme.com.br/blog/2022/05/03/>. Acesso em: 13 abr. 2023.

PAIVA, G. C.; FIALHO, M. B.; COSTA, D. DE S.; PAULA, J. J. **Ecological validity of the five digit test and the oral trails test.** Arq Neuropsiquiatr. 2016 Jan; 74(1):29-34. doi: 10.1590/0004-282X20150184. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26602200.

PANDURANGI, A. K.; BUCKLEY, P. F. **Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia.** Curr Top Behav Neurosci. 2020; 44:227-244. doi: 10.1007/7854_2019_91. PMID: 30993585.

PAPANDONATOS, G. D.; OTT, B. R.; DAVIS, J. D.; BARCO, P. P.; CARR, D. B. **Clinical Utility of the Trail-Making Test as a Predictor of Driving Performance in Older Adults.** J Am Geriatr Soc. 2015 Nov; 63(11):2358-64. doi: 10.1111/jgs.13776. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26503623; PMCID: PMC4661063.

PARK, S.; GOODING, D. C. **Working Memory Impairment as na Endophenotypic Marker of a Schizophrenia Diathesis.** Schizophr Res Cogn. 2014 Sep 1; 1(3):127-136. doi: 10.1016/j.scog.2014.09.005. PMID: 25414816; PMCID: PMC4234058.

PARK, C.; PARK, S. K. **Molecular links between mitochondrial dysfunctions and schizophrenia.** Mol Cells. 2012 Feb; 33(2):105-10. doi: 10.1007/s10059-012-2284-3. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22358509; PMCID: PMC3887718.

PAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F. **Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT): livro de Instruções.** 1. ed. - São Paulo: Vetor, 2018.

PAULA, J. J.; PAIVA, G. C. C.; COSTA, D. S. **Use of a modified version of the switching verbal fluency test for the assessment of cognitive flexibility.** Dement Neuropsychol. 2015 Jul-Sep; 9(3):258-264. doi: 10.1590/1980-57642015DN93000008. PMID: 29213970; PMCID: PMC5619367.

PAULA, J. J.; SCHLOTTFELDT, C. G.; MOREIRA, L.; COTTA, M.; BICALHO, M. A.; ROMANO-SILVA, M. A.; CORRÊA, H.; MORAES, E. N.; MALLOY-DINIZ, L. F. (2010). **Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas.** Revista de Psiquiatria Clínica, 37(6), 246-250.

PERALA, J.; SUVISAARI, J.; SAARNI, S. I.; KUOPPASALMI, K.; ISOMETSA, E.; PIRKOLA, S.; PARTONEN, T.; TUULIO-HENRIKSSON, A.; HINTIKKA, J.; KIESEPPA, T.; HARKANEN, T.; KOSKINEN, S.; LONNQVIST, J. **Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population.** Arch Gen Psychiatry. 2007 Jan; 64(1):19-28. doi: 10.1001/archpsyc.64.1.19. PMID: 17199051.

PERIANEZ, J. A.; LUBRINI, G.; GARCÍA-GUTIÉRREZ, A.; RÍOS-LAGO, M. **Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring.** Arch Clin Neuropsychol. 2021 Jan 15; 36(1):99-111. doi: 10.1093/arclin/acia034. PMID: 32514527.

PRESTWOOD, T. R.; ASGARIROOZBEHANI, R.; WU, S.; AGARWAL, S. M.; LOGAN, R. W.; BALLON, J. S.; HAHN, M. K.; FREYBERG, Z. **Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia.** Behav Brain Res. 2021 Mar 26;

402:113101. doi: 10.1016/j.bbr.2020.113101. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33453341; PMCID: PMC7882027.

RABELO, I. S. A.; PACANARO, S. V.; ROSSETTI, M. O.; LEME, I. F. A. S.; CASTRO, N. R.; GUNTERT, C. M.; MIOTTO, E. C.; LUCIA, M. C. S. **Color Trails Test: a Brazilian normative sample.** Psychology & Neuroscience, 2010, 3, 1, 93 - 99 DOI: 10.3922/j.psns.2010.1.012.

RAMOS, A. A.; HAMDAN, A. C. **O crescimento da avaliação neuropsicológica no Brasil: uma revisão sistemática.** Psicologia: Ciência e Profissão Abr/Jun. 2016 v. 36 n°2, 471-485. DOI: 10.1590/1982-3703001792013.

RANGEL, B. L.; SANTOS, A. DOS. **Aspectos Genéticos da Esquizofrenia Revisão de Literatura.** Revista Uningá Review, Vol.16, n.3, pp.27-31, outubro-dezembro 2013. ISSN online 2178-2571.

REICHENBERG, A. **The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia.** Dialogues Clin Neurosci. 2010; 12(3):383-92. doi: 10.31887/DCNS.2010.12.3/areichenberg. PMID: 20954432; PMCID: PMC3181984.

RODER-WANNER, U.; PRIEBE, S. **Objective and subjective quality of life of first-admitted women and men with schizophrenia.** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998; 248:250-8.

RODRIGUEZ-ARANDA, C.; MARTINUSSEN, M. **Age-related differences in performance of phonemic verbal fluency measured by Controlled Oral Word Association Task (COWAT): a meta-analytic study.** Dev Neuropsychol. 2006; 30(2):697-717. doi: 10.1207/s15326942dn3002_3. PMID: 16995832.

SALLES, J. F. **Prefácio.** In: DEPAULA, J. J.; MALLOY-DINIZ, L. F. Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT): livro de Instruções. 1. ed. - São Paulo: Vetor, 2018.

SALOKANGAS, R. K.; HONKONEN, T.; STENGARD, E.; KOIVISTO, A. M. **To be or not to be married—that is the question of quality of life in men with schizophrenia.** Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2001 Aug; 36(8):381-90. doi: 10.1007/s001270170028. PMID: 11766968.

