



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

CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO

**AVALIAÇÃO DE RETROTRANSPOSONS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA
RESISTENTE AO TRATAMENTO**

FORTALEZA

2025

CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará – UFC, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Farmacologia. Área de concentração: Neuropsicofarmacologia.

Orientador: Prof. Dr. David De Lucena

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Danielle Macêdo
Gaspar

FORTALEZA

2025

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)

D32a Pinho, Carolina Saraiva Nunes de.

Avaliação de Retrotransposons em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento / Carolina Saraiva Nunes de Pinho. – 2025.

116 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2025.

Orientação: Prof. Dr. David Freitas de Lucena.

Coorientação: Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar.

1. Esquizofrenia. 2. Retrotransposons. 3. Biomarcadores. 4. Esquizofrenia Resistente ao Tratamento. 5. Epigenética. I. Título.

CDD 610

CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO

**AVALIAÇÃO DE RETROTRANSPOSONS EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA
RESISTENTE AO TRATAMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará – UFC, como requisito à obtenção do título de doutora em Farmacologia.
Área de concentração:
Neuropsicofarmacologia.

Aprovada em: 26/02/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. David Freitas de Lucena
Universidade Federal do Ceará -UFC (Orientador)

Prof.^a Dr.^a Clarissa Severino Gama
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Prof. Dr. Gilberto Sousa Alves
Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof.^a Dr.^a Karoline Sabóia Aragão
Universidade de fortaleza – UNIFOR

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Universidade Federal do Ceará – UFC

À minha mãe, pelo apoio em todas as etapas de transição na minha vida
e pela importante função de realizar a revisão ortográfica desta tese.
Ao meu pai, que sempre me ensinou a importância do estudo e que foi,
como pesquisador, um exemplo de caminho a ser seguido.
Aos meus irmãos, que desbravaram esse caminho da pesquisa
e me incentivaram a realizar esta meta.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas Natália Fiorenza, Manoela Rebouças, Annyta Frota, Caio Andrade, Michelle Verde, Camilla Teles, Hoanna Castro, Marylane Viana, pelo apoio fundamental na extração, armazenamento e análise das amostras.

Às colegas Francilene Silva, Jussara Rodrigues e Cássia Oliveira, pelo especial apoio na pesquisa, agindo muitas vezes como coorientadoras. Ao colega Dino César, pelo apoio fundamental na coleta das amostras. À psicóloga Lina Ferreira, pela realização dos testes neuropsicológicos.

À saudosa técnica de enfermagem Regina, que participou por tempo significativo na coleta das amostras.

Aos pacientes que proporcionaram a realização desse estudo.

Aos colegas do Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto, que de maneira incansável nos ajudaram a recrutar os pacientes da pesquisa.

Ao Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto e ao CAPS da regional III, que permitiram a realização da pesquisa em suas instituições.

Ao laboratório de Neuropsicofarmacologia do NPDM, que ofereceu o espaço necessário à realização da pesquisa.

Às agências de fomento CAPS e CNPq, que financiaram o estudo.

Em especial:

Ao meu orientador, Prof. Dr. David de Lucena, pela mentalidade imaginativa e exploradora.

À minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Danielle Macêdo Gaspar, pela escolha do tema, pelo delineamento da pesquisa e pelo acompanhamento em todas as etapas da pesquisa, o que foi fundamental na orientação metodológica.

*“A alma é essa coisa que nos pergunta
se a alma existe”.*
(Mário Quintana)

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental desencadeado por fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Recentemente, a expressão de Retrovírus Endógenos Humanos (HERVs), como o HERV-W e do Elemento Nuclear Intercalado Longo 1 (LINE-1), tem sido associada à esquizofrenia, indicando um possível papel de mecanismos inflamatórios na gravidade dos sintomas. A identificação de biomarcadores relacionados a esses elementos é essencial para o diagnóstico precoce e a melhoria do tratamento. Este estudo visou principalmente avaliar a expressão dos genes HERV-W ENV e do LINE-1 e a metilação do LINE-1 em portadores de esquizofrenia respondedores e resistentes ao tratamento comparando com pessoas saudáveis. Os participantes foram recrutados de forma a compor quatro grupos: Saudáveis (controle n=16), Respondedores a tratamento antipsicótico convencional, excluindo a clozapina (n=15), portadores de Esquizofrenia Resistente a tratamento antipsicótico (TRS) e Respondedores a clozapina (n=14) e portadores de Esquizofrenia Ultrarresistente a tratamento (UTRS n= 14). O estudo foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (CEP/UFC/PROPESQ). Os participantes com esquizofrenia foram submetidos a avaliação clínica com a aplicação da escala *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) para estimar a pontuação total e de sintomas positivos. Os participantes foram também submetidos a testes neuropsicológicos como a Escala Abreviada de Inteligência (sigla inglesa WASI) e o Teste Indicador de Velocidade de Processamento do Raciocínio e Atenção, o *Feinstein Attention Test* (FDT), além do Inventário de Habilidades Sociais (IHS) para avaliar déficits cognitivos e sociais. A expressão do gene inflamatório/oxidativo RELA que codifica a proteína NFkB, e dos Retrotransposons HERV-W, HERV-W GAG, HERV-W ENV e LINE-1 foi realizada em amostras de *buffy coat* de sangue periférico por RT-PCRq. Foi também realizada a metilação do LINE-1. Foram realizados o teste T para analisar as variáveis discretas e o teste anova para as variáveis contínuas. O nível de significância foi definido em *P ≤ 0.05. Os testes neuropsicológicos e o teste de IHS revelaram déficits cognitivos e sociais em grande parte dos pacientes. A pontuação do BPRS foi significativamente maior no grupo UTRS. A expressão do gene ENV foi significativamente mais elevada no grupo Responder ao Tratamento. No entanto, a expressão do LINE-1 foi maior no grupo UTRS, correlacionando-se com maior gravidade da doença. O grupo UTRS também apresentou um padrão hipometilado quanto ao LINE-1, corroborando com o achado da expressão do mesmo e mostrando novamente sua relação com a gravidade da doença. Os resultados indicam que o LINE-1 pode ser um biomarcador relevante para a gravidade da esquizofrenia, enquanto a expressão do gene ENV do HERV-W parece não estar diretamente associada à gravidade nos grupos testados. Portanto, ao identificar biomarcadores como o LINE-1 e explorar sua regulação epigenética, este estudo abre novos caminhos para estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas, particularmente para pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento, já que, no grupo TRS, a clozapina é a medicação de escolha, porém apresenta efeitos colaterais importantes como síndrome metabólica e agranulocitose, além do que, nesse grupo, apenas 40% responde ao tratamento com clozapina, caracterizando a UTRS.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Retrotransposons, Biomarcadores, Esquizofrenia Resistente ao Tratamento, Epigenética.

ABSTRACT

EVALUATION OF RETROTRANSPOSONS IN PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is a mental disorder triggered by genetic, environmental, and epigenetic factors. Recently, the expression of Human Endogenous Retroviruses (HERVs), such as HERV-W and Long Interspersed Nuclear Element 1 (LINE-1), has been associated with schizophrenia, suggesting a possible role for inflammatory mechanisms in symptom severity. Identifying biomarkers related to these elements is essential for early diagnosis and improved treatment. This study primarily aimed to evaluate the expression of the HERV-W ENV and LINE-1 genes and LINE-1 methylation in patients with treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia compared with healthy individuals. Participants were recruited to form four groups: Healthy (control n=16), Responders to conventional antipsychotic treatment, excluding clozapine (n=15), Patients with Antipsychotic Treatment-Resistant Schizophrenia (TRS) and Responders to clozapine (n=14), and Patients with Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia (UTRS n=14). The study was submitted for review and approved by the UFC Research Ethics Committee (CEP/UFC/PROPESQ). Participants with schizophrenia underwent clinical evaluation with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) to estimate the total and positive symptom scores. Participants also underwent neuropsychological tests such as the Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) and the Feinstein Attention Test (FDT), as well as the Social Skills Inventory (SSI) to assess cognitive and social deficits. The expression of the inflammatory/oxidative gene RELA, which encodes the NFkB protein, and the retrotransposons HERV-W, HERV-W GAG, HERV-W ENV, and LINE-1 was determined in peripheral blood buffy coat samples by qRT-PCR. LINE-1 methylation was also performed. The t-test was performed to analyze discrete variables and the ANOVA test for continuous variables. The significance level was set at * $P \leq 0.05$. Neuropsychological tests and the SSI revealed cognitive and social deficits in most patients. The BPRS score was significantly higher in the UTRS group. ENV gene expression was significantly higher in the Treatment Responding group. However, LINE-1 expression was higher in the UTRS group, correlating with greater disease severity. The UTRS group also showed a hypomethylated LINE-1 pattern, corroborating the finding of its expression and again demonstrating its relationship with disease severity. The results indicate that LINE-1 may be a relevant biomarker for schizophrenia severity, while HERV-W ENV gene expression does not appear to be directly associated with severity in the groups tested. Therefore, by identifying biomarkers such as LINE-1 and exploring its epigenetic regulation, this study opens new avenues for personalized diagnostic and therapeutic strategies, particularly for patients with treatment-resistant schizophrenia, since, in the TRS group, clozapine is the medication of choice, but it presents important side effects such as metabolic syndrome and agranulocytosis, in addition to which, in this group, only 40% respond to treatment with clozapine, characterizing UTRS.

Keywords: Schizophrenia, Retrotransposons, Biomarkers, Treatment-Resistant Schizophrenia, Epigenetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hipótese do Dois Desafios.....	22
Figura 2 – Elementos transponíveis. A. Distribuição das classes de elementos genéticos dentro do genoma humano. B Estrutura dos Retrotransposons com e sem LTRs, detalhando os elementos genéticos específicos como ORF1, ORF2 e as regiões UTR. Além dos genes GAG, PRO, POL e ENV.....	29
Figura 3 – Mecanismo de sinalização do receptor TLR4 ativado por sincitina, resultando na translocação de NF- κ B para o núcleo e subsequente expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23, IL -33, MMP-3, S100 β e INF- γ	31
Figura 4 – Comparação de médias entre Idades por grupo de tratamento.....	54
Figura 5 – Comparação de médias da Idade de Início da Doença por grupo (p-valor acima)	57
Figura 6 – Comparação dos grupos por escores totais da escala BPRS (p-valor acima).....	60
Figura 7 – Comparação dos grupos por escores dos sintomas positivos da escala BPRS (p-valor acima).....	61
Figura 8 – Expressão relativa do gene RELA em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.....	65
Figura 9 – Expressão relativa ao gene HERW ENV em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.....	66
Figura 10 – Expressão relativa ao gene HERV-W GAG em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.....	67
Figura 11 – Expressão relativa ao gene HERV em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.....	68
Figura 12 – Expressão relativa ao gene LINE em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.....	69
Figura 13 – Teste realizado com <i>primer</i> DAPK1 para validação da conversão por bissulfito com visualização das curvas de fluorescência (em duplicata) dos dois padrões de DNA 100% metilado e 0% metilado.....	70
Figura 14 – Picos de melting (em duplicata) dos dois padrões de DNA 100% metilado e 0% metilado.....	71
Figura 15 – Resultados da análise de metilação usando a técnica MS-HRM (Methylation-Sensitive High Resolution Melting), avaliando o status de metilação do elemento LINE-1. A – Curvas de melting normalizadas dos padrões 100% metilado (vermelho) e 0% metilado (roxo) em duplicata, demonstrando padrões de melting característicos de hipermetilação e	

hipometilação. B – Curvas de melting normalizadas do grupo controle, exibindo um padrão hipermetilado. C – Curvas de melting normalizadas do grupo respondedor ao tratamento convencional, indicando um padrão hipermetilado. D – Curvas de melting normalizadas do grupo TRS, revelando um padrão predominante de hipermetilação. E – Curvas de melting normalizadas do grupo UTRS, evidenciando um padrão hipometilado. F – Os resultados foram analisados qualitativamente, considerando as diferenças nos perfis de melting entre os grupos. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, com n = 6/grupo, e os comprimentos dos amplicons foram aproximadamente 141 pb..... 72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sequência de nucleotídeos dos primers utilizados na reação em cadeia de polimerase quantitativa (qPCR).....	45
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes por grupos de estudo.	49
Tabela 3 – Características Sociodemográficas dos Grupos de Estudo.	50
Tabela 4 – Distribuição de renda familiar por grupos de estudo.	52
Tabela 5 – Dados de nível de escolaridade entre os grupos do estudo.	54
Tabela 6 – Dados de faixas etárias de início da esquizofrenia e os hábitos relacionados ao estilo de vida dos participantes.	55
Tabela 7 – Dados de etilismo, prática de atividade física e tempo de doença dos participantes do grupo de estudo.	57
Tabela 8 – Descritivos relativos aos Escores da Escala BPRS, divididos por grupo de estudo.	59
Tabela 9 – Dados de desempenho dos participantes com esquizofrenia em quatro subescalas da WASI (Vocabulário, Cubos, Semelhanças e Raciocínio Matricial).	61
Tabela 10 – Dados de desempenho em processos automáticos e controlados de atenção e raciocínio obtidos pela escala FDT aplicada em pacientes com esquizofrenia.	62
Tabela 11 – Dados descritivos da escala IHS (Inventário de Habilidades Sociais) aplicada em pacientes com esquizofrenia.	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Glutationa peroxidase

AOS (Adult Onset Schizophrenia)

BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro)

BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*)

DALYs (*Disability-Adjusted Life Years* – Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade)

DNA (*Deoxyribonucleic Acid* – Ácido Desoxirribonucleico)

DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais)

EOS (Early Onset Schizophrenia)

FDA (*Food and Drug Administration*)

FDT (*Feinstein Attention Test*)

GABA (*Gamma-AminoButyric Acid* –)

GABA B1 (*Gamma-Aminobutyric Acid B Receptor 1* – Ácido Gama-Aminobutírico Receptor 1),

GSH (*Glutathione Peroxidase* – Glutationa Peroxidase)

HERVs (*Human Endogenous Retroviruses* – Retrovírus Endógenos Humanos)

HIV (*Human Immunodeficiency Virus* – Vírus da Imunodeficiência Humana)

HTLV-1 (*Human T-Lymphotropic Virus Type 1* – Vírus-T Linfotrópico Humano do Tipo 1)

IFN-1 (*Type 1 Interferon* – Interferon Tipo 1)

IHS (Inventário de Habilidades Sociais).

IL-10 (Interleukin-10 – Interleucina- 10)

IL-1 β (Interleukin-1 Beta – Interleucina-1 Beta),

IL-6 (Interleukin-6 – Interleucina -6)

IL-8 (Interleukin-8 – Interleucina -8)

LINEs (*Long Interspersed Nuclear Elements* – Elementos Nucleares Intercalados Longos)

LTR (*Long Terminal Repeat* – Repetições Terminais Longas)

mAb (*Monoclonal Antibodies* – Anticorpo Monoclonal G4/kappa (κ))

mGLU (*Metabotropic Glutamate Receptor* – Receptor Metabotrópico de Glutamato)

MHC (*Major Histocompatibility Complex* – Complexo Maior de Histocompatibilidade)

MIA (*Maternal Immune Activation* – Ativação Imunológica Materna)

mRNA (*Ribonucleic Acid Messenger* – Ácido Ribonucleico Mensageiro)

MSRV (*Multiple Sclerosis Associated Retrovirus* – Elemento Retroviral Associado à Esclerose Múltipla)

ncRNAs (*Non-coding RNAs* – RNAs não codificantes)

NF-κB (*Nuclear Factor-κB* – Fator Nuclear κB)

NMDA (*N-methyl-D-aspartate* – N-metil-D-aspartato)

NPCs (*Neural Progenitor Cells* – Células Progenitoras de Neurônios)

NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Kinase Type 2 Receptor* – Receptor Neurotrófico de Tirosina Quinase Tipo 2)

ORF (*Open Reading Frames* – Fases de Leitura aberta)

PCR (Proteína C Reativa)

ROS (Reactive Oxygen Species – Espécies Reativas de Oxigênio)

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)

SINEs (*Short Interspersed Nuclear Elements* – Elementos Nucleares Intercalados Curtos)

SU (*Cell Surface Domain* – Domínio de Superfície Celular)

TE (*Transposable Elements* – Elementos Transponíveis)

TEPT (Transtorno de Estresse Pós-Traumático)

TLR3 (*Toll-like Receptor 3* – Receptor Toll-like 3)

TLR4 (*Toll-like Receptor 4* – Receptor Toll-like 4)

TM (*Transmembrane Domain* – Domínio Transmembrana)

TNF-α (Tumour Necrosis Factor alpha – Fator de Necrose Tumoral alfa)

TRRIP (*Treatment Response and Resistance in Psychosis*)

TRS (*Treatment Resistant Schizophrenia* – Esquizofrenia Resistente ao Tratamento)

UHR (*Ultra High Risk* – Risco Ultra-Alto)

UTRS (*Ultra-treatment Resistant Schizophrenia* - Esquizofrenia Ultragostante ao tratamento)

WASI (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* – Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler)

YLL (*Years of Life Lost From Mortality* – Anos de Vida Perdidos Devido à Morte Prematura)

YLD (*Years of healthy life lost due to disability* – Anos Vividos com Incapacidade)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	<i>Esquizofrenia.....</i>	18
1.2	<i>Diagnóstico da esquizofrenia</i>	19
1.3	<i>Fisiopatologia da Esquizofrenia</i>	21
1.4	<i>Evolução do Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia: da Clorpromazina às Terapias de Precisão.....</i>	23
1.5	<i>Relação entre Esquizofrenia e Inflamação: Mecanismos Imunológicos e Evidências Neurobiológicas</i>	25
1.6	<i>Elementos Transponíveis: Mecanismos e Impacto na Estrutura e Função Genômica</i>	27
1.6.1	<i>Retrovírus Endógenos e seu Papel na Regulação Genômica e Doenças Humanas</i>	29
1.6.2.	<i>O elemento LINE-1</i>	33
2	JUSTIFICATIVA	36
3	OBJETIVOS	37
3.1	<i>Objetivo geral.....</i>	37
3.2	<i>Objetivos específicos</i>	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	<i>Aspectos Éticos</i>	38
4.2	<i>Delineamento do estudo: Participantes</i>	38
4.2.1	<i>Critérios de inclusão</i>	38
4.2.2	<i>Critérios de exclusão</i>	39
4.2.3	<i>Divisão dos Grupos</i>	39
4.3	<i>Avaliação Psiquiátrica – Escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)</i>	40
4.4	<i>Testes Neuropsicológicos e de Inventário psicológico</i>	41
4.5	<i>Coleta e processamento das amostras.....</i>	43
4.6	<i>Análises Moleculares.....</i>	43
4.6.1	<i>Extração de RNA</i>	43
4.6.2	<i>Síntese do cDNA</i>	44
4.6.3	<i>PCR quantitativo em tempo real (qPCR)</i>	44
4.7	<i>MS-HRM do elemento LINE-1.....</i>	45
4.7.1	<i>Análise específica de metilação por melting de alta resolução (MS-HRM).....</i>	45
4.7.2	<i>Extração do DNA genômico.....</i>	46
4.7.3	<i>Conversão de bissulfito.....</i>	46
4.7.4	<i>Padrões de DNA metilado e não-metilado</i>	47
4.7.5	<i>PCR e pós-análise em software HRM.....</i>	47
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	48

<i>5.1 Análise dos dados sociodemográficos</i>	48
<i>5.2 Análise dos genes RELA e Retrotransposons</i>	48
6 RESULTADOS.....	49
<i>6.1 Dados Sociodemográficos.....</i>	<i>49</i>
<i>6.2 Testes neuropsicológicos e Inventário de Habilidades Sociais</i>	<i>61</i>
<i>6.3 Expressão do gene RELA</i>	<i>64</i>
<i>6.4. Expressão do gene HERV-W ENV.....</i>	<i>65</i>
<i>6.5 Expressão do gene HERV-W GAG</i>	<i>66</i>
<i>6.6 Expressão do gene HERV-W.....</i>	<i>67</i>
<i>6.7 Expressão do gene LINE</i>	<i>68</i>
<i>6.8 Metilação gene LINE 1.....</i>	<i>69</i>
<i>6.8.1 Teste de primers.....</i>	<i>69</i>
<i>6.8.2 Metilação</i>	<i>71</i>
7 DISCUSSÃO.....	74
8 CONCLUSÃO	83
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	84
APÊNDICE.....	95
<i>Apêndice A – Questionário Epidemiológico</i>	<i>95</i>
<i>Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)</i>	<i>97</i>
ANEXOS	100
<i>Anexo A: Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS)</i>	<i>100</i>
<i>Anexo B – Parecer Consubstanciado do Cep.....</i>	<i>109</i>

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é a patologia psiquiátrica mais grave que pode se manifestar no início da idade adulta, a chamada *Adult Onset Schizophrenia* (AOS), ou durante a adolescência, antes dos 18 anos, a *Early Onset Schizophrenia* (EOS). A forma de início precoce corresponde a aproximadamente 40% dos casos e está associada a um prognóstico mais desfavorável (Iasevoli *et al.*, 2022). Os sintomas da esquizofrenia são classificados em três categorias principais: sintomas positivos, como alucinações, delírios e discurso desorganizado; sintomas cognitivos, que incluem déficits de memória e de função executiva; e sintomas negativos, como avolia (falta de motivação), dificuldade de socialização, alogia (empobrecimento do discurso), embotamento afetivo e traços de autismo. Durante as fases prodromáticas, podem surgir sintomas maníacos e depressivos, que geralmente são suplantados à medida que a psicose se desenvolve (Marder; Umbrecht, 2023).

Anteriormente, era consenso que a prevalência da esquizofrenia correspondia a aproximadamente 1% da população. No entanto, uma revisão sistemática realizada em 2016 revelou que a prevalência estimada é de 0,28% na população, sem distinção entre os sexos (Charlson *et al.*, 2018). Embora a prevalência do transtorno seja semelhante entre os sexos, o prognóstico tende a ser mais favorável nas mulheres. Isso se deve ao fato de que o início da doença costuma ocorrer mais precocemente nos homens, que também apresentam maior incidência de sintomas negativos. Consequentemente, as mulheres geralmente apresentam um melhor funcionamento social (Macedo *et al.*, 2020).

Os Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade, os referidos *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs), foram criados para medir a carga global de uma doença, levando em conta tanto a morbidade quanto a mortalidade relacionada. Esse indicador analisa de forma conjunta o impacto da morte prematura e das condições de saúde que afetam a qualidade de vida das pessoas. O cálculo do DALY é feito por meio da soma dos Anos de Vida Perdidos Devido À Morte Prematura, os denominados *Years of Life Lost From Mortality* (YLL), com os Anos Vividos com Incapacidade, os referidos *Years Lived with Disability* (YLD) (Polinder *et al.*, 2012) No caso da esquizofrenia, o YLL é zero, o que torna o DALY equivalente ao YLD (Solmi *et al.*, 2023).

O estudo da Carga Global de Doenças (*Global Burden of Disease*), realizado em 2019 (Mental; Collaborators, 2022) estimou que aproximadamente 24 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com esquizofrenia. No total, os transtornos mentais foram responsáveis por 125,3 milhões de DALYs. O transtorno depressivo foi o que mais contribuiu para esse total, representando 37,3% dos

DALYs relacionados a transtornos mentais, seguido pelos transtornos de ansiedade (22,9%) e pela esquizofrenia (12,2%). Ainda em 2019, os transtornos mentais foram a segunda principal causa de YLDs, com a esquizofrenia ocupando a 20^a posição nesse ranking. Apesar de sua baixa prevalência, a esquizofrenia tem um impacto sócio-ocupacional significativo.

1.2 Diagnóstico da esquizofrenia

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o referido *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) é um manual diagnóstico e estatístico elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria e está atualmente na sua quinta edição (American Psychiatric Association, 2014). Os critérios diagnósticos para esquizofrenia segundo o DSM-5 são:

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

1. Delírios.
2. Alucinações.
3. Discurso desorganizado.
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.
5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia).

B. Por um período significativo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).

C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).

D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque: 1) não ocorreram episódios depressivos

maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.

E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, também estão presentes por pelo menos 1 mês (ou menos, se tratados com sucesso).

As principais mudanças introduzidas no DSM-5, em relação ao DSM-IV, incluem a eliminação dos subtipos clássicos da esquizofrenia e a redução da significância dos "sintomas de primeira ordem" de Kurt Schneider, que estavam incluídos no item A. Ainda existem questionamentos pertinentes à validade dessas mudanças. Adicionalmente, foram acrescentados marcadores para monitorar a progressão da doença ao longo do tempo, incluindo a gravidade dos sintomas, os impactos sociais e psicossociais, a eficácia do tratamento e a dimensionalidade dos sintomas. Foi ainda feita uma diferenciação mais precisa entre esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo (Tandon *et al.*, 2013).

Os sintomas positivos geralmente funcionam como sinais de alerta, motivando a busca por atendimento médico. No entanto, os sintomas cognitivos e negativos têm um impacto sócio-ocupacional significativo e frequentemente se manifestam antes do aparecimento dos sintomas positivos. Os sintomas negativos podem afetar até 60% dos pacientes (Marder; Umbrecht, 2023). Uma revisão sistemática revelou que pacientes diagnosticados com esquizofrenia têm um desempenho cognitivo inferior quando comparados a indivíduos com controles saudáveis e aqueles com transtornos afetivos. Foi observado um comprometimento mais acentuado nas áreas de velocidade de processamento, memória verbal e memória de trabalho (Gebreegziabhere *et al.*, 2022).

Os sintomas prodromicos ou quadro Risco Ultra-Alto, os conhecidos *Ultra High Risk* (UHR), desempenham um papel significativo para intervenção, eventualmente podendo reverter a diátese da psicose, assim como um rastreio precoce pode curar um câncer. Quando esses sintomas são identificados, existe a possibilidade de um tratamento precoce, o que pode influenciar positivamente o prognóstico da doença. Recentemente, têm sido implementadas iniciativas voltadas à identificação e ao tratamento de indivíduos com alto risco de desenvolver esquizofrenia. A duração dos sintomas prodromicos é bastante variável; em geral começa entre os 10-12 anos de idade, podendo ter manifestações transitórias e requerendo profissionais bem treinados para captar a "Esquizoidia".

Esses sintomas incluem uma sensação de mudança interna, o surgimento de novos interesses (como questões filosóficas e espirituais), diminuição da concentração e atenção, irritabilidade, humor depressivo, ansiedade, desconfiança, isolamento social e redução do desempenho funcional (Baeza *et al.*, 2024; Barajas *et al.*, 2019; Jauhar; Johnstone; McKenna, 2022).

1.3 Fisiopatologia da Esquizofrenia

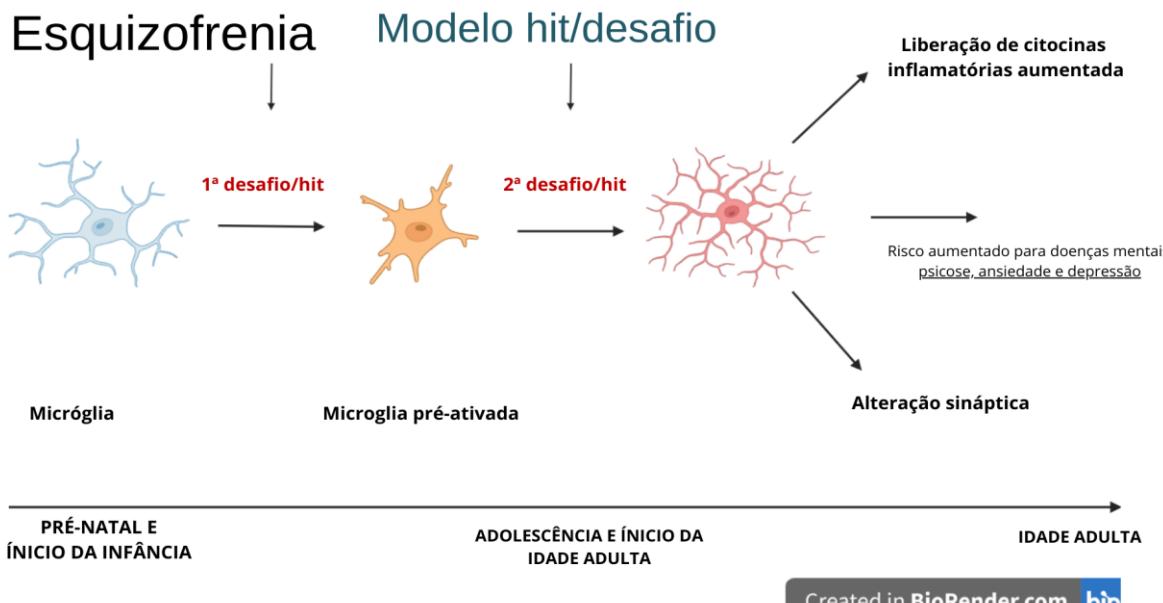
A fisiopatologia da esquizofrenia é multifatorial e resulta da interação entre predisposição genética poligênica e diversos fatores ambientais (Richetto; Meyer, 2021). Mais de 100 genes já foram implicados na etiologia da esquizofrenia. Além do fato do risco ser poligênico, muitos genes são comuns a outros transtornos mentais como transtorno bipolar e depressão (Owen; Sawa; Mortensen, 2016).

A esquizofrenia tem sido relacionada a uma variedade de fatores de risco, entre eles condições adversas durante a gestação, como infecções maternas, carências nutricionais e complicações obstétricas. O consumo de *Cannabis* na adolescência é amplamente identificado como um importante fator de risco para o desenvolvimento do transtorno. Aspectos ligados a fatores sócio-econômicos e outras experiências de estresse (como a imigração, a exposição pré-natal em cenários de guerra ou catástrofes naturais) também são apontados como influências relevantes na origem da doença. A idade dos pais no momento do nascimento, especialmente quando inferior a 20 anos ou superior a 40, representa outro risco identificado. Além disso, nascer durante os meses de inverno, crescer em áreas urbanas e apresentar determinadas comorbidades médicas, como epilepsia, doenças autoimunes ou infecções severas, são fatores que têm sido associados a uma maior probabilidade de desenvolver esquizofrenia (Owen; Sawa; Mortensen, 2016; Paquin *et al.*, 2021).