SALVADOR, L. S.; MARTINS, G. A.; MOURA, R.; HAASE, V. G. **Teste de Trilhas.** In: JÚLIO-COSTA, A.; MOURA, R.; HAASE, V. G. (Orgs.). Compêndio de testes neuropsicológicos: atenção, funções executivas e memória. 1. ed. São Paulo: Hogrefe, 2017.

SÁNCHEZ-CUBILLO, I.; PERIÁNEZ, J. A.; ADROVER-ROIG, D.; RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, J. M.; RÍOS-LAGO, M.; TIRAPU, J.; BARCELÓ, F. **Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities.** J Int Neuropsychol Soc. 2009 May; 15(3):438-50. doi: 10.1017/S1355617709090626. PMID: 19402930.

SANTANA, A.N.; MELO, M.R.A.; MINERVINO, C.A.S.M. **Instrumentos de Avaliação das Funções Executivas: Revisão Sistemática dos Últimos Cinco Anos.**

Avaliação Psicológica, 2019, 18(1), pp. 96-107. DOI: 10.15689/ap.2019.1801.14668.11.

SEABRA, A. G.; DIAS, N. M.; MACEDO, E. C. DE. **Neuropsicologia cognitiva e avaliação neuropsicológica cognitiva: contexto, definição e objetivo.** In: SEABRA, A. G.; DIAS, N. M. (Organizadoras). Avaliação Neuropsicológica Cognitiva Atenção e Funções Executivas. 1. ed. São Paulo: Memnon, 2012.

SEEMAN, M. V. **Secondary effects of antipsychotics: women at greater risk than men.** Schizophr Bull. 2009 Sep; 35(5):937-48. doi: 10.1093/schbul/sbn023. Epub 2008 Apr 9. PMID: 18400811; PMCID: PMC2728808.

SEEMAN, M. V. **Does Gender Influence Outcome in Schizophrenia?** Psychiatr Q. 2019 Mar; 90(1):173-184. doi: 10.1007/s11126-018-9619-y. PMID: 30484001.

SEEMAN, M. V. **Men and women respond differently to antipsychotic drugs.** Neuropharmacology. 2020 Feb; 163:107631. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.008. Epub 2019 May 8. PMID: 31077728.

SEEMAN, M. V. **The Pharmacodynamics of Antipsychotic Drugs in Women and Men.** Front Psychiatry. 2021 Apr 9; 12:650904. doi: 10.3389/fpsyt.2021.650904. PMID: 33897500; PMCID: PMC8062799.

SEEMAN, M. V. **Sex/Gender differences in schizophrenia: Thinking back and thinking forward.** Psychiatry Res. 2022 Oct; 316:114738. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114738. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35905691.

SILVA, J. B. L.; STARLING-ALVES, I.; MOURA, R.; HAASE, V. G. **Teste Stroop Vitória.** In: JÚLIO-COSTA, A.; MOURA, R.; HAASE, V. G. (Orgs.). Compêndio de testes neuropsicológicos: atenção, funções executivas e memória. 1. ed. São Paulo: Hogrefe, 2017.

SMID, H. G. O. M.; MARTENS, S.; DE WITTE, M. R.; BRUGGEMAN, R. (2013) **Inflexible Minds: Impaired Attention Switching in Recent-Onset Schizophrenia.** PLoS ONE 8(10): e78062. doi:10.1371/journal.pone.0078062.

SONG, M.; GRAUBARD, B. I.; RABKIN, C. S.; ENGELS, E. A. **Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population.** Sci Rep. 2021 Jan 11; 11(1):464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7. PMID: 33431958; PMCID: PMC7801737.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas.** Tradução Patricia Lydie Voeux. Revisão técnica Irismar Reis de Oliveira. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SUMIYOSHI, C.; SUMIYOSHI, T.; NOHARA, S.; YAMASHITA, I.; MATSUI, M.; KURACHI, M.; NIWA, S. **Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects.** Schizophr Res. 2005 Apr 1; 74(1):91-100. doi: 10.1016/j.schres.2004.05.011. PMID: 15694758.

TEMPLETON, A. J.; MCNAMARA, M. G.; SERUGA, B.; VERA-BADILLO, F. E.; ANEJA, P.; OCANA, A.; LEIBOWITZ-AMIT, R.; SONPAVDE, G.; KNOX, J. J.; TRAN, B.; TANNOCK, I. F.; AMIR, E. **Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis.** J Natl Cancer Inst. 2014 May 29; 106(6):dju124. doi: 10.1093/jnci/dju124. PMID: 24875653.

TOMBAUGH, T. N. (2004). **Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education.** Archives of Clinical Neuropsychology, 19(2), 203–214.

UDDIN, L. Q. **Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations.** Nat Rev Neurosci. 2021 Mar; 22(3):167-179. doi: 10.1038/s41583-021-00428-w. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33536614; PMCID: PMC7856857.

UENO, F.; IWATA, Y.; NAKAJIMA, S.; CARAVAGGIO, F.; RUBIO, J. M.; HORGA, G.; CASSIDY, C. M.; TORRES-CARMONA, E.; DE LUCA, V.; TSUGAWA, S.; HONDA, S.; MORIGUCHI, S.; NODA, Y.; GERRETSEN, P.; GRAFF-GUERRERO, A. **Neuromelanin accumulation in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.** Neurosci Biobehav Rev. 2022 Jan; 132:1205-1213. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.028. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34718049; PMCID: PMC9059704.

VIDOVIC, B.; MILOVANOVIC, S.; DORDEVIC, B.; KOTUR-STEVLJEVIC, J.; STEFANOVIC, A.; IVANISEVIC, J.; MILJKOVIC, M.; SPASIC, S.; STOJANOVIC, D.; PANTOVIC, M. **Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia.** Psychiatr Danub. 2014 Sep; 26(3):205-13. PMID: 25191766.

WALKUP, J.; GALLAGHER, K.; **Schizophrenia and the life course: national findings on gender differences in disability and service use.** Int J Aging Hum Dev 1999; 49:79-105.

WANG, H.; XU, J.; LAZAROVICI, P.; ZHENG, W. **Dysbindin-1 Involvement in the Etiology of Schizophrenia.** Int J Mol Sci. 2017 Sep 22; 18(10):2044. doi: 10.3390/ijms18102044. PMID: 28937620; PMCID: PMC5666726.

WANG, X.; ZHANG, G.; JIANG, X.; ZHU, H.; LU, Z.; XU, L. **Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies.** Atherosclerosis. 2014 May; 234(1):206-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24681815.

WATANABE, Y.; SOMEYA, T.; NAWA, H. **Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models.** Psychiatry Clin Neurosci. 2010 Jun; 64(3):217-30. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02094.x. PMID: 20602722.

WECHSLER, D. (1896) – **Wais-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos: manual de administração e avaliação** / David Wechsler; tradução Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva. – São Paulo: Pearson Clinical Brasil. 2004. 17ª reimpr. da 1ª ed. de 2004.

WONG, C. H. Y.; LIUD, J.; LEE, T. M. C.; TAO, J.; WONG, A. W. K.; CHAU, B. K. H.; CHEN, L.; CHAN, C. C. H. **Fronto-cerebellar connectivity mediating cognitive processing speed.** *NeuroImage* 226 (2021) 117556.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental disorders: Key Facts: Schizophrenia.** 8 June 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Acesso em: 15 abr. 2023.

YANG, A. C.; TSAI, S. J. **New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis.** *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 3; 18(8):1689. doi: 10.3390/ijms18081689. PMID: 28771182; PMCID: PMC5578079.

YANG, Y.; ZHANG, L.; GUO, D.; ZHANG, L.; YU, H.; LIU, Q.; SU, X.; SHAO, M.; SONG, M.; ZHANG, Y.; DING, M.; LU, Y.; LIU, B.; LI, W.; YUE, W.; FAN, X.; YANG, G.; LV, L. **Association of *DTNBPI* With Schizophrenia: Findings From Two Independent Samples of Han Chinese Population.** *Front Psychiatry.* 2020 May 25; 11:446. doi: 10.3389/fpsy.2020.00446. PMID: 32581860; PMCID: PMC7286384.

ZANELLO, A.; BERTHOUD, L.; VENTURA, J.; MERLO, M. C. **The Brief Psychiatric Rating Scale (version 4.0) factorial structure and its sensitivity in the treatment of outpatients with unipolar depression.** *Psychiatry Res.* 2013 Dec 15; 210(2):626-33. doi: 10.1016/j.psychres.2013.07.001. Epub 2013 Jul 26. PMID: 23890713; PMCID: PMC4059178.

ZHANG, X. Y.; CHEN, da C.; XIU, M. H.; YANG, F. D.; HAILE, C. N.; KOSTEN, T. A.; et al. (2012). **Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients.** *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 7, 1025-1033.

ZHOU, X.; WANG, X.; LI, R.; YAN, J.; XIAO, Y.; LI W.; SHEN, H. **Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Independently Associated With Severe Psychopathology in Schizophrenia and Is Changed by Antipsychotic Administration: A Large-Scale Cross-Sectional Retrospective Study.** *Front Psychiatry.* 2020 Oct 30; 11:581061. doi: 10.3389/fpsy.2020.581061. PMID: 33192726; PMCID: PMC7661461.

ZHUO, C.; CHEN, G.; CHEN, J.; YANG, L.; ZHANG, Q.; LI, Q.; WANG, L.; MA, X.; SUN, Y.; JIA, F.; TIAN, H.; JIANG, D. **Baseline global brain structural and functional alterations at the time of symptom onset can predict subsequent cognitive deterioration in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: Evidence from a follow-up study.** *Front Psychiatry.* 2022 Oct 14; 13:1012428. doi: 10.3389/fpsy.2022.1012428. PMID: 36311504; PMCID: PMC9615917.

ANEXO A

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego, randomizado para avaliar o efeito do ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia

Pesquisador: LIA LIRA OLIVIER SANDERS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 92598718.1.3001.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.311.384

Apresentação do Projeto:

Este é um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em que analisaremos o efeito do uso de ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Cinquenta pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo serão divididos em dois grupos de 25 pacientes, que receberão comprimidos idênticos com placebo ou 100mg/dia de ácido alfa-lipoico, por 16 semanas. Medicação antipsicótica já em uso não será interrompida ou alterada no período. Compararemos os escores de sintomas positivos, negativos e cognitivos, antes e depois do tratamento. Avaliaremos alterações no peso, circunferência abdominal, enzimas hepáticas, hemoglobina glicada, níveis de defesas antioxidantes e parâmetros de estresse oxidativo, hemograma, vitamina B12, tiamina e folato eritrocitário, BDNF, leptina, isoprostanos, metagenômica fecal e ressonância magnética funcional de crânio antes e depois do tratamento. Também correlacionaremos alelos implicados na patofisiologia da esquizofrenia e a resposta individual à terapia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Verificar se o uso de ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos reduz sintomas negativos, positivos e cognitivos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.311.384