Nesse cenário, a epigenética destaca-se como um elemento fundamental, oferecendo uma possível explicação para a diferença na prevalência de esquizofrenia entre gêmeos monozigóticos. Isso porque modificações epigenéticas podem ser desencadeadas por influências ambientais, como a Ativação Imunológica Materna, a conhecida *Maternal Immune Activation* (MIA) e outras complicações obstétricas. As alterações epigenéticas incluem mudanças na metilação do Ácido Desoxirribonucleico, em inglês *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), modificações em histonas e a regulação por RNAs não codificantes, os referidos *Non-coding RNAs* (ncRNAs). Pesquisas têm identificado hipometilação em genes ligados à esquizofrenia entre pessoas com o diagnóstico do transtorno. Além disso, os mecanismos epigenéticos podem ajudar a compreender a diversidade de manifestações clínicas do transtorno e contribuir para a identificação de potenciais novos alvos terapêuticos (Chaves *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2021; Richetto; Meyer, 2021).

O modelo de estresse-diátese foi substituído pela hipótese dos dois desafios (*Two-hit Hypothesis*), (Figura 1), segundo a qual um indivíduo com vulnerabilidade genética desenvolveria esquizofrenia ao ser exposto a esses dois desafios. O primeiro desafio resulta da MIA, que ocorre quando o feto é exposto a patógenos durante o período pré-natal. A MIA, juntamente com complicações obstétricas, ativa a micróglio, que, além de produzir citocinas que atravessam a placenta e prejudicam o neurodesenvolvimento, é marcada e pode ser reativada no momento do segundo desafio, como o estresse durante a adolescência. Quando ativada, a micróglio pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada (Chaves *et al.*, 2024; Howes; McCutcheon, 2017).

Figura 1 – Hipótese dos Dois Desafios. Um insulto no período pré-natal ou início da infância (primeiro desafio) causa uma micróglia pré-ativada que se torna ativada pós um insulto na adolescência ou início da idade adulta (segundo desafio), havendo assim aumento da liberação de citocinas inflamatórias.



Fonte: Criado pela autora no software BioRender.

A hipótese dopaminérgica é considerada a explicação clássica para os mecanismos da esquizofrenia. Estudos mostraram que a administração de anfetamina, ao aumentar a liberação de dopamina, pode desencadear sintomas psicóticos positivos semelhantes aos da esquizofrenia. Segundo essa hipótese, os sintomas positivos da esquizofrenia seriam consequência de uma atividade dopaminérgica excessiva na via mesolímbica, especialmente nos receptores D2. Em contraste, os sintomas negativos e os déficits cognitivos estariam relacionados a uma atividade reduzida da dopamina na via mesocortical (Peng *et al.*, 2024; Stahl, S. M., 2022).

1.4 Evolução do Tratamento Farmacológico da Esquizofrenia: da Clorpromazina às Terapias de Precisão

O primeiro antipsicótico, a clorpromazina, foi descoberto em 1952. Originalmente utilizado como um sedativo, sua ação antipsicótica foi identificada de forma acidental. Em 1958, o haloperidol foi sintetizado. No entanto, foi apenas na década de 1960 que a eficácia desses fármacos no tratamento da psicose foi comprovada. Posteriormente, a ligação deles aos receptores dopaminérgicos levou ao desenvolvimento da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia (Haddad; Correll, 2018; Remington *et al.*, 2021).

A clozapina foi introduzida em 1974, mas, após a ocorrência de oito mortes por agranulocitose na Finlândia, o seu uso foi suspenso. Somente em 1989 o fármaco voltou a ser utilizado, com a exigência de monitoramento semanal por meio de hemograma. A clozapina é o único antipsicótico comprovadamente mais eficaz que os demais, demonstrando eficácia no tratamento da Esquizofrenia Resistente ao Tratamento, a referida *Treatment-Resistant Schizophrenia* (TRS). A clozapina apresenta propriedades singulares, destacando-se por exercer uma ação mais intensa sobre os receptores D1 do que sobre os D2, além de promover um bloqueio mais robusto dos receptores 5HT2A (de Leon, 2022; Schatzberg, 2017).

Na década de 1990, surgiram os antipsicóticos de segunda geração, também conhecidos como atípicos, como a quetiapina, a olanzapina, a risperidona e a ziprasidona. Esses medicamentos combinam o antagonismo do receptor D2 com o antagonismo do receptor de serotonina 2A (5HT2A). Em comparação com os antipsicóticos de primeira geração, eles estão associados a menores incidências de parkinsonismo e hiperprolactinemia, além de estudos indicarem sua superioridade no tratamento dos sintomas negativos. No entanto, esses fármacos apresentam uma tendência maior a causar síndrome metabólica. No início dos anos 2000, foi desenvolvido o aripiprazol, antipsicótico considerado de terceira geração, que atua como agonista parcial do receptor D2 (Peng *et al.*, 2024; Schatzberg, 2017; Stahl, S. M., 2022)

Além da tradicional hipótese dopaminérgica, outros neurotransmissores também têm sido implicados na fisiopatologia da esquizofrenia, como a serotonina, o glutamato, a acetilcolina e a norepinefrina. De acordo com a hipótese glutamatérgica, haveria uma hipofunção dos receptores N-metil-D-aspartato, *N-metil-D-aspartato* (NMDA) nos interneurônios gabaérgicos do córtex pré-frontal. Já a hipótese serotoninérgica propõe uma hiperatividade dos receptores 5-HT2A nos neurônios glutamatérgicos do córtex cerebral. No âmbito da hipótese colinérgica, sugere-se que uma redução da atividade colinérgica, associada a uma hiperfunção anticolinérgica, pode estar envolvida, o que fundamenta a investigação do uso de inibidores da acetilcolinesterase para a melhora dos

sintomas cognitivos. Em relação ao sistema noradrenérgico, observou-se que a hiperatividade está relacionada aos sintomas positivos da esquizofrenia, enquanto a hipoatividade parece estar associada aos sintomas negativos (Peng *et al.*, 2024; Stahl, 2022).

Considerando a relevância desses neurotransmissores, novos medicamentos estão sendo investigados para atuar como agonistas ou inibidores de seus respectivos receptores. Entre os fármacos em desenvolvimento estão estimulantes dos receptores NMDA, agonistas dos receptores Ácido Gama-Aminobutírico, os referidos *Gamma-AminoButyric Acid* (GABA), moduladores dos Receptores metabotrópicos de glutamato, do inglês *Metabotropic Glutamate Receptor* (mGlu), moduladores dos receptores colinérgicos, agonistas dos receptores 5-HT2C e moduladores do receptor adrenérgico α2 (Peng *et al.*, 2024).

A intervenção precoce na psicose é essencial e está correlacionada ao prognóstico da doença, uma vez que indivíduos em seu primeiro surto tendem a responder de forma mais eficaz e rápida aos antipsicóticos do que aqueles em estágios mais avançados da doença (Barnes *et al.*, 2020).

Até o ano de 2024, todos os medicamentos utilizados na esquizofrenia eram bloqueadores do receptor D2 da dopamina. Embora essas medicações apresentem benefícios no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia, sua eficácia nos sintomas negativos e cognitivos é ainda controversa (McCutcheon; Reis Marques; Howes, 2020). Em setembro de 2024 foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) o medicamento Cobenfy (xanomelina e cloreto de tróspio), oferecendo uma nova abordagem para o tratamento da esquizofrenia, atuando nos receptores colinérgicos e mostrando eficácia significativa na redução dos sintomas psicóticos em apenas cinco semanas.

No entanto, muitos pacientes não apresentam melhora dos sintomas positivos com o uso de antipsicóticos convencionais, caracterizando a TRS, que ocorre quando o paciente não responde a mais de dois antipsicóticos, excluindo a clozapina. Isso ocorre em cerca de 30% dos casos. Para esses casos, a clozapina parece oferecer um benefício particular, embora o mecanismo subjacente a essa resposta ainda não seja compreendido, tendo a clozapina demonstrado superioridade quando comparada aos demais antipsicóticos (Wagner *et al.*, 2020). Estudos realizados no final dos anos 1980 e início dos anos 1990 mostraram que menos de 5% dos pacientes que não responderam a dois antipsicóticos de primeira linha diferentes mostraram uma resposta a um outro antipsicótico, com exceção da clozapina, mostrando que é necessário iniciar a clozapina o quanto antes (Mouchlianitis; McCutcheon; Howes, 2016). Apenas 40% dos TRS respondem à clozapina. Esses que não respondem ao tratamento com clozapina pertencem à Esquizofrenia Ultragravemente Resistente ao Tratamento, a referida *Ultra-Treatment-Resistant schizophrenia* (UTRS) (Siskind *et al.*, 2018).

Apesar da clozapina ser o antipsicótico comprovadamente superior aos demais, o seu uso requer cautela, sendo geralmente reservado para casos de esquizofrenia resistente, pois pode causar agranulocitose, o que exige monitoramento hematológico contínuo. Além disso, há relatos de mortes associadas a miocardite e pneumonia. A clozapina também pode induzir o desenvolvimento de uma síndrome metabólica significativa (de Leon, 2022; Rubio; Kane, 2020; Wagner *et al.*, 2021).

O estudo *Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRRIP) é uma iniciativa significativa com o objetivo de padronizar as definições e os critérios para a TRS. Esse consenso foi estabelecido para abordar a heterogeneidade nas definições de TRS em diversos estudos, o que tem levado a inconsistências na prática clínica e nos resultados de pesquisa (Lee, 2020). Os critérios TRRIP estipulam que a TRS deve ser suspeitada quando os pacientes apresentam sintomas psicóticos persistentes, apesar do tratamento adequado com pelo menos dois medicamentos antipsicóticos, excluindo a clozapina, por uma duração de pelo menos 12 semanas (Lee, 2020; Siskind *et al.*, 2022). Com base nessa caracterização, torna-se possível adaptar a conduta terapêutica de maneira mais precisa, proporcionando uma abordagem personalizada para cada paciente. Além disso, o TRRIP enfatiza a relevância da integração de marcadores inflamatórios e neuropsicológicos para aprimorar tanto o diagnóstico quanto o manejo da esquizofrenia resistente (Muñoz-Manchado *et al.*, 2022).

Compreender os mecanismos que influenciam a resposta ao tratamento e a resistência em diferentes populações é crucial para o desenvolvimento de terapias de precisão para a esquizofrenia.

1.5 Relação entre Esquizofrenia e Inflamação: Mecanismos Imunológicos e Evidências Neurobiológicas

Atualmente, a esquizofrenia é reconhecida como um transtorno com forte componente inflamatório. Diversas pesquisas têm estabelecido uma associação entre a esquizofrenia e processos inflamatórios. Genes associados ao sistema imunológico e ao risco de desenvolver esquizofrenia foram identificados, com destaque para o locus do Complexo Maior de Histocompatibilidade, do inglês *Major Histocompatibility Complex* (MHC) no cromossomo 6. Além disso, a inflamação decorrente de infecções, não apenas no período pré-natal, como no caso da MIA, mas também durante a infância e a adolescência no período prodromico, tem sido implicada no desenvolvimento da esquizofrenia. O próprio transtorno, por sua vez, foi apontado como fator de risco para a ocorrência de infecções e doenças autoimunes. Adicionalmente, o trauma precoce está associado à indução de uma inflamação crônica de longa duração, promovendo a elevação de marcadores inflamatórios, como PCR (Proteína C Reativa), Interleucina-6, do inglês *Interleukin-6* (IL-6) e Fator de Necrose

Tumoral Alfa, a nominada *Tumour Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) (Leboyer *et al.*, 2016; Miller; Goldsmith, 2020; Mongan *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2022).

A inflamação está relacionada à sintomatologia da esquizofrenia. A expressão das citocinas está correlacionada à psicopatologia da doença (Miller; Goldsmith, 2019). A minociclina, um fármaco com propriedades anti-inflamatórias, demonstrou potencial benefício na melhora dos déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia, efeito que pode estar relacionado à diminuição de citocinas pró-inflamatórias, resultante da inibição da ativação da micróglia (Zhang *et al.*, 2019). O tratamento com antipsicóticos reduziu o nível de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em pacientes no primeiro episódio psicótico (Marcinowicz *et al.*, 2021). No entanto, a inflamação ainda persiste em pacientes crônicos, especialmente nos TRS e nos UTRS. No entanto, ainda não está totalmente claro por que indivíduos com esquizofrenia apresentam neuroinflamação e como essa condição contribui para o surgimento de sintomas positivos (Mongan *et al.*, 2020; Rantala *et al.*, 2022) A neuroinflamação crônica, mesmo em níveis baixos, resulta em perda neuronal, redução das espinhas dendríticas e degeneração da mielina (Messina *et al.*, 2023).

Exames de imagem revelaram que a presença de citocinas está associada à redução do volume hipocampal, atrofia cortical, diminuição global da massa cinzenta e redução da área de Broca, alterações que se agravam com a progressão da doença e estão particularmente relacionadas aos sintomas negativos e cognitivos. Acredita-se que a atrofia cortical esteja vinculada não à perda neuronal, mas à redução das conexões sinápticas nos neurônios piramidais (Chaves *et al.*, 2024; Miller; Goldsmith, 2020).

O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre a geração de espécies reativas e a capacidade do organismo de neutralizar ou eliminar essas moléculas. As espécies reativas são classificadas em duas categorias principais: as Espécies Reativas de Oxigênio, as nominadas *Reactive Oxygen Species* (ROS), como o Ânion Superóxido (O_2^-) e o Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2), além de Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS), como o Ânion Nitroxil (NO) e diversos óxidos de nitrogênio (NO_2 , N_2O_4). Para neutralizar as ROS e RNS, o organismo sintetiza uma variedade de antioxidantes, incluindo Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase, do inglês *Glutathione Peroxidase* (GSH), proteínas de ligação a metais (MBPs) e ácido úrico (UA). Níveis tóxicos de oxidantes podem causar dano neuronal. Diversos estudos identificaram um aumento nas espécies reativas e uma redução nos níveis de antioxidantes em indivíduos com esquizofrenia (Kizilpinar *et al.*, 2023; Murray *et al.*, 2021).

A inflamação e o estresse oxidativo estão intrinsecamente inter-relacionados. Os danos teciduais provocados pelo estresse oxidativo podem iniciar uma resposta inflamatória, que, por sua

vez, está associada ao aumento do estresse oxidativo. Dessa forma, o estresse oxidativo pode ser considerado tanto um indutor quanto um resultado da inflamação (Murray *et al.*, 2021).

A inflamação, porém, não estaria presente em todos os pacientes com esquizofrenia. Existiria um biotipo específico nos quais as citocinas estariam elevadas. Estudo encontrou que em 48% dos pacientes com esquizofrenia havia aumento de citocinas. Nesse estudo, o nível de Ácido Ribonucleico Mensageiro, do inglês *Ribonucleic Acid Messenger* (mRNA), das citocinas IL-1 β (*Interleukin-1Beta* – Interleucina-1 Beta), IL-6, IL-8 (*Interleukin-8* – Interleucina-8) e IL-10 (*Interleukin-10* – Interleucina-10) nesses indivíduos estavam aumentadas entre 100 a 220% (Boerrigter *et al.*, 2017). Metanálise encontrou melhora dos sintomas psicóticos quando drogas anti-inflamatórias foram adicionadas aos antipsicóticos (Jeppesen *et al.*, 2020).