Objetivos específicos: verificar se os pacientes apresentam redução de efeitos colaterais da medicação antipsicótica, como sintomas extrapiramidais (acinesia e acatisia) e discinesia tardia, com a adição de ácido lipoico ao esquema terapêutico; observar alterações inerentes ao funcionamento integrado do córtex cerebral através da realização de ressonância magnética funcional de crânio antes e depois da administração do ácido lipoico ou placebo nos pacientes do estudo; quantificar alterações no perfil lipídico, glicemia de jejum, enzimas hepáticas, peso e circunferência abdominal, hemograma, vitamina B12, tiamina (vit B1) e folato eritrocitário, decorrentes da terapia com ácido alfa-lipoico; comparar as defesas antioxidantes e parâmetros de estresse oxidativo, a saber, níveis de glutatona reduzida (GSH), peroxidação lipídica e nitrito, isoprostanos, bem como os níveis de Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) e leptina antes e depois do tratamento; observar se existe relação entre alterações genéticas implicadas na esquizofrenia (DRD2 (11q23.2), GRM3 (7q21.12), CACNA1I (22q13.1), KCTD13 (16p11.2), HCN1 (5p21), SATB2 (2q33.1)) e a resposta clínica ao tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora refere os seguintes riscos e benefícios:

- Os riscos envolvem um leve incômodo durante a coleta de sangue, além de algum constrangimento por não resolução de tarefas de habilidades mentais. É possível que haja uma reação alérgica leve à medicação. Náusea, vômitos e vertigem são reações esperadas apenas com doses elevadas. Não se espera quaisquer efeitos colaterais com a baixa dose de 100mg/dia, via oral, utilizada neste estudo. A avaliação por questionários psiquiátricos e teste psicológicos pode gerar cansaço físico e mental, bem como constrangimento em responder. Durante o exame de imagem (ressonância magnética) o participante poderá apresentar claustrofobia, que é um medo e desconforto por locais fechados. Caso isso aconteça, não faremos o exame. Não se utilizará sedação anestésica, nem qualquer forma de contraste ou medicação endovenosa para o exame de ressonância. -

Benefícios: além da eventual melhora dos pacientes que receberem o tratamento experimental, acredita-se que a participação dos pacientes no estudo contribuirá para ampliar o leque de terapias medicamentosas disponíveis para os pacientes com esquizofrenia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e exequível.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.311.384

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados e adequados: Termo de ciência da unidade de imagem do HUWC/UFC assinado em 06 de abril de 2018, Escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), Currículo da pesquisadora principal, ESCALA DE AVALIAÇÃO SIMPSON-ANGUS PARA SINTOMAS EXTRAPIRAMIDAIIS, projeto de pesquisa, cronograma, orçamento e TCLE.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa não apresenta óbice ético e poderá ser iniciada.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar relatórios parcial e final a este CEP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1234792.pdf	21/04/2019 15:27:21		Aceito
Outros	Carta_resposta_210219.jpg	21/02/2019 15:29:07	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto200219.docx	21/02/2019 15:24:24	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_200219.docx	21/02/2019 15:23:59	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_LeonardoJoseAraujoMacedodeAlcantara.pdf	15/11/2018 16:47:27	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_FernandaPalhanoXavierdeFontes.pdf	15/11/2018 16:47:03	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_MariaGorettiRodriguesdeQueiroz.pdf	15/11/2018 16:46:22	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_DavidFreitasdeLucena.pdf	15/11/2018 16:45:45	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_SilvaniaMariaMendesdeVasconcelos.pdf	15/11/2018 16:44:29	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_DanielleMacedoGaspar.pdf	15/11/2018 16:43:25	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.311.384

Outros	Lattes_EugeniodeMouraCampos.pdf	15/11/2018 16:41:51	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_IlgnerJustaFrota.pdf	15/11/2018 16:39:59	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_CarlosWinstonLuzCostaFilho.pdf	15/11/2018 16:39:23	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_Lia_Lira_Olivier_Sanders.pdf	15/11/2018 16:38:17	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_6.jpg	15/11/2018 16:21:45	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_5.jpg	15/11/2018 16:21:32	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_4.jpg	15/11/2018 16:21:18	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_3.jpg	15/11/2018 16:20:43	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_2.jpg	15/11/2018 16:20:26	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_1.jpg	15/11/2018 16:18:42	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lista_pesquisadores.jpg	15/11/2018 16:14:01	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_151118.jpg	15/11/2018 16:05:54	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_151118.jpg	15/11/2018 16:05:28	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Anuencia_GEP_HUWC.jpg	15/11/2018 16:04:58	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP_HUWC_pag_2.jpg	15/11/2018 16:04:16	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto250918.docx	27/09/2018 15:21:23	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_250918.docx	27/09/2018 15:20:38	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	AutorizacaoRadio.pdf	20/09/2018 13:43:37	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	autorizacao_radio.jpg	29/08/2018 11:45:11	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	do20180420p03.pdf	29/08/2018 09:57:05	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	carta_cep.jpg	28/08/2018 13:50:13	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	CurriculoLattes.pdf	28/08/2018 13:49:40	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.311.384

Brochura Pesquisa	questionarios_formularios.pdf	13/04/2018 09:04:48	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
-------------------	-------------------------------	------------------------	-----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 08 de Maio de 2019

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ESTUDO DE “DE LIMA ET AL. (2023)”

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA: Ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego, randomizado para avaliar o efeito do ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia

Coordenador: Dra. Lia Oliver Sanders

Prezado (a) colaborador (a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “*Ensaio Clínico, Prospectivo, Duplo-Cego, Randomizado para Avaliar o Efeito do Ácido Alfa-lipoico como Terapia Adjuvante aos Antipsicóticos no Tratamento da Esquizofrenia*”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

1. PARTICIPANTES DA PESQUISA: Sua participação, assim como a de outros convidados, ocorrerá por livre e espontânea vontade. Nesta pesquisa participarão somente os participantes que, ao serem convidados a colaborar, concordem em participar.

2. ENVOLVIMENTO NA PESQUISA: Ao iniciar o estudo, você responderá a perguntas sobre seus sintomas e aspectos gerais das suas atividades diárias (dezoito perguntas); participará de jogos ou testes de avaliação de habilidades cognitivas e realizará exame de imagem por ressonância de crânio. Também mediremos seu peso e circunferência abdominal, coletaremos uma amostra de sangue (11mL) e de fezes. A avaliação inicial durará em torno de uma hora e trinta minutos. O exame de ressonância em si durará cerca de dez minutos, mas entre deslocamento até o local do exame e instruções, prevemos em torno de quarenta minutos. O exame de ressonância magnética é de caráter experimental e não faz parte da avaliação de rotina do seu transtorno.

Você será orientado a tomar, diariamente, via oral, em caráter experimental, uma cápsula de 100mg de ácido alfa-lipoico, por 4 meses. Os medicamentos de que já faça uso serão mantidos conforme uso prévio.

Você terá de comparecer ao hospital mensalmente para responder a perguntas sobre os seus sintomas. Estas visitas serão mais breves que a primeira e durarão em torno de trinta minutos. Ao completar quatro meses de tratamento, repetiremos os mesmos procedimentos realizados no início (questionários, jogos e testes, medidas de peso e circunferência abdominal, coleta de amostra de sangue (11mL) e de fezes, além da realização de exame de imagem por ressonância de crânio (a ser realizada no Hospital Universitário Walter Cantídio). Nessa etapa precisaremos do mesmo tempo da primeira avaliação.

A avaliação por questionários psiquiátricos e teste psicológicos pode gerar cansaço físico e mental, bem como constrangimento em responder. Não se preocupe com suas respostas, pois apenas os profissionais que estarão lhe entrevistando saberão o que você disse, e suas informações serão confidenciais.

Durante o exame de imagem (ressonância magnética) você poderá apresentar claustrofobia, que é um medo e desconforto por locais fechados. Caso isso aconteça, não faremos o exame. Não usaremos sedação anestésica, nem qualquer forma de contraste ou medicação endovenosa para o exame de ressonância. Para minimizar a chance de quaisquer problemas, perguntaremos a respeito de sua história médica antes de você iniciar no estudo. Os membros da pesquisa assumem a responsabilidade de dar assistência integral ao paciente durante a realização do exame.

Lembramos que você tem a liberdade de se recusar a participar e pode ainda deixar de responder em qualquer momento da pesquisa, sem nenhum prejuízo. Além disso, ainda tem o direito de ficar com uma das vias do termo de consentimento.

Sempre que quiser você poderá pedir mais informações sobre a pesquisa. Para isso, poderá entrar em contato com o coordenador da pesquisa.

3. RISCOS E DESCONFORTOS: A participação nesta pesquisa oferece poucos riscos e complicações aos participantes. Prospectivamente podemos citar um leve incômodo durante a coleta de sangue, além de algum constrangimento por não resolução de tarefas de habilidades mentais.

É possível que haja uma reação alérgica leve à medicação. Náusea, vômitos e vertigem são reações esperadas apenas com doses elevadas. Não esperamos quaisquer efeitos colaterais com a baixa dose de 100mg/dia, via oral, utilizada neste estudo.

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa seguem as normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e não oferecem risco a sua integridade física, psíquica e moral. Nenhum dos procedimentos utilizados oferece riscos a sua dignidade.

4. CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Apenas os membros do grupo de pesquisa terão conhecimento das respostas, seu nome não será mencionado em nenhum momento. Todos os dados serão analisados em conjunto, garantindo o caráter anônimo das informações. Os resultados poderão ser utilizados em eventos e publicações científicas.

5. BENEFÍCIOS: Ao participar desta pesquisa você não deverá ter nenhum benefício direto. Entretanto, espera-se que a realização deste estudo nos forneça dados importantes acerca do papel terapêutico do ácido lipóico em pacientes com esquizofrenia, o que servirá de base para possíveis programas de tratamento.

6. PAGAMENTO: Você não terá nenhum tipo de despesa por participar desta pesquisa. E nada será pago por sua participação. Entretanto, se você desejar, poderá ter acesso a vias dos relatórios da pesquisa contendo os resultados do estudo. Para tanto, entre em contato com o pesquisador responsável no endereço abaixo.

Endereço do responsável pela pesquisa:

Nome: Dra. Lia Lira Oliver Sanders

Instituição: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM)

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE

Telefones para contato: (85) 3366-8338

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, ____ anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

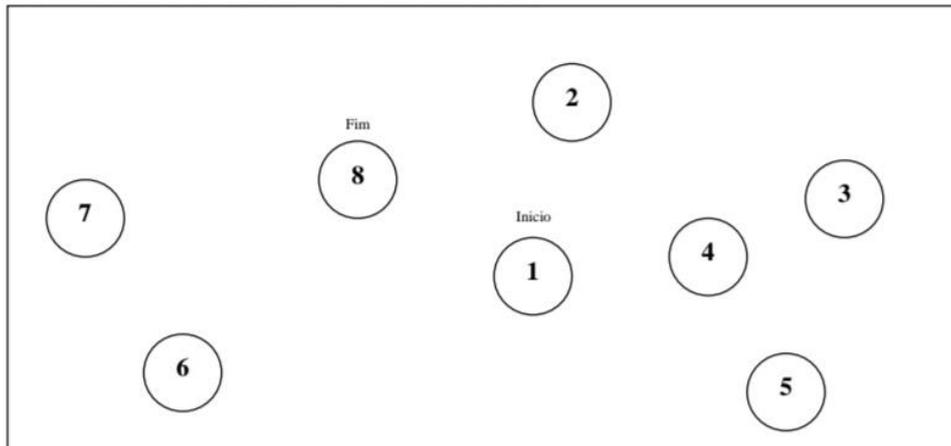
Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
Nome do pesquisador principal	Data	Assinatura
Nome do Responsável legal/testemunha (se aplicável)	Data	Assinatura
Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura

ANEXO C

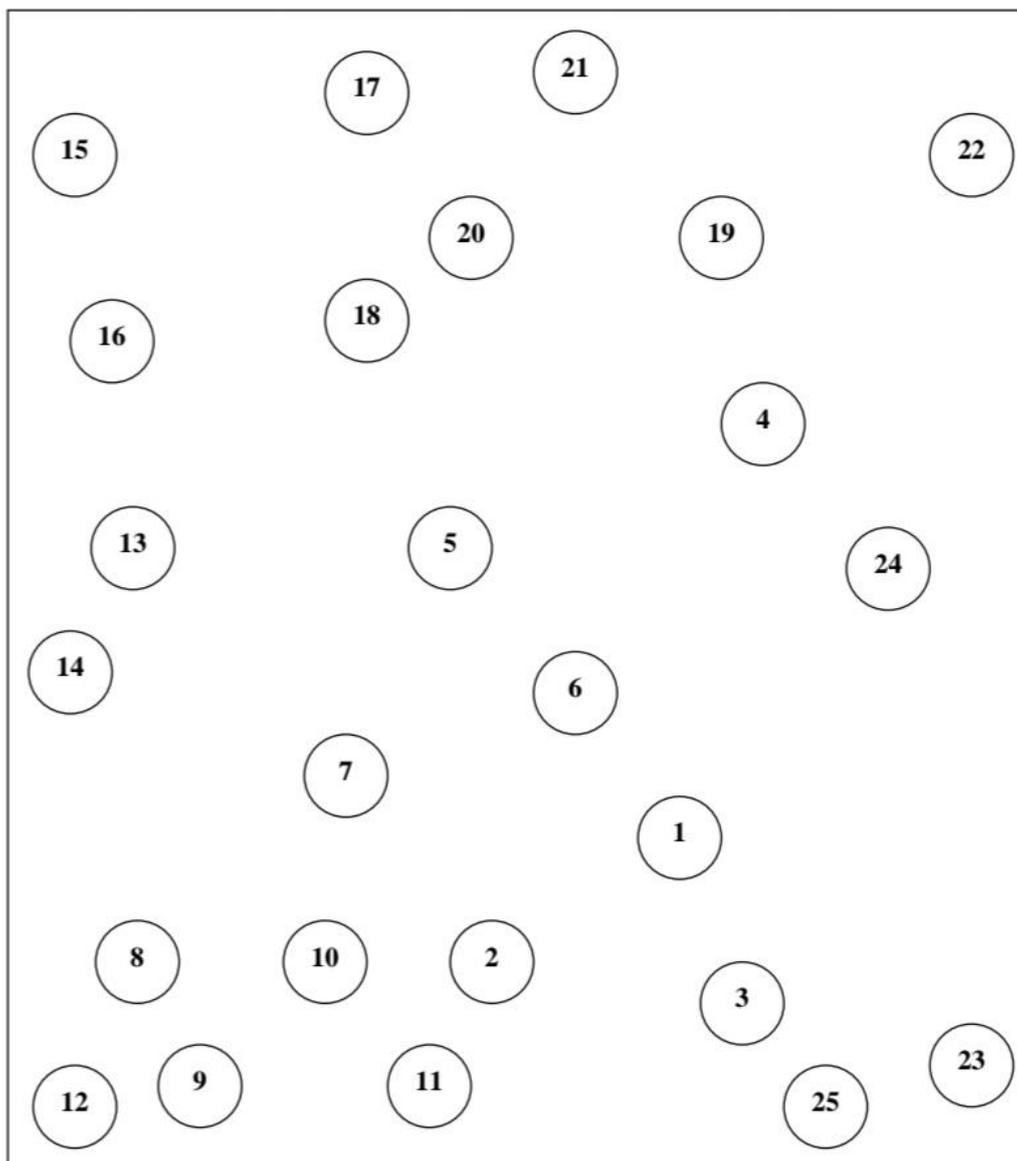
Trail Making Test (Parte A) - Exemplo

Código: _____ Data: _____ Tempo: _____



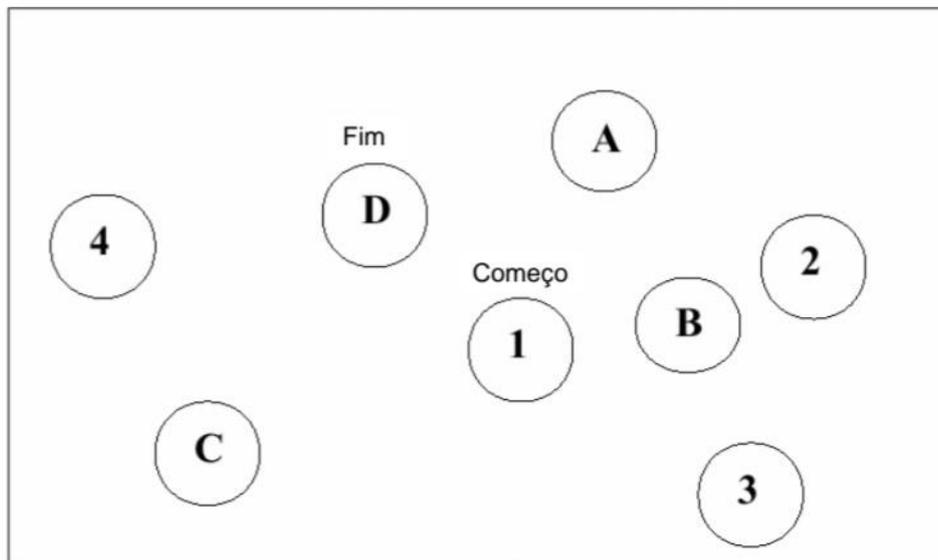
Trail Making Test (Parte A)