A síndrome metabólica apresenta uma prevalência, aproximadamente, duas vezes maior em indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar quando comparados à população geral, sendo esses transtornos caracterizados por um componente inflamatório importante. Embora, historicamente, a síndrome metabólica tenha sido associada a hábitos de vida não saudáveis ou a efeitos adversos de fármacos, evidências apontam que indivíduos em risco para desenvolver transtornos mentais já apresentam alterações metabólicas e inflamatórias, incluindo obesidade, níveis elevados de cortisol e aumento da leptina (Leboyer *et al.*, 2016).

Evidências recentes indicam que os transtornos mentais podem resultar de distintas alterações biológicas, manifestando-se por meio de sintomas semelhantes. Por outro lado, quadros clínicos com apresentações fenotípicas diferentes podem compartilhar mecanismos biológicos em comum (Leboyer *et al.*, 2016).

1.6 Elementos Transponíveis: Mecanismos e Impacto na Estrutura e Função Genômica

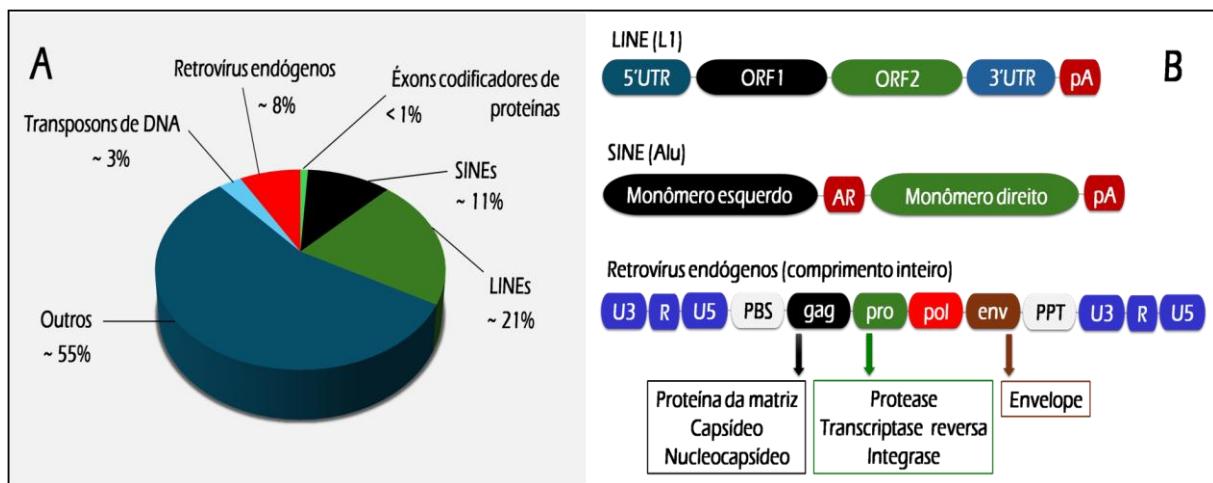
O genoma não é estático e está em constante evolução. Os Elementos Transponíveis, do inglês *Transposable Elements* (TEs), descobertos inicialmente por Barbara McClintock no final da década de 1940, são sequências de DNA capazes de se mover dentro do genoma. Ao contrário dos genes convencionais, que ocupam um locus cromossômico definido, os TEs, anteriormente classificados como "DNA lixo", estão distribuídos em múltiplas cópias ao longo de diversos loci do genoma. Esses elementos possuem a capacidade de se mobilizar para novas regiões cromossômicas, frequentemente resultando na amplificação do seu número de cópias no genoma (Richardson *et al.*, 2015). Após o sequenciamento genético, foi revelado que os TEs constituem pelo menos 46% do genoma humano (Lander *et al.*, 2001).

A maioria dos TEs é mantida inativa por meio de mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, modificações de histonas e ncRNA. Entretanto, os TEs podem ser reativados em determinados momentos do desenvolvimento, quando os mecanismos epigenéticos de silenciamento são removidos, ou ainda em situações de alterações ambientais significativas. Os TEs podem induzir mutações deletérias, levando a disfunções, doenças, e até a morte nos indivíduos. A transposição desses elementos pode afetar genes, alterando suas sequências ou influenciando a ativação de sua expressão. Além disso, os TEs podem modular a expressão gênica em diferentes níveis, incluindo transcrição, modificações pós-transcpcionais e tradução. Os TEs podem ser considerados marcadores epigenéticos, e sua inserção em determinados loci provoca alterações epigenéticas. A metilação dos TEs é vista como um indicador de metilação global. Estudos com indivíduos com transtornos mentais demonstraram que a maioria apresentava alteração da expressão ou da regulação epigenética dos TEs (Gebrie, 2023; Misiak; Ricceri; Sasiadek, 2019).

Os TEs não se restringem apenas a efeitos deletérios, podendo exercer papéis fisiológicos essenciais. Dentre essas funções destacam-se: a preservação da integridade de estruturas cromossômicas, como centrômeros e telômeros; a facilitação da rápida remodelação do genoma; a regulação da resposta imune, e a participação nos processos envolvidos na formação da placenta. Além disso, os TEs têm um papel significativo na plasticidade sináptica, no desenvolvimento de tecidos e na morfogênese (Gebrie, 2023). Os TEs também atuam como elementos reguladores, potencialmente servindo como promotores, intensificadores, silenciadores, isoladores ou como sítios de ligação para fatores de transcrição, além de participar na organização da cromatina e na produção de ncRNAs (Chuong; Elde; Feschotte, 2017; Lapp; Hunter, 2016; Rebollo; Romanish; Mager, 2012). Além disso, os TEs podem aumentar a variabilidade genética, preparando as populações para responder de forma adaptativa às mudanças ambientais (Fanti, 2022).

Os TEs são agrupados em duas classes principais, de acordo com o mecanismo utilizado para sua transposição, e cada uma dessas classes pode ser subdividida em subclasses. Os elementos pertencentes à classe 1 são denominados Retrotransposons, enquanto os da classe 2 são conhecidos como Transposons de DNA (Bourque *et al.*, 2018). Os Transposons de DNA se movem por meio de um mecanismo de "cortar e colar", ao passo que os Retrotransposons se mobilizam por um mecanismo de "copiar e colar", utilizando um intermediário de RNA que é transcrito em DNA pela ação da transcriptase reversa, sendo posteriormente integrado em um novo locus genômico (Bhat *et al.*, 2022) (Figura 2A e 2B)

Figura 2 – Elementos transponíveis. A. Distribuição das classes de elementos genéticos dentro do genoma humano. B. Estrutura dos Retrotransposons com e sem LTRs, detalhando os elementos genéticos específicos como ORF1, ORF2 e as regiões UTR, além dos genes GAG, PRO, POL e ENV.



Fonte: Adaptado de Zhang *et al.*, 2022.

Os Retrotransposons são divididos em duas classes: elementos com Repetições Terminais Longas, do inglês *Long Terminal Repeat* (LTR), conhecidos como Retrovírus Endógenos Humanos, do inglês *Human Endogenous Retroviruses* (HERVs) e elementos não-LTRs, que incluem os Elementos Nucleares Intercalados Longos, do inglês *Long Interspersed Nuclear Elements* (LINEs) e os Elementos Nucleares Intercalados Curtos, os nominados *Short Interspersed Nuclear Elements* (SINES). Os transposons de DNA correspondem a aproximadamente 3% do genoma humano, enquanto os HERVs representam cerca de 8%. Já os elementos LINEs e SINES, somados, compõem em torno de 33% do genoma humano (Saleh; Macia; Muotri, 2019). (Figura 2A e 2B).

1.6.1 Retrovírus Endógenos e seu Papel na Regulação Genômica e Doenças Humanas

Os HERVs apresentam elevada similaridade com retrovírus infecciosos e são considerados remanescentes de infecções virais ancestrais que ocorreram nas linhagens germinativas. Esses elementos foram incorporados ao genoma humano na forma de provírus, integrando-se ao DNA. Os HERVs intactos contêm uma sequência interna que inclui os genes POL, PRO, GAG e ENV, além de LTRs em ambas as extremidades. O gene GAG codifica o capsídeo, o nucleocapsídeo e a proteína da matriz; o gene PRO codifica a protease; o gene POL codifica a transcriptase reversa e a integrase; e o gene ENV codifica a proteína do envelope. As LTRs são regiões não codificantes que desempenham várias funções regulatórias, como promotoras, potencializadoras e sinalizadoras de poliadenilação pela Poli A (Mao; Zhang; Cong, 2021; Zhang *et al.*, 2022)

O genoma humano contém mais de duzentas diferentes famílias de HERVs (Engel *et al.*, 2021). Ao longo da evolução, a maior parte dos HERVs sofreu o acúmulo de mutações, deleções e rearranjos em suas sequências, o que levou à perda de sua capacidade de codificação proteica e de infecção viral (Balestrieri *et al.*, 2019). Um estudo de expressão do HERV-W foi conduzido em 12 tecidos humanos normais. A expressão do gene ENV foi detectada em todos os tecidos analisados, incluindo cérebro, próstata, testículos, coração, rins, fígado, pulmões, placenta, músculo esquelético, baço, timo e útero. O gene POL foi identificado em todos os tecidos, exceto no coração e útero. Já o gene GAG foi expresso no cérebro, nos testículos, na placenta e no baço (Yi; Kim; Kim, 2004).

Apesar de inativas na maior parte dos casos, as sequências de HERV ainda preservam certas propriedades patogênicas, podendo participar dos processos envolvidos no desenvolvimento de várias doenças humanas complexas, incluindo câncer, doenças autoimunes e transtornos neuropsiquiátricos (Wu *et al.*, 2023). Diversos estímulos ambientais, como microorganismos, citocinas, hormônios, vitaminas, nutrientes e medicamentos, têm sido associados à reativação dos HERVs (Balestrieri *et al.*, 2019).

O HERV-W foi identificado como o mais relevante na esquizofrenia. Inicialmente detectado em pacientes com esclerose múltipla, foi primeiramente denominado Elemento Retroviral Associado à Esclerose Múltipla, do inglês *Multiple Sclerosis Associated Retrovirus* (MSRV) (Blond *et al.*, 1999). Estudos epidemiológicos também identificaram uma associação entre esclerose múltipla e esquizofrenia (Brüting *et al.*, 2017).

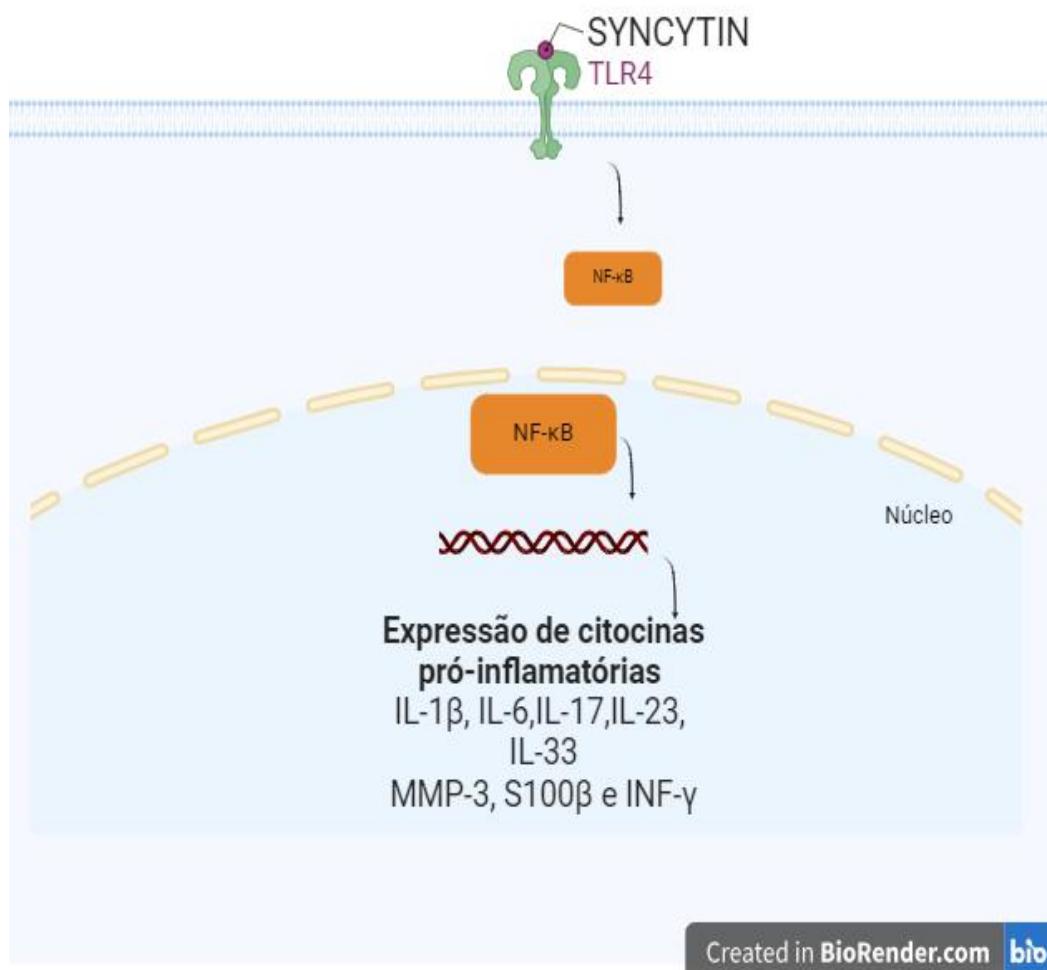
A infecção por vírus exógenos, especialmente aqueles responsáveis por infecções crônicas ou latentes, como o vírus da hepatite C, o vírus Herpes simples, o Vírus T- Linfo-trópico Humano do Tipo 1, do inglês *Human T-Lymphotropic Virus Type 1* (HTLV-1), o Vírus da Imunodeficiência Humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) e o herpesvírus associado ao Sarcoma de Kaposi, pode comprometer os mecanismos de silenciamento epigenético, como a metilação do DNA e a modificação da cromatina, favorecendo a ativação dos HERVs ao longo da vida. Além disso, vírus como o citomegalovírus, o herpesvírus simples tipo I, o Epstein–Barr e o Influenza A têm sido implicados especificamente na ativação do HERV-W. Fatores adicionais, como estresse, hipoxia e prática intensa de atividade física, também foram relacionados à reativação desses retrovírus endógenos (Brüting *et al.*, 2017; Li; Karlsson, 2016; Rangel *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2023).

A reativação do HERV-W resulta na produção de uma proteína do envelope, denominada HERV-W ENV ou Sincitina-1. A Sincitina-1 é composta por dois domínios: Domínio de Superfície Celular, do inglês *Cell Surface Domain* (SU) e o Domínio Transmembrana, do inglês *Transmembrane Domain* (TM) (Figura 3). O SU se liga ao Receptor Toll-like 4, do inglês *Toll-like Receptor 4* (TLR4) em monócitos e na micróglia e, através do estímulo do fator de transcrição do

Fator Nuclear κB, o *Nuclear Factor-κB* (NF-κB) leva à produção de citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Esse processo desencadeia, então, efeitos neurotóxicos. A sincitina também está ligada à produção da PCR através da ativação do receptor TLR3 (Curtin *et al.*, 2015; Grandi; Tramontano, 2018; Gruchot; Kremer; Küry, 2019; Wang; Huang; Zhu, 2018). O gene RELA é responsável pela transcrição do NF-κB (Campbell; Rocha; Perkins, 2004).

Estudos in vitro demonstraram que o gene ENV induz a produção de óxido nítrico e aumenta a expressão da enzima óxido nítrico sintetase. Além disso, foi observado um aumento na migração da micróglia (Xiao *et al.*, 2017).

Figura 3 – Mecanismo de sinalização do receptor TLR4 ativado por sincitina, resultando na translocação de NF-κB para o núcleo e subsequente expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23, IL-33, MMP-3, S100 β e INF- γ .



Fonte: Criado pela autora no software BioRender.

A Sincitina-1 desempenha diversas funções fisiológicas, incluindo a formação da placenta, a síntese de apolipoproteína C1 no figado e a produção de β -amilase nas glândulas salivares (Christensen, 2016).

Existe uma longa história associando pandemias ao desenvolvimento de síndromes neuropsiquiátricas. Foi identificado que em pacientes com psicose infectados pela *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-2) (2) houve uma maior expressão de anticorpos contra o vírus nos indivíduos com esquizofrenia. Além disso, a expressão do gene ENV do HERV-W foi observada apenas em pacientes soropositivos, e, nesses casos, houve também um aumento na expressão de citocinas (Tamouza *et al.*, 2023).

O HERV-W também pode estar envolvido na esquizofrenia por meio de outros mecanismos. Foi descoberto que a região LTR do HERV-W influencia a região reguladora do gene GABBR1 responsável pela síntese do *Gamma-aminobutyric acid B Receptor I* (GABA B1), que está implicado na esquizofrenia (Hegyi, 2013).

Foi percebido que a maior expressão do gene ENV do HERV-W em células de glioma U251 humanas levou ao aumento da expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), do Receptor Neurotrófico de Tirosina Quinase Tipo 2, do inglês *Neurotrophic Tyrosine Kinase Type 2 Receptor* (NTRK) e do receptor de dopamina D3, todos implicados na esquizofrenia (Huang *et al.*, 2011).

A expressão da sincitina também fortalece a teoria dopaminérgica da esquizofrenia. Um estudo identificou uma correlação positiva entre a expressão da proteína ENV e o aumento da concentração de dopamina, bem como o aumento da expressão do receptor de dopamina D2 (Yan *et al.*, 2022). Além disso, foi observado que a proteína ENV do HERV reduz a densidade dos neurônios no hipocampo e afeta a morfologia das espinhas dendríticas (Yao *et al.*, 2023).

Foi desenvolvido um tratamento específico para a proteína de envelope (sincitina) do HERV-W, denominado GNbAC1 ou temelimab. Esse tratamento consiste em um anticorpo monoclonal humanizado, do inglês *Monoclonal antibodies* (mAb) de imunoglobulina G4/kappa (κ), que atua bloqueando a interação da sincitina com o receptor TLR4. Em modelos experimentais de esclerose múltipla em camundongos, o temelimab mostrou-se capaz de promover a remielinização de lesões no sistema nervoso central (SNC). Em ensaios clínicos realizados em humanos, o uso do temelimab apresentou efeitos neuroprotetores e propriedades regenerativas em pacientes com esclerose múltipla (Giménez-Orenga; Oltra, 2021).

Outra possível estratégia terapêutica para a esquizofrenia poderia ser o uso de antirretrovirais, comumente utilizados no tratamento de retrovírus exógenos como o HIV, devido à semelhança estrutural entre esses retrovírus. Um estudo multicêntrico observou que a incidência de

esclerose múltipla (também associada ao HERV-W) foi menor do que o esperado em pacientes com HIV, sugerindo um possível efeito protetor da terapia antirretroviral (McKay *et al.*, 2024). No entanto, um estudo envolvendo o uso de inibidores de integrase não mostrou resultados benéficos dessa classe de medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla (Küry *et al.*, 2018).

Foram analisados, *in vitro*, os efeitos dos antirretrovirais na expressão do HERV-K incluindo inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos, além de inibidores de protease e integrase. Apenas os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos demonstraram eficácia na inibição da expressão do HERV K (Contreras-Galindo *et al.*, 2017). Resultados semelhantes foram encontrados por outro autor (Baldwin *et al.*, 2022). Por outro lado, foi encontrada eficácia tanto dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo quanto dos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos, mas não dos inibidores de protease na inibição da expressão do HERV K (Tyagi *et al.*, 2017).

1.6.2. O elemento LINE-1

Entre os subtipos de LINEs (L1, L2 e L3), o LINE-1 é o único presente na espécie humana. O genoma do LINE-1 é composto por duas regiões de Fases de Leitura Aberta, do inglês *Open Reading Frames* (ORF), as ORF1 e ORF2. Essas regiões estão delimitadas por duas sequências não codificantes (5'UTR e 3'UTR). A região ORF1 é responsável por codificar uma proteína com função de chaperona, fundamental para a estabilização de novas cópias do LINE-1. Já a ORF2 codifica proteínas que apresentam atividades de endonuclease e transcriptase reversa, indispensáveis para viabilizar o processo de retrotransposição (Protasova; Andreeva; Rogaev, 2021).

Das 500.000 cópias de LINE-1 presentes no genoma humano, apenas 5.000 possuem a capacidade de realizar retrotransposição, uma vez que a maioria das cópias é defeituosa (Hancks; Kazazian, 2016). O fragmento de LINE-1 no genoma geralmente contém uma região 5'UTR hipermetilada, que inibe a transcrição das ORFs 1 e 2. Dentre essas 5.000 cópias completas, menos de 100 mantêm atividade funcional de retrotransposição. No entanto, a hipometilação dessa região pode favorecer a ativação de um número maior de cópias, contribuindo para a instabilidade genética. Nos últimos anos, o LINE-1 tem sido investigado em diversos transtornos mentais, incluindo autismo, transtorno depressivo maior, transtorno de estresse pós-traumático e esquizofrenia paranoide (Marques *et al.*, 2020).

Ao contrário do que era acreditado no passado, as inserções de LINE-1 de novo ocorrem no cérebro humano saudável, não apenas em células germinativas, mas também em Células Progenitoras

Neurais, o inglês *Neural Progenitor Cells* (NPCs) durante a neurogênese e também em células cerebrais maduras. No cérebro, essas inserções estão concentradas em células envolvidas na neurogênese e na função sináptica. A desregulação de LINE-1 pode contribuir para o desenvolvimento de doenças neurológicas. O LINE-1 também pode atuar como um elemento cis-regulador intragênico (Terry; Devine, 2020; Wanichnopparat *et al.*, 2013).

Em modelos animais, foi investigada a relação entre fatores de risco ambientais perinatais para esquizofrenia e o mecanismo de transposição do LINE-1. Houve um aumento no número de cópias de LINE-1 no córtex pré-frontal após estímulo imunológico com poli-I:C ou fator de crescimento epidérmico (Bundo *et al.*, 2014).

Fatores ambientais, como infecções e estresse oxidativo, têm a capacidade de mobilizar o elemento LINE-1 (Nishikawa *et al.*, 2018). Estresse e trauma também foram correlacionados com a transposição de LINE-1. Em comparação aos não combatentes de guerra, observou-se hipometilação do LINE-1 em indivíduos combatentes, que desenvolveram Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) pós-combate, na guerra no Iraque com o Afeganistão. No mesmo estudo, foi encontrada hipermetilação do LINE-1 nos controles após o combate, o que pode indicar um mecanismo de resiliência (Jennifer *et al.*, 2012).

Em combatentes de guerra identificou-se hipometilação em genes relacionados à esquizofrenia. Em indivíduos que desenvolveram TEPT, foi encontrada hipometilação dos genes ZFP57, RNF39 e HIST1H2APS2 (Rutten *et al.*, 2018). Além disso, foi identificada a restauração da metilação dos genes APOB, MUC4, EDN2, ZFP57, GPX6, CFAP45, AFF3, TP73, UBCLP1, RPL13P, após tratamento com psicoterapia, antidepressivos, benzodiazepínicos e betabloqueadores (Vinkers *et al.*, 2021).

Resultados de uma pesquisa de metilação, global, realizada no sangue de pacientes com esquizofrenia, durante o primeiro episódio psicótico, indicaram alterações na metilação de genes envolvidos na extensão neuronal, axogênese e apoptose, processos diretamente relacionados à esquizofrenia. Os genes afetados incluíram C17orf53, THAPI, KCNQ4, LIMK2 e TMOD (Li *et al.*, 2021).

O estudo da metilação do LINE-1 pode servir como um preditor da metilação global, dado que o LINE-1 é amplamente distribuído no organismo. Além disso, pesquisas também identificaram hipometilação em genes relacionados à esquizofrenia em pacientes com esse transtorno (Nishioka *et al.*, 2013). Ademais, já foi encontrada maior atividade da Desmetilase em indivíduos com esquizofrenia (Zhang *et al.*, 2018).

Os produtos da expressão do LINE-1 podem ativar a resposta imunológica, desencadear inflamação e promover a perda neuronal. Além disso, regiões do genoma com hipometilação são

mais vulneráveis ao acúmulo de danos oxidativos (Alves *et al.*, 2023). O acúmulo excessivo de DNA de LINE-1 no citosol de neurônios pode precipitar inflamação através da ativação da resposta inflamatória do Interferon Tipo 1, do inglês *Type 1 Interferon* (IFN-1), promovendo a apoptose (Jahangir *et al.*, 2022).

Diversos estudos já foram realizados utilizando os elementos Retrotransposons como alvo terapêutico, embora a maioria tenha sido focada no câncer, por meio do uso de inibidores de DNA-metiltransferase (DNMT). No contexto do câncer, a expressão de LINE-1 desempenha um papel na reparação do DNA e aumenta a expressão do gene p53, que atua como um supressor tumoral (Bhat *et al.*, 2022).

In vitro, foi identificado que diversos antirretrovirais inibem a retrotransposição do LINE-1. Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, como estavudina, zidovudina e lamivudina, demonstraram a capacidade de inibir a retrotransposição do LINE-1, enquanto a nevirapina, um inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo, não apresentou esse efeito (Jones *et al.*, 2008). Outro estudo in vitro e in vivo em células também identificou resultados semelhantes, demonstrando que os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos como a zidovudina, a lamivudina, e o abacavir são eficazes na repressão da atividade dessa enzima, enquanto os inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos como a nevirapina não apresentaram os mesmos efeitos (Dai; Huang; Boeke, 2011). Estudo in vitro identificou que a capsaicina, uma droga medicinal tradicional chinesa, foi capaz de reprimir a transcriptase reversa do LINE-1 (Nishikawa *et al.*, 2018). In vitro, foi observado que os inibidores da transcriptase reversa melhoram a expressão da resposta do IFN-1 (Jahangir *et al.*, 2022).

Também in vitro, um novo inibidor da transcriptase reversa, denominado GBS-149, demonstrou ser altamente eficaz na inibição da mobilização do LINE-1, podendo ter grande relevância para estudos futuros in vivo (Banuelos-Sanchez *et al.*, 2019). In vitro, foi demonstrado que os antipsicóticos podem ter o efeito de hipermetilação global (Swathy *et al.*, 2018).

2 JUSTIFICATIVA

A esquizofrenia é um transtorno multifatorial complexo, influenciado por uma interação entre fatores genéticos e ambientais que podem desencadear a doença (Mendes *et al.*, 2024). A esquizofrenia resistente ao tratamento tem sido cada vez mais associada a processos inflamatórios anormais no organismo. Estudos vêm demonstrando que pacientes com TRS e com UTRS muitas vezes apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, sugerindo que a inflamação crônica pode desempenhar um papel crucial na persistência e gravidade dos sintomas (de Bartolomeis *et al.*, 2022; Khandaker *et al.*, 2015). A hipótese inflamatória da esquizofrenia sugere que os processos imunológicos podem afetar a neurotransmissão e a neuroplasticidade, contribuindo para uma resposta inadequada aos tratamentos convencionais. Essa crescente evidência aponta para a necessidade de explorar novas abordagens terapêuticas que possam direcionar e modular as vias inflamatórias, oferecendo uma esperança de tratamento mais eficaz para aqueles que não respondem aos antipsicóticos tradicionais.

Os tratamentos convencionais para a esquizofrenia concentram-se principalmente no bloqueio do receptor D2 de dopamina. Porém, esses tratamentos mostram eficácia limitada nos sintomas negativos e cognitivos. Além disso, em 30% dos casos, os pacientes têm TRS. Para esses pacientes, a clozapina representa a melhor indicação clínica. Mesmo assim, apenas cerca de 40% desses pacientes respondem à clozapina, criando um grupo de pacientes graves, denominados na clínica como portadores de UTRS.

Pesquisas recentes sobre biomarcadores genéticos e epigenéticos, incluindo os Retrotransposons HERV-W e LINE-1, que estão ligados à inflamação, estão se destacando como caminhos promissores para elucidar as bases moleculares da esquizofrenia, entender a resistência ao tratamento e desenvolver abordagens terapêuticas personalizadas (Li *et al.*, 2024). A identificação desses biomarcadores pode não apenas facilitar o diagnóstico precoce, mas também aprimorar a previsão das respostas individuais aos tratamentos, destacando sua importância para o avanço da medicina de precisão na esquizofrenia.

Assim, essa complexa relação entre Retrotransposons, a inflamação, a gravidade da esquizofrenia e a sua resistência ao tratamento reforça a necessidade de explorar novos alvos terapêuticos que possam atenuar a resposta inflamatória e melhorar a eficácia do tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Identificar a expressão de Retrotransposons e/ou padrões de metilação que possam servir como biomarcadores para a esquizofrenia resistente ao tratamento, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e tratamento mais precisas.

3.2 Objetivos específicos

- Explorar o impacto de fatores sociodemográficos nos pacientes com esquizofrenia.
- Identificar padrões neuropsicológicos associados à esquizofrenia, com foco nas habilidades cognitivas e sociais avaliadas pelas Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler, do inglês *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) e pelo Teste Indicador de Velocidade de Processamento do Raciocínio e Atenção, do inglês *Feinstein Attention Test* (FDT), além do IHS (Inventário de Habilidades Sociais).
- Investigar alterações na expressão dos genes RELA, dos Retrotransposons HERV-W, HERV-W ENV, HERV-W GAG e LINE-1 em voluntários saudáveis e em pacientes com esquizofrenia com diferentes padrões de resposta a antipsicóticos (Controle, Respondedor ao Tratamento, TRS e UTRS), visando identificação de possíveis marcadores da resposta a tratamento da esquizofrenia.
- Investigar o padrão de metilação do gene LINE-1 em voluntários saudáveis e em pacientes com esquizofrenia com diferentes padrões de resposta a antipsicóticos (Controle, Respondedor ao Tratamento, TRS e UTRS), visando identificação de possíveis marcadores da resposta a tratamento da esquizofrenia.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O presente projeto seguiu as diretrizes éticas presentes na Declaração de Helsinki e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC (CEP/UFC/PROPESQ), com parecer número 5.174.216, e é parte de um projeto mais abrangente cujo título é AVALIAÇÃO DE MECANISMOS IMUNOINFLAMATÓRIOS E DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS NA ESQUIZOFRENIA (Apêndice C).