Código: _____ Data: _____ Tempo: _____



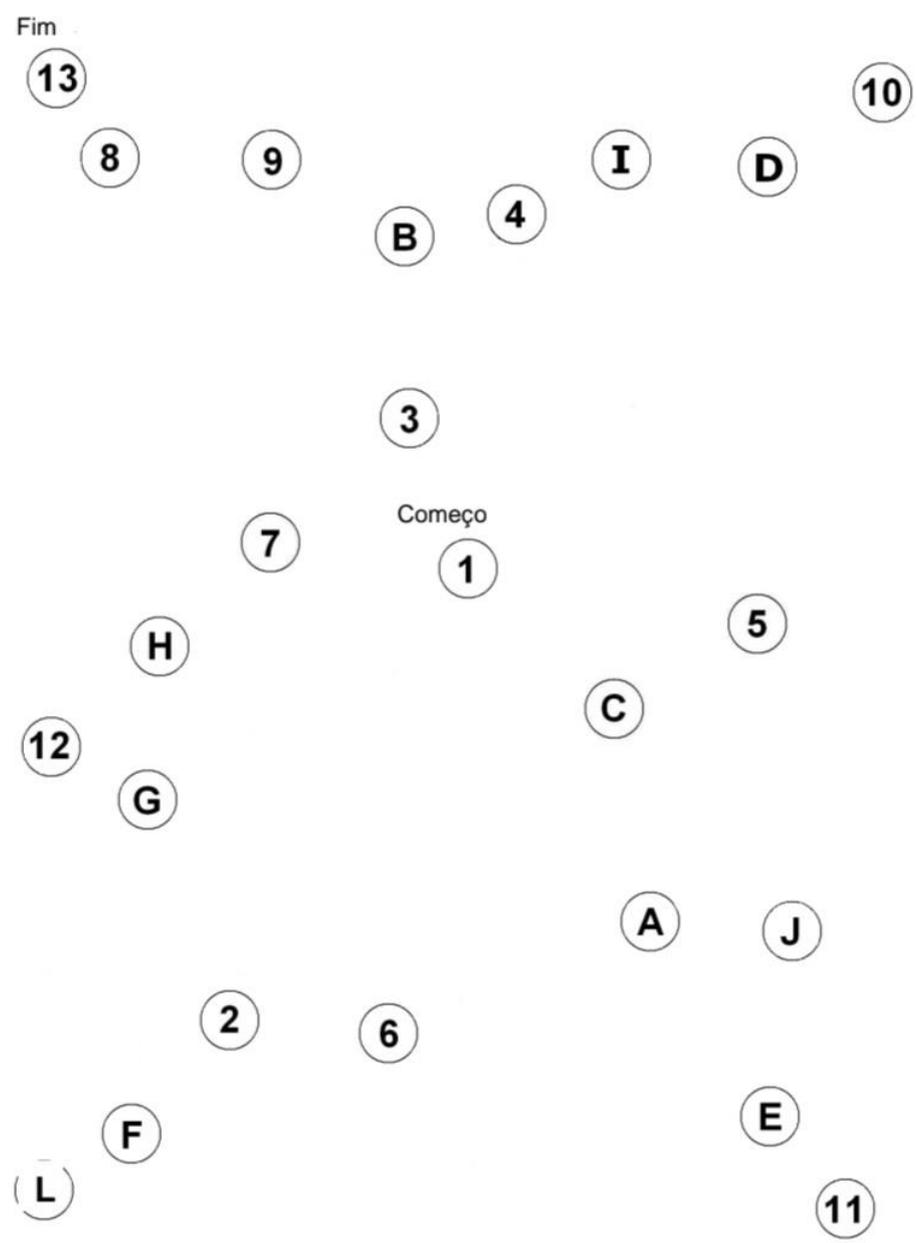
ANEXOD

TESTE DE TRILHAS PARTE B (TTB) - Exemplo



Tempo=_____s

TESTE DE TRILHAS PARTE B (TTB)