O estudo foi explicado cuidadosamente aos participantes e a seus familiares e então obtido um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice D). O trabalho envolveu incômodos comumente considerados toleráveis, como o desconforto da punção venosa e o incômodo em responder às perguntas do questionário e da avaliação clínica. O estudo não ofereceu risco maior que o apresentado pelo próprio acompanhamento clínico, posto que não foi utilizado fármaco ou outro procedimento terapêutico adicional ao que já estaria colocado no tratamento dos pacientes. A autonomia dos participantes foi respeitada, sendo possível a desistência em qualquer momento da pesquisa.

4.2 Delineamento do estudo: Participantes

Este estudo é uma pesquisa aplicada com caráter observacional, analítico e especificamente transversal. O estudo foi realizado entre o período de julho de 2021 a novembro de 2023.

Os participantes foram recrutados em três ambulatórios especializados em esquizofrenia do Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto (HSM) e, em menor número, no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) da Regional III de Fortaleza. A amostra foi composta por conveniência, dependendo da aceitação dos pacientes, que foram informados sobre as etapas do estudo e selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

4.2.1 Critérios de inclusão

Portadores de Esquizofrenia, conforme definido pelo Manual Estatístico e Diagnóstico dos Transtornos Mentais, 5^a edição, no inglês DSM-5, com idade superior a 18 anos, em tratamento médico no ambulatório do HSM ou no CAPS.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Presença de doença Autoimune.
- Estado infeccioso viral ou bacteriano, no momento ou na última semana.
- Sintomas alérgicos nas últimas 2 semanas.
- Uso de vacina no último mês.
- História de epilepsia precedendo o diagnóstico de Esquizofrenia.
- História de tumor cerebral.
- Presença de doença grave hepática, renal ou cardíaca.
- Psicose alcoólica ou tóxica.
- História de dependência/abuso de substâncias psicoativas.
- Gravidez, Situação potencial de gravidez e (ou) lactação.

4.2.3 Divisão dos Grupos

Os participantes foram organizados em quatro grupos:

0 – Grupo controle (n= 16)

1 – Grupo Respondedor: pacientes que apresentaram melhora clínica com antipsicóticos de primeira ou segunda geração, exceto clozapina (n=15).

2 – Grupo Resistente ao Tratamento (TRS): pacientes resistentes a antipsicótico de primeira ou segunda geração, mas que responderam à clozapina (n = 14).

3 – Grupo Ultrarresistente ao Tratamento (UTRS): pacientes que não responderam à clozapina (n= 14).

A resistência ao tratamento foi definida usando-se os critérios do Grupo de trabalho e consenso *Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRIPP) (Howes *et al.*, 2017), que incluem:

- Diagnóstico confirmado de esquizofrenia.
- Tratamento farmacológico adequado, definido como uma dose terapêutica de pelo menos dois medicamentos antipsicóticos diferentes, cada um com duração mínima de seis semanas.
- Persistência de sintomas significativos apesar desse tratamento, que é definido como uma redução de menos de 20% na gravidade dos sintomas.

Além disso, o grupo de trabalho do TRRIP recomenda que pesquisadores e clínicos utilizem os seguintes critérios para definir a resposta adequada ao tratamento:

- Redução de 20% ou mais na gravidade dos sintomas.
- Sintomas avaliados como não mais do que leves em gravidade.
- Resposta sustentada por pelo menos 12 semanas.
- Comprometimento avaliado como leve ou melhor em uma escala padrão.

Esses critérios podem ser utilizados para identificar um grupo de pacientes com resposta adequada ao tratamento, que pode ser comparado a um grupo de pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento (Howes *et al.*, 2017).

Os voluntários saudáveis foram recrutados por meio de um convite entre funcionários e estudantes no HSM e no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM).

4.3 Avaliação Psiquiátrica – Escala BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*)

A BPRS (Overall & Gorham, 1962) é uma escala extensamente utilizada para avaliar pacientes esquizofrênicos em pesquisa, e é também utilizada para medir a resposta clínica ao tratamento com antipsicóticos. A escala utilizada é uma Versão Ancorada BPRS-A na versão de Woerner (Woerner *et al.*, 1988) e traduzida e validada para o português (Romano; Elkis, 1996). A escala é composta de 18 itens a serem analisados, e cada item apresenta uma pontuação de 0 a 6:

- Preocupação somática.
- Ansiedade.
- Retraimento afetivo.
- Desorganização conceitual (incoerência).
- Sentimento de culpa.
- Tensão.
- Maneirismo e postura.
- Ideias de grandeza.
- Humor depressivo.
- Hostilidade.
- Desconfiança.
- Comportamento alucinatório (alucinações).
- Retardamento psicomotor/motor.

- Falta de cooperação com a entrevista.
- Alteração do conteúdo do pensamento (delírios).
- Afeto embotado.
- Excitação.
- Desorientação.

4.4 Testes Neuropsicológicos e de Inventário psicológico

1 – Teste Neuropsicológico – Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler, do inglês Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) – (Yates et al., 2006)

O WASI é uma medida rápida e confiável da inteligência geral, baseada no modelo original das escalas de inteligência da Wechsler. Ele inclui subtestes que avaliam o QI Verbal e o QI de Execução, fornecendo uma pontuação de QI Total. É usado em contextos clínicos e de pesquisa para obter uma estimativa geral da inteligência em crianças e adultos, com o benefício de ser mais breve que as versões completas das escalas de Wechsler.

1.1 – Vocabulário: Expressão e extensão de vocabulário, conhecimento verbal e armazenamento de informações. Pode corresponder à pobreza do pensamento, o que caracteriza sintomas negativos.

1.2 – Cubos: Visualização espacial, coordenação, visual motora e conceituação abstrata. Pode também caracterizar sintomas negativos.

1.3 – Semelhanças: Formação do conceito verbal, habilidade de raciocínio verbal abstrato. Pode caracterizar sintomas negativos.

1.4 – Raciocínio Matricial: Raciocínio fluido não verbal. Pode caracterizar sintomas cognitivos.

O WASI é uma ferramenta amplamente utilizada para medir a inteligência geral de forma rápida e eficiente. Composto por subtestes que avaliam o QI Verbal e o QI de Execução, o WASI fornece uma pontuação total de QI que é classificada em diferentes níveis qualitativos. Esses níveis vão desde "Muito Superior" ($QI \geq 130$), proporcionando habilidades intelectuais muito acima da média, até "Deficiência Intelectual" ($QI < 70$), que sugere comprometimento cognitivo significativo. As categorias divulgadas incluem "Superior" ($QI 120-129$), "Médio Superior" ($QI 110-119$), "Médio"

(QI 90-109), "Médio Inferior" (QI 80-89) e "Inferior ou Limítrofe" (QI 70-79), oferecendo uma visão detalhada do perfil cognitivo do indivíduo avaliado (Yates *et al.*, 2006).

2 – Teste Neuropsicológico Indicador de Velocidade de Processamento do Raciocínio e Atenção, o denominado Feinstein Attention Test (FDT)

O FDT avalia a velocidade de processamento cognitivo, a atenção sustentada e a capacidade de resposta rápida a estímulos visuais ou auditivos. É amplamente utilizado para detectar deficiências de atenção e no processamento da informação, o que pode ser relevante em condições como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), demências ou outros transtornos neurológicos.

2.1 – Processos Automáticos: Leitura e Contagem. Podem caracterizar sintomas cognitivos.

2.2 – Processos Controlados: Escolha e Alternância. Podem caracterizar sintomas cognitivos.

O FDT, como já foi dito, é utilizado para medir a velocidade de processamento do raciocínio e a atenção, classificando os resultados em percentuais, que indicam o desempenho do indivíduo em comparação com uma população normativa. As classificações de "Muito Alto" (percentil > 95), diminuíram uma capacidade de processamento e atenção elevadas, até "Muito Baixo" (percentil < 1), reduzindo dificuldades significativas nessas áreas. Outras classificações incluem "Superior" (percentil 76-95), "Médio Superior" (percentil 51-75), "Médio" (percentil 26-50), "Médio Inferior" (percentil 6-25) e "Inferior" (percentil 1-5), proporcionando uma ampla gama de níveis para interpretação dos resultados.

3 – Teste IHS – Inventário de Habilidades Sociais

O IHS é um instrumento psicológico utilizado para avaliar as habilidades sociais de crianças e adolescentes.

3.1 – Conversação assertiva.

3.2 – Abordagem afetivo-sexual.

3.3 – Expressão de sentimento positivo.

3.4 – Autocontrole/enfrentamento.

3.5 – Desenvoltura social.

O IHS avalia as competências sociais dos indivíduos, permitindo identificar pontos fortes e áreas que precisam de desenvolvimento. Os resultados são classificados em percentis, que indicam bons níveis em habilidades sociais ou possível necessidade de intervenção e treinamento de habilidades sociais. As categorias "Bom" (percentil >71), "Regular" (percentil 31-70) e "Inferior" (percentil <30) ajudam a discriminar os diferentes níveis de desempenho social, auxiliando no planejamento de instruções específicas para melhorias como habilidades sociais.

Essas classificações qualitativas dos testes WASI, FDT e IHS são fundamentais para entender melhor o desempenho dos indivíduos, possibilitando um diagnóstico mais preciso e intervenções mais direcionadas, de acordo com as necessidades específicas de cada pessoa.

4.5 Coleta e processamento das amostras

Amostras de sangue periférico foram coletadas utilizando-se tubo para Sorologia com Gel Separador VACUETTE® 5 ml CAT 13x100 tampa vermelha-anel amarelo, PREMIUM e tubo de EDTA K3 VACUETTE® 3 ml K3E 13x75 tampa roxa-anel preto, PREMIUM. Logo após a coleta, os tubos foram centrifugados a 3000 rpm por 15 minutos, os respectivos soro e plasma, além do *buffy Coat*, foram aliquotados em microtubos apirogênicos e armazenados a -80°C.

4.6 Análises Moleculares

4.6.1 Extração de RNA

O RNA total foi extraído do *buffy coat* utilizando o reagente TRIZOL seguindo metodologia previamente descrita (Chomczynski & Sacchi, 1987). A extração pelo método de tiocianato de guanidina consiste nas seguintes etapas: inicialmente, banhou-se os tecidos em 1 mL de reagente TRIzol em microtubos, depois homogeneizou-se fortemente. No caso da extração de RNA nos tecidos placentários, os microtubos contendo os tecidos com TRIzol foram colocados em um *Bead Ruptor* para a devida lise e homogeneização do tecido. Prosseguindo, acrescentou-se 200 mL de clorofórmio para separar a solução em uma fase aquosa e uma fase orgânica. Homogeneizou-se em vórtex por 15 segundos e incubou-se em temperatura ambiente por 5 minutos. Removeu-se a fase aquosa e colocou-se em outro microtubo estéril e livre de RNase. Adicionou-se 500 mL de álcool isopropílico e homogeneizou-se em vórtex. Incubou-se por 10 minutos em temperatura ambiente. Centrifugou-se a 12.000 g, a 4 °C por 10 minutos. Logo após esse processo, foi possível visualizar o *pellet* de RNA total. Descartou-se o sobrenadante, cuidadosamente, para não perder o *pellet* de RNA. Adicionou-se

1 mL de álcool etílico a 75% gelado. Homogeneizou-se em vórtex e centrifugou-se a 12.000 g, 4 °C por cinco minutos. Em seguida, desprezou-se o álcool etílico. O processo de lavagem com álcool etílico 75% foi repetido até a obtenção de um *pellet* esbranquiçado ou transparente. Posteriormente, secou-se o *pellet* e eluiu-se com água ultrapura tratada com *Diethyl Pyrocarbonate* (DEPC) para o volume final desejado. Ao final o RNA total extraído foi armazenado no freezer a -70 °C.

Após a extração do RNA, foi determinada a concentração de RNA na solução final utilizando o NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, EUA) ou o Cytation 3 (BioTek, EUA). As mensurações foram realizadas em duplicatas de 1 uL de solução de RNA total. Concomitantemente à concentração em ng/mL, realizou-se a avaliação da pureza do RNA através da razão de absorbância 260/280 nm. Razões 260/280 abaixo de 1,8 indicava presença de proteínas. Além disso, foram avaliadas com relação à contaminação com fenol e outros contaminantes orgânicos pela razão de absorbâncias 260/230. Ambas foram fornecidas pelos programas dos aparelhos.

A avaliação da concentração de RNA total de cada amostra é importante para a obtenção de um volume de amostra adequado para a realização da síntese do ácido desoxirribonucleico complementar (cDNA).

4.6.2 Síntese do cDNA

O cDNA foi sintetizado com o *GoScript™ Reverse Transcriptase* (Promega Biotecnologia do Brasil LTDA, afiliada da *Promega Corporation*, EUA). O volume final de cada foi de 20 mL, sendo 2 mL de *GoScript™* tampão de enzima, 4 mL *GoScript™* tampão de reação com *primers* randômicos, 2 ng de RNA para síntese de 2 ng de cDNA, onde o volume utilizado em mL foi dependente da concentração de RNA total na amostra. Foi utilizada água livre de nuclease fornecida no *kit* para completar o volume até 20 mL. O protocolo da reação foi realizado no Veriti 96 Well Thermal Cycler (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, EUA), a 25 °C por cinco minutos, 42 °C por 60 minutos, 70 °C por 15 minutos e 4 °C até a remoção das amostras. As concentrações de cada amostra de cDNA também foram mensuradas utilizando 1 mL no NanoDrop. O cDNA foi armazenado em freezer -30 °C até a sua utilização no qPCR.

4.6.3 PCR quantitativo em tempo real (qPCR)

A expressão gênica foi avaliada por meio do sistema de Reação em Cadeira de Polimerase em tempo real (*CFX Opus Real-Time PCR Systems*, Bio-Rad Laboratories, EUA), utilizando o kit GoTaq® qPCR Systems (Promega Corporation, EUA). O kit consistia em um GoTaq® qPCR Master

Mix, contendo um corante BRYT Green e uma água livre de nuclease. Para o ensaio de qPCR foram seguidas as instruções do fabricante. As concentrações dos *primers* foram determinadas realizando uma curva de *primers* utilizando um *pool* das amostras que serão avaliadas. Além disso, foi realizada uma curva de eficiência das amostras as serem analisadas para determinar qual a melhor concentração de cDNA para a reação de qPCR. Os genes de referência utilizados foram o gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) e b-actina.

Os valores de *threshold cycle* ou ciclo limiar (Cq ou Ct) dos genes avaliados foram obtidos pelo *CFX Maestro Software* do equipamento. Os valores de Cq foram exportados para o Office Excel Microsoft 20, assim como a temperatura de *melting* de cada amostra. As quantificações de expressão relativa de RNAm foram calculadas de acordo com a metodologia (Schmittgen & Livak, 2008) modificada. O cálculo de expressão relativa do gene alvo em relação à média dos Cq dos genes de referência e, depois foi realizado o método $2^{-(\Delta Cq)}$.

Os *primers* específicos empregados neste estudo foram projetados com base na sequência de RNA mensageiro dos genes-alvo e dos genes de referência disponíveis no banco de dados do Genebank (www.ncbi.nlm.nih.gov), utilizando a plataforma Primer-BLAST. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) (Tabela 1).

Tabela 1 – Sequência de nucleotídeos dos primers utilizados na reação em cadeia de polimerase quantitativa (qPCR).

Gene <i>Homo sapiens</i>	<i>Forward primer</i>	<i>Reverse primer</i>
<i>GAPDH</i>	GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT	GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG
<i>β-actina</i>	CGCGAGAAGATGACCCAG	TAGCACAGCCTGGATAGCAA
<i>RELA</i>	GAA GGA ACG CTG TCA GAG GC	CGG ATG CCA GGT CTG TGA AC
<i>LINE</i>	CGGGTGATTCTGCATTCC	GACATTAAAGTCTGCAGAGG
<i>IlqGAG</i>	GTTCGCGGCACCAATCTGT	CGATCTCTGGTATCTCAGGTCAATG
<i>HERV-W</i>	GCCCCATCGTATAGGAGTCCTTC	AGTGGCAGAGTGATAGCAGTTG
<i>ERVW-1</i>		GCGGTAGATCTTAGTCTTGG

4.7 MS-HRM do elemento LINE-1

4.7.1 Análise específica de metilação por melting de alta resolução (MS-HRM)

A técnica de MS-HRM (do inglês, *Methylation-Sensitive High Resolution Melting*) é um método molecular utilizado para detectar e quantificar padrões de metilação do DNA de forma precisa e eficiente. O princípio da MS-HRM envolve a modificação química do DNA genômico por tratamento com bissulfito de sódio e amplificação por PCR usando *primers* específicos para a região

de interesse. A fase final consiste na análise das curvas de *melting* de alta resolução (HRM), onde o DNA amplificado é submetido a um aquecimento gradual, monitorando-se a fluorescência em tempo real. A presença de metilação afeta a estabilidade da dupla hélice, resultando em diferentes perfis de dissociação térmica. Isso permite distinguir entre sequências com diferentes graus de metilação totalmente metilada com alta sensibilidade (Wojdacz, 2008; Tse *et al.*, 2011).

4.7.2 Extração do DNA genômico

Para a extração do DNA genômico foi utilizado *kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System*, da Promega. A extração foi realizada em *buffy coat*, com ressuspensão em 200 μ l de PBS para adequação ao kit. O DNA foi obtido e quantificado por método de fluorescência, utilizando o fluorômetro Quantus (PROMEGA).

4.7.3 Conversão de bissulfito

As regiões mais relevantes de metilação no genoma humano são aquelas ricas em sequências CpGs (citosina – fosfato – guanina). Nesse caso, a metilação consiste na adição de um grupamento metil a uma citosina seguida de uma guanina, transformando-a em 5-metilcitosina. Na técnica de MS-HRM, para acessar esse grau de metilação, é utilizada uma estratégia de reação do DNA com bissulfito de sódio. O bissulfito de sódio é capaz de transformar as citosinas do DNA em timinas, no entanto, se a citosina sofrer metilação, ela não é convertida. Essa diferença na reação da citosina com o bissulfito de sódio quando metilada permite a realização dessa técnica. A conversão foi realizada para todas as amostras do estudo (padrões e pacientes), a fim de permitir a análise do padrão de metilação.

O processo foi realizado utilizando o *kit MethylEdge® Bisulfite Conversion System* (PROMEGA). Foi seguido o protocolo conforme o fabricante. Ademais, a qualidade de conversão foi comprovada utilizando *primers DAPK1* (Zymo), capazes de amplificar somente sequências convertidas. No processo de conversão, as amostras foram padronizadas e convertidas para uma concentração final de 10ng/ μ l.

4.7.4 Padrões de DNA metilado e não-metilado

Para acessar, qualitativamente, o grau de metilação do gene LINE-1, são necessários padrões com metilação conhecida. Para isso, foram obtidos padrões de DNA metilado (100%) e DNA não-metilado (0%), da Zymo. Esses padrões foram convertidos por bissulfito. A concentração dos padrões é de 250ng/μl, e foram utilizados 2 μl de cada padrão para conversão, os quais foram diluídos em um volume final de 40 μl. Assim, a concentração final de cada padrão após conversão foi de 12,5ng/ μl.

4.7.5 PCR e pós-análise em software HRM

Para a PCR, foi utilizado o *kit MeltDoctor High-Resolution Melting (Thermo)*, pois para esse método é necessária a utilização de um fluoróforo saturante de DNA. Assim, seguindo os valores do kit, os experimentos foram realizados da seguinte maneira: Valores por poço – Primer na concentração de 100nM: 10 μl – Master Mix; 0,2 μl – Primer Forward; 0,2 μl – Primer Reverse; 1 μl – DNA (foi utilizado 0,8 μl no caso dos padrões para alcançar os 10 ng de DNA por poço) e 8,6 μl – Água UP.

Os *primers* utilizados são uma etapa complicada e crucial para o funcionamento da técnica. Os *primers* devem ter a capacidade de amplificar com igual eficiência as sequências metilada e não-metilada, e para isso existe uma série de regras que devem ser seguidas no desenho desses *primers*, como definido por Wojdacz (2008). Para isso, foi utilizada sequência com sucesso prévio desenhada por Tse *et al.* (2011), Foward: 5'-GCGAGGTATTGTTTATTTGGGA-3', Reverse: 5'-CGCCGTTCTTAAACC-3'. Foi utilizado o equipamento CFX Opus 96 Real-Time PCR System, da bio-rad, com o protocolo consistindo de uma etapa inicial única de 10 minutos a 95 °C para ativação enzimática, seguida de 50 ciclos das seguintes etapas: desnaturação 95 °C, 10 s e anelamento + extensão a 62°C por 60 ssegundos. Após a amplificação, foi realizada a etapa para a obtenção das curvas de *melting*, que foi iniciada pela desnaturação de todos os produtos a 95 °C por 10 segundos, seguido de anelamento a 60 °C por 1 minuto. Então as amostras foram rapidamente aquecidas a 65 °C e depois aquecidas lentamente até 95 °C a 0,1 °C por segundo. As curvas de *melting* obtidas foram analisadas posteriormente por software *Precision Melt* (bio-rad) para a obtenção das diferenças das curvas normalizadas.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.1 Análise dos dados sociodemográficos

Foi realizada a Análise Descritiva Inicial dos dados, incluindo a apresentação de estatísticas descritivas (frequências, médias, desvio padrão, etc.) para melhor compreender as características das variáveis estudadas. Por meio das estatísticas descritivas, foi efetuado um comparativo “inicial” utilizando os quatro grupos bases do referido projeto: Controle, Respondedor, UTRS e TRS, de tal forma que fosse possível destacar algumas variáveis para um estudo mais detalhado.

Foi realizada a Análise Descritiva Comparativa por Grupo, buscando identificar padrões nas variáveis estudadas. As estatísticas descritivas foram calculadas para cada grupo e comparadas entre si. Foi utilizado o Teste T de Student para comparação de médias entre Idades por grupo, a fim de verificar a existência de diferenças significativas entre os grupos. O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado com o intuito de comparar os escores totais obtidos através da escala BPRS em grupos independentes, e utilizado para verificar a existência de diferenças significativas entre os grupos.

5.2 Análise dos genes RELA e *Retrotransposons*

Todos os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão da média (DPM) utilizando o software *GraphPad Prism 10.2.3* para Windows. Os dados de expressão gênica foram analisados por ANOVA de duas vias, a depender da quantidade de variáveis envolvidas, seguida por teste *post hoc* de comparações múltiplas de Tukey para explorar as interações significativas e revelar as diferenças específicas entre os grupos. O nível de significância foi definido em * $P \leq 0.05$.

6 RESULTADOS

6.1 Dados Sociodemográficos

Os participantes foram divididos em quatro grupos distintos: Controle (n=16, 27,1%), Respondedor (n=15, 25,4%), TRS (Resistente ao Tratamento) (n=14, 23,7%) e UTRS (Ultragressante ao Tratamento) (n=14, 23,7%). A classificação foi fundamental para analisar diferenças nos parâmetros clínicos e biológicos entre os grupos, destacando as características de cada subpopulação no contexto da esquizofrenia (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes por grupos de estudo.

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
Grupos	Controle	16	27,1
	Respondedor	15	25,4
	TRS	14	23,7
	UTRS	14	23,7

Legendas: Distribuição percentual e numérica dos participantes em quatro grupos: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragressante ao Tratamento (UTRS).

Os dados sociodemográficos foram avaliados quanto às variáveis sexo, estado civil, residência, renda familiar, faixa etária, escolaridade, faixa etária no início da doença, tabagismo, etilismo, atividade física e tempo de doença.

Quanto à variável sexo, dentre os 59 participantes houve predominância de homens (n=31, 52,5%). No grupo Controle e Respondedor, a proporção de homens foi maior (29,0% cada), enquanto no grupo TRS houve predominância feminina (32,1%). Para o grupo UTRS, houve também a predominância do sexo masculino (25,8%). Observou-se que apenas cinco indivíduos do grupo Controle estavam casados ou em união estável (31,25%). No grupo geral de pacientes, apenas 5 indivíduos estavam casados ou em união estável (11,6%), enquanto a maioria dos pacientes (83,72%) era solteira. A maioria dos pacientes residia na capital (86,60%). No grupo Controle, todos os participantes eram da capital, enquanto os demais grupos apresentavam pequenos números oriundos do interior (13,94 %) (Tabela 3).

Tabela 3 – Características Sociodemográficas dos Grupos de Estudo.

	Variáveis	Frequência	Porcentagem	
Sexo	Controle	9	29,0	
	Respondedor	9	29,0	
	Masculino	TRS	5	16,1
		UTRS	8	25,8
		Total	31	100,0
	Controle	7	25,0	
	Respondedor	6	21,4	
	Feminino	TRS	9	32,1
		UTRS	6	21,4
		Total	28	100,0
Estado Civil	Controle	5	55,6	
	Respondedor	1	11,1	
	Casado ou União Estável	TRS	2	22,2
		UTRS	1	11,1
		Total	9	100,0
	Controle	1	33,3	
	Respondedor	0	0,0	
	Divorciado (a)	TRS	0	0,0
		UTRS	2	66,7
		Total	3	100,0
Estado	Controle	8	18,6	
	Respondedor	14	32,6	
	Solteiro (a) sem parceiro fixo	TRS	10	23,3
		UTRS	11	25,6
		Total	43	100,0
	Controle	0	0,0	
	Respondedor	0	0,0	
	Viúvo (a)	TRS	1	100,0
		UTRS	0	0,0
		Total	1	100,0

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
	Controle	1	50,0
Solteiro (a)	Respondedor	0	0,0
com parceiro	TRS	1	50,0
(a)	UTRS	0	0,0
	Total	2	100,0
	Controle		
	Respondedor	1	100,0
	TRS	0	0,0
	UTRS	0	0,0
Separado (a)	Total	0	0,0
		1	100,0
	Controle	16	30,2
	Respondedor	12	22,6
Capital	TRS	14	26,4
	UTRS	11	20,8
Residência	Total	53	100,0
	Controle	0	0,0
	Respondedor	3	50,0
Interior	TRS	0	0,0
	UTRS	3	50,0
	Total	6	100,0

Legendas: Descrição das variáveis sociodemográficas (sexo, estado civil e local de residência) entre os quatro grupos: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS) e Ultragostante ao Tratamento (UTRS).

Quanto à análise de distribuição de renda familiar, no grupo Controle, apenas um indivíduo apresentou renda inferior a dois salários-mínimos. Nos grupos clínicos (Respondedor, TRS e UTRS), 60,46% dos pacientes apresentaram essa faixa de renda, sugerindo uma correlação potencial entre baixa renda e o diagnóstico de esquizofrenia (Tabela 4).

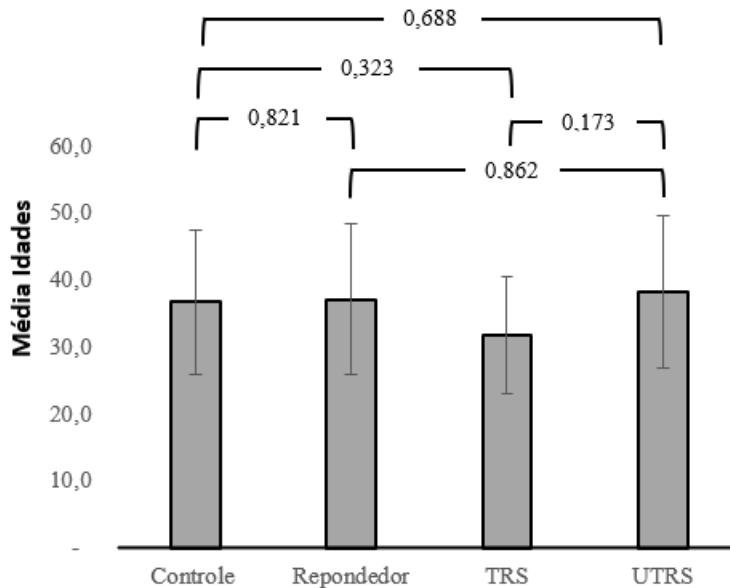
Tabela 4 – Distribuição de renda familiar por grupos de estudo.

	Variáveis		Frequência	Porcentagem
	Controle	3	100,0	
Acima de 20 salários mínimos	Respondedor TRS UTRS	0 0 0	0,0 0,0 0,0	
	Total	3	100,0	
	De 10 a 20 salários mínimos	Controle Respondedor TRS UTRS	1 1 1 1	25,0 25,0 25,0 25,0
		Total	4	100,0
Renda Familiar		Controle	9	69,2
	De 4 a 10 salários mínimos	Respondedor TRS UTRS	1 1 2	7,7 7,7 15,4
		Total	13	100,0
	De 2 a 4 salários mínimos	Controle Respondedor TRS UTRS	2 2 4 4	16,7 16,7 33,3 33,3
		Total	12	100,0
Faixa Etária	Até 2 salários mínimos	Controle Respondedor TRS UTRS	1 11 8 7	3,7 40,7 29,6 25,9
		Total	27	100,0
	de 20 a 29 anos	Controle Respondedor TRS UTRS	4 5 6 4	21,1 26,3 31,6 21,1

Variáveis		Frequência	Porcentagem
	Total	19	100,0
	Controle	6	37,5
	Respondedor	3	18,8
de 30 a 39 anos	TRS	4	25,0
	UTRS	3	18,8
	Total	16	100,0
	Controle	4	25,0
	Respondedor	5	31,3
	TRS	3	18,8
de 40 a 49 anos	UTRS	4	25,0
	Total	16	100,0
	Controle	2	28,6
	Respondedor	2	28,6
50 anos ou mais	UTRS	3	42,9
	Total	7	100,0

Legendas: Distribuição percentual e numérica dos participantes em quatro grupos: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragressante ao Tratamento (UTRS).

Pode-se observar que não há diferença de idade estatisticamente significativa quando à análise de idade média dos grupos (Figura 4).

Figura 4 – Comparação de médias entre Idades por grupo.

Legendas: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragostante ao Tratamento (UTRS). *Teste T de Student* considerando diferença estatística $p<0,05$.

Quanto ao nível de escolaridade, pode-se observar que apenas 1 indivíduo do grupo de pacientes tinha nível superior completo, enquanto no grupo Controle 75% tinham nível superior completo (Tabela 5).