ANEXO E

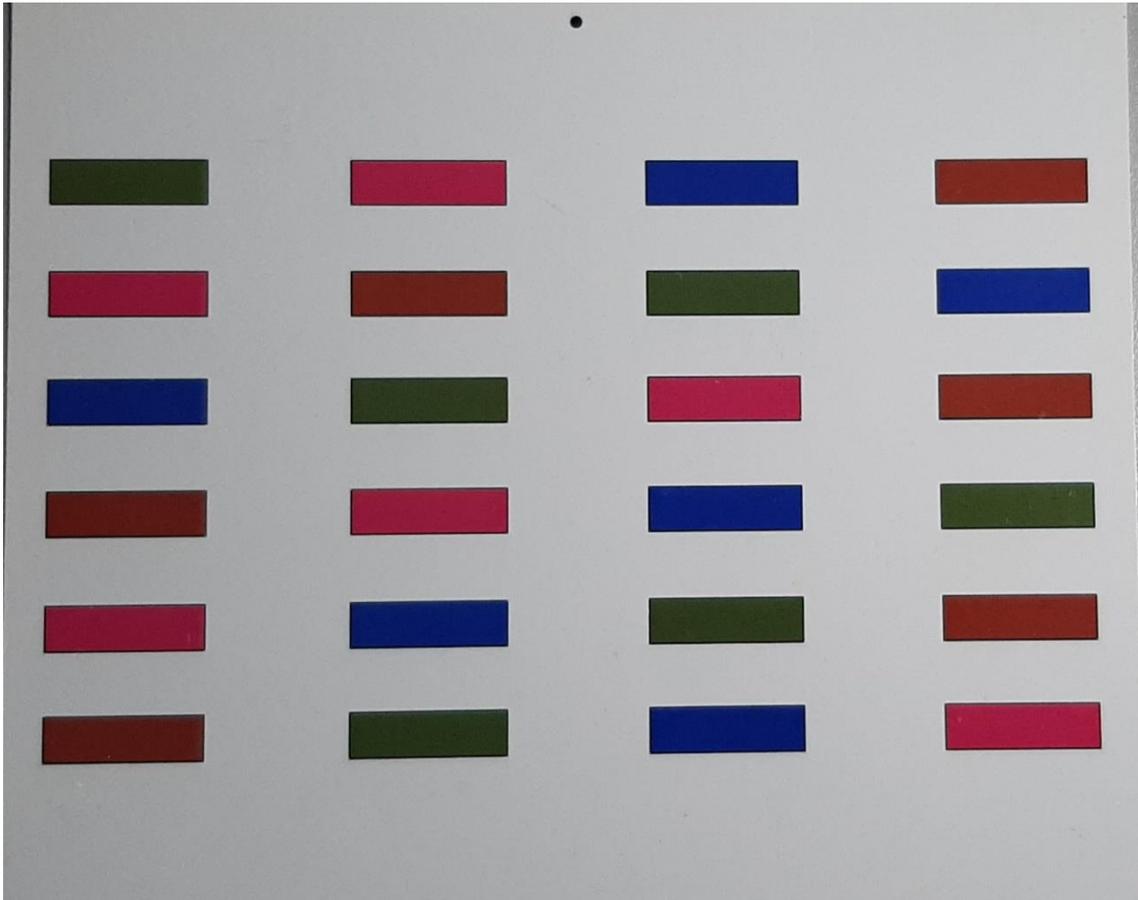
CUBOS DE CORSI



ANEXO F

TESTE STROOP VICTÓRIA - VERSÃO ADAPTADA

CARTÃO RETÂNGULOS



CARTÃO PALAVRAS

CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
HOJE	TUDO	NUNCA	CADA
NUNCA	CADA	TUDO	HOJE
TUDO	HOJE	CADA	NUNCA
CADA	NUNCA	HOJE	TUDO
NUNCA	TUDO	CADA	HOJE

CARTÃO CORES

MARROM	AZUL	ROSA	VERDE
AZUL	VERDE	MARROM	ROSA
MARROM	ROSA	VERDE	AZUL
VERDE	AZUL	ROSA	MARROM
MARROM	VERDE	AZUL	ROSA
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

ANEXO G**TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA (FVS) –****CATEGORIA ANIMAIS**

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: ____

DATA DA APLICAÇÃO: ____/____/____ PONTUAÇÃO: ____

INSTRUÇÕES: Quero que você me fale nomes de animais, o máximo possível e o mais rápido que puder. Pode ser o nome de qualquer animal. Pode começar. (Após instruções, ativar o cronômetro e marcar o tempo de 1 minuto).

1)	16)
2)	17)
3)	18)
4)	19)
5)	20)
6)	21)
7)	22)
8)	23)
9)	24)
10)	25)
11)	26)
12)	27)
13)	28)
14)	29)
15)	30)

ANEXO H

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL FONOLÓGICA (FVF) – LETRAS F-A-S

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: ____

DATA DA APLICAÇÃO: ____/____/____ PONTUAÇÃO: ____

INSTRUÇÕES: Quero que você me fale palavras com a letra F, mas não podem ser substantivos próprios (nomes de pessoas nem de lugares), também não podem ser palavras parecidas (ex.: verbos conjugados). Fale o máximo de palavras possível e o mais rápido que puder. Pode começar. Seguir a mesma orientação para as letras A e S. (Após instruções, ativar o cronômetro e marcar o tempo de 1 minuto para cada letra).

F	A	S
1)	1)	1)
2)	2)	2)
3)	3)	3)
4)	4)	4)
5)	5)	5)
6)	6)	6)
7)	7)	7)
8)	8)	8)
9)	9)	9)
10)	10)	10)
11)	11)	11)
12)	12)	12)
13)	13)	13)
14)	14)	14)
15)	15)	15)
16)	16)	16)
17)	17)	17)
18)	18)	18)
19)	19)	19)
20)	20)	20)

ANEXO I

ARTIGO PUBLICADO

Frota et al. *BMC Psychiatry* (2023) 23:558
<https://doi.org/10.1186/s12888-023-05050-x>

BMC Psychiatry

RESEARCH

Open Access



Decrease in cognitive performance and increase of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with higher doses of antipsychotics in women with schizophrenia: a cross-sectional study

Ilgner Justa Frota^{1†}, Alissandra Lima Barbosa de Oliveira^{1†}, David Nunes De Lima Jr², Carlos Winston Luz Costa Filho³, Carlos Eduardo de Souza Menezes⁴, Michelle Verde Ramo Soares¹, Adriano José Maia Chaves Filho¹, Deniele Bezerra Lós¹, Roberta Tavares de Araújo Moreira¹, Glautemberg de Almeida Viana⁵, Eugênio de Moura Campos², Silvânia Maria Mendes Vasconcelos¹, Mary V. Seeman⁶, Danielle S. Macêdo¹ and Lia Lira Olivier Sanders²

Abstract

Background We explored the relationship between symptoms, cognitive performance, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) (three markers of inflammation), and antipsychotic dose (in chlorpromazine units) in male and female patients with schizophrenia.

Methods We conducted a cross-sectional analysis in patients with schizophrenia of the complete blood count and the results of neuropsychological testing, using the Welch t-test to compare groups and the Pearson test for correlations.

Results We found that the NLR and the PLR are higher among women with schizophrenia when compared with men. In women, the NLR and the PLR correlate positively with antipsychotic drug dose and inversely with a working memory test (Direct Digit Span). Higher doses of antipsychotics are associated with worse working and semantic memory and mental flexibility in the women in our sample.

Conclusion Higher doses of antipsychotics were associated with worse working and semantic memory and mental flexibility in women with schizophrenia. No such correlations were present in men, suggesting that, in female patients, cognitive performance deteriorates as the antipsychotic dose is increased, a finding that could be mediated

[†]Ilgner Justa Frota and Alissandra Lima Barbosa de Oliveira shared the first authorship.

*Correspondence:
 Ilgner Justa Frota
 ilgner0@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.