Tabela 5 – Dados de nível de escolaridade entre os grupos do estudo

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
Ensino fundamental incompleto	Controle	0	0,0
	Respondedor	6	35,3
	TRS	4	23,5
	UTRS	7	41,2
	Total	17	100,0
Ensino médio completo	Controle	0	0,0
	Respondedor	5	50,0
	TRS	3	30,0
	UTRS	2	20,0
	Total	10	100,0
Ensino médio incompleto	Controle	0	0,0
	Respondedor	2	18,2
	TRS	6	54,5
	UTRS	3	27,3
	Total	11	100,0

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
Ensino superior completo	Controle	12	92,3
	Respondedor	1	7,7
	TRS	0	0,0
	UTRS	0	0,0
	Total	13	100,0
Ensino superior incompleto	Controle	2	40,0
	Respondedor	1	20,0
	TRS	1	20,0
	UTRS	1	20,0
	Total	5	100
Não informado	Controle	2	66,7
	Respondedor	0	0,0
	TRS	0	0,0
	UTRS	1	33,3
	Total	3	100,0

Legendas: Distribuição percentual e numérica dos participantes em quatro grupos: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragressante ao Tratamento (UTRS).

Pode-se verificar que a maioria dos pacientes (90,96 %) teve o início dos sintomas entre 10 e 29 anos. Apenas quatro (9,30%) pacientes apresentaram início da doença após os 30 anos de idade, sendo predominantemente do grupo Respondedor. Quanto ao tabagismo, cinco (11,62%) relataram o uso de tabaco. Dentre os pacientes do estudo, a maioria não fazia uso de álcool, dos 10 (23,25%) indivíduos que faziam uso, 90% eram do grupo controle (Tabela 6). Portanto, o início da doença é geralmente precoce e não há um impacto do consumo de álcool e do tabagismo no perfil dos grupos estudados.

Tabela 6 – Dados de faixas etárias de início da esquizofrenia e os hábitos relacionados ao estilo de vida dos participantes.

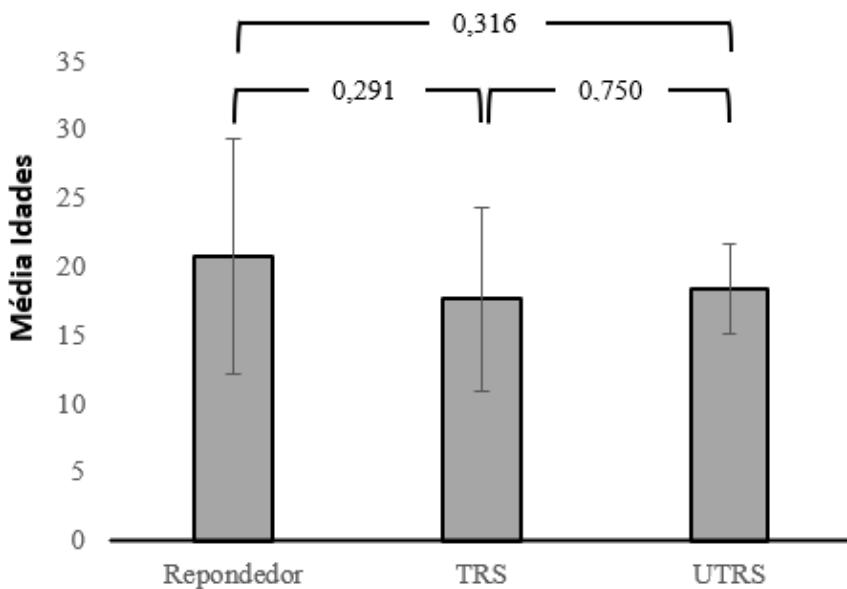
	Variáveis	Frequência	Porcentagem
Faixa Etária (Início Doença)	Controle	0	0,0
	Respondedor	7	29,2
	entre 10 e 18 anos TRS	10	41,7
	UTRS	7	29,2
	Total	24	100,0
entre 19 e 29 anos	Controle	0	0,0
	Respondedor	5	33,3
	TRS	3	20,0

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
	UTRS	7	46,7
	Total	15	100,0
	Controle	0	0,0
a partir dos 30 anos	Respondedor	3	75,0
	TRS	1	25,0
	UTRS	0	0,0
	Total	4	100,0
	Controle	16	29,6
Não	Respondedor	13	24,1
	TRS	13	24,1
	UTRS	12	22,2
	Total	54	100,0
Tabagismo	Controle	0	0,0
Sim	Respondedor	2	40,0
	TRS	1	20,0
	UTRS	2	40,0
	Total	5	100,0
	Controle	7	14,3
Não	Respondedor	15	30,6
	TRS	13	26,5
	UTRS	14	28,6
	Total	49	100,0
Etilismo	Controle	9	90,0
Sim	Respondedor	0	0,0
	TRS	1	10,0
	UTRS	0	0,0
	Total	10	100,0

Legendas: Distribuição percentual e numérica dos participantes em quatro grupos: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragressante ao Tratamento (UTRS).

A análise de comparação das médias de idade correlacionando com o início da doença não mostraram diferença estatística entre os grupos de estudo (Figura 5).

Figura 5 – Comparação de médias da Idade de Início da Doença por grupo (*p*-valor acima).



Legenda: Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragostante ao Tratamento (UTRS).

Análise Teste T de Student, considerando diferença estatística $p < 0,05$.

A análise dos dados quanto aos níveis de etilismo, mostrou que apenas um indivíduo dos participantes fazia uso de álcool. A maioria dos participantes (89,83%) não realizavam atividades físicas regulares. Apenas seis participantes (10,16%) praticavam atividade física de forma regular (mais de 150 minutos por semana), sendo maioria no grupo Controle. Quanto ao tempo de doença, 97,67 % dos pacientes apresentaram mais de três anos de diagnóstico e apenas um paciente no grupo UTRS possuía diagnóstico com menos de três anos (Tabela 7). Nesses achados, pode-se reforçar a prevalência de comportamentos sedentários e um histórico de doença prolongado no grupo estudado, com práticas de etilismo e atividade física reduzidas.

Tabela 7 – Dados de etilismo, prática de atividade física e tempo de doença dos participantes do grupo de estudo.

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
	Controle	6	12,5
Nível de Etilismo	Respondedor	15	31,3
	Não se aplica	13	27,1
	TRS	14	29,2
	Total	48	100,0
	Baixo	9	90,0
	Respondedor	0	0,0

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
	TRS	1	10,0
	UTRS	0	0,0
	Total	10	100,0
	Controle	1	100,0
	Respondedor	0	0,0
Médio	TRS	0	0,0
	UTRS	0	0,0
	Total	0	0,0
	Controle	8	19,5
	Respondedor	13	31,7
Não	TRS	9	22,0
	UTRS	11	26,8
	Total	41	100,0
	Controle	4	33,3
	Leve (menor que	2	16,7
Atividade	150min por	4	33,3
Física	semana)	2	16,7
	Total	12	100,0
	Controle	4	66,7
	Respondedor	0	0,0
Regular (maior	TRS	1	16,7
que 150min por	UTRS	1	16,7
semana)	Total	6	100,0
	Controle	0	0,0
	Respondedor	15	35,7
Maior que 3 anos	TRS	14	33,3
Tempo de	UTRS	13	31,0
doença	Total	42	100,0
	Controle	0	0,0
	Menor que 3 anos	0	0,0
	Respondedor	0	0,0
	TRS	0	0,0

Variáveis		Frequência	Porcentagem
	UTRS	1	100,0
	Total	1	100,0
	Controle	16	100,0
	Respondedor	0	0,0
Não possui	TRS	0	0,0
	UTRS	0	0,0
	Total	16	100,0

Legendas: Distribuição percentual e numérica dos participantes em quatro grupos: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragressante ao Tratamento (UTRS).

A média de escores totais e de sintomas positivos da escala BPRS por grupo indica um aumento substancial no grupo UTRS ($30,6 \pm 6,54$), refletindo maior gravidade clínica em comparação aos grupos Respondedor ($9,5 \pm 5,83$) e TRS ($9,8 \pm 7,36$). O grupo UTRS também apresentou escores de sintomas positivos significativamente mais elevados ($13,1 \pm 4,14$), sugerindo maior intensidade de sintomas psicóticos (Tabela 8).

Tabela 8 – Descritivos relativos aos Escores da Escala BPRS, divididos por grupo de estudo.

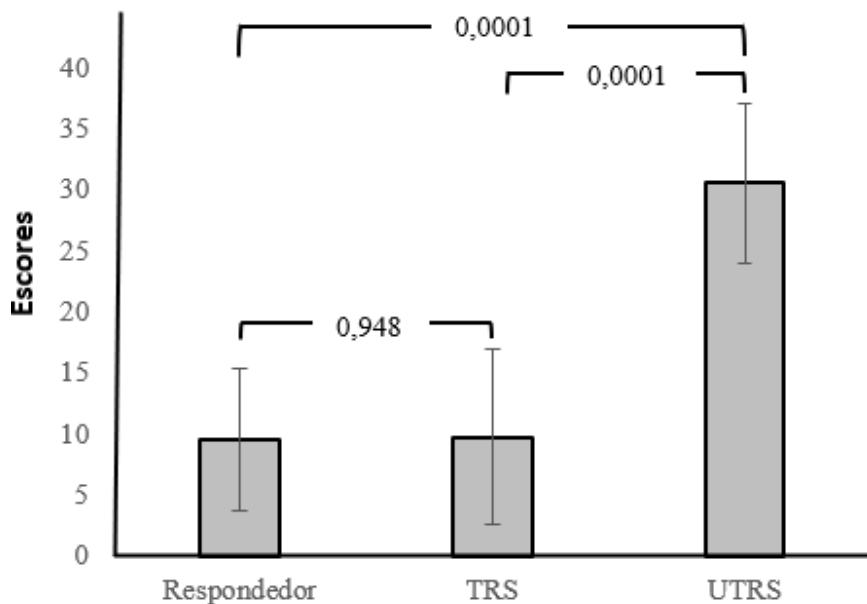
	Variáveis	Média	Desvio padrão
	Controle	-	-
Escores Totais	Respondedor	9,5	5,829
(BPRS)	TRS	9,8	7,256
	UTRS	30,6	6,548
	Controle	-	-
Sintomas	Responde ao TTO	2,8	2,417
Positivos	TRS	3,6	1,897
(BPRS)	UTRS	13,1	4,141

Legendas: Distribuição de média e desvio padrão das variáveis dos participantes em quatro grupos: Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragressante ao Tratamento (UTRS).

O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para comparar os escores totais da escala BPRS entre os grupos Controle, Respondedor, Resistentes ao Tratamento (TRS), e Ultragressantes ao

Tratamento (UTRS). A análise revelou uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), indicando variabilidade importante entre os grupos. Observou-se uma diferença significativa quando se comparou o grupo UTRS ($p < 0,0001$) com os demais grupos, indicando maior gravidade clínica (Figura 6).

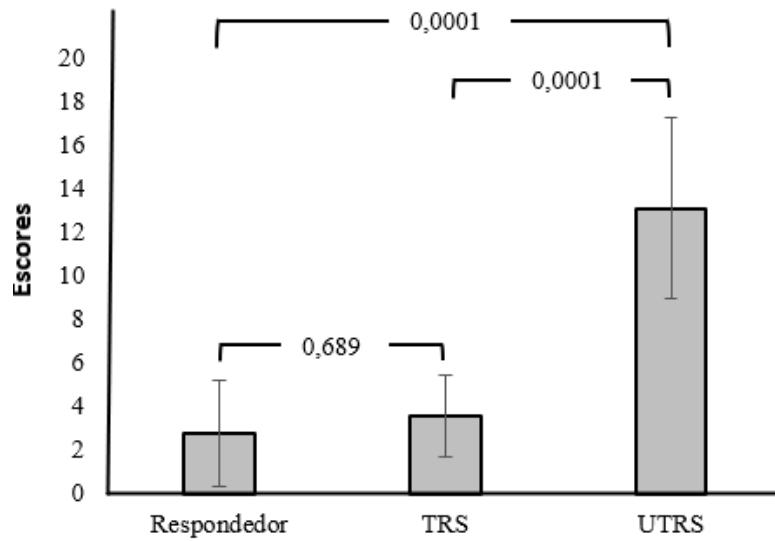
Figura 6 – Comparação dos grupos por escores totais da escala BPRS (p-valor acima).



Legenda: Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragravemente Resistente ao Tratamento (UTRS).
Teste Kruskal-Wallis, considerando diferença estatística $p < 0,05$.

A comparação entre os sintomas positivos entre os grupos mostrou diferença significativa maior entre o grupo UTRS com relação ao grupo Respondedor e TRS ($p < 0,0001$). (Figura 7).

Figura 7 – Comparação dos grupos por escores dos sintomas positivos da escala BPRS (p-valor acima).



Legenda: Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragostoso ao Tratamento (UTRS). Teste Kruskal-Wallis, considerando diferença estatística $p<0,05$.

6.2 Testes neuropsicológicos e Inventário de Habilidades Sociais

Os testes de execução do WASI mostraram que 46,5% apresentaram desempenho inferior ou médio inferior. Nos testes verbais do WASI, 37,2% dos pacientes apresentaram desempenho inferior ou médio inferior (Figura 9).

Tabela 9 – Dados de desempenho dos participantes com esquizofrenia em quatro subescalas da WASI (Testes Verbais e Testes de Execução).

Variáveis	Frequência	Porcentagem
Testes Verbais (Wasi)	Teste Invalidado	5
	Inferior	11
	Médio inferior	5
	Médio	13
	Médio superior	2
	Total	36
Testes de Execução (Wasi)	Não se aplica	7
	Teste Invalidado	8
	Inferior	11
	Médio inferior	9

Variáveis	Frequência	Porcentagem
Médio	7	16,3
Médio superior	1	2,3
Total	36	83,7
Não se aplica	7	16,3

Nos testes de inibição do FDT, O desempenho médio foi o mais frequente (37,2%), seguido pela faixa média inferior (25,6%). Dos participantes, 11,6% ficaram na faixa inferior, enquanto 9,3% tiveram o teste invalidado. Nos testes de flexibilidade do FDT, a faixa média também predominou (32,6%), com a média inferior próxima de 27,9%. Um percentual menor foi classificado como inferior (14%), e 9,3% tiveram o teste invalidado (Tabela 10).

Tabela 10 – Dados de desempenho em processos automáticos e controlados de atenção e raciocínio obtidos pela escala FDT aplicada em pacientes com esquizofrenia.

	Variáveis	Frequência	Porcentagem
Inibição (FDT)	Teste Invalidado	4	9,3
	Inferior	5	11,6
	Médio inferior	11	25,6
	Médio	16	37,2
	Total	36	83,7
	Não se aplica	7	16,3
Flexibilidade (FDT)	Teste Invalidado	4	9,3
	Inferior	6	14,0
	Médio inferior	12	27,9
	Médio	14	32,6
	Total	36	83,7
	Não se aplica	7	16,3

Dentre os pacientes analisados nos testes IHS, 34,9% apresentaram desempenho inferior ou regular e 44,2% tiveram desempenho bom no teste de conversação assertiva. Para o teste de

abordagem afetivo-sexual, 30,2% apresentaram desempenho inferior ou regular e 48,8% pontuaram como bom. Para o teste de sentimento positivo, 30,3% dos pacientes apresentaram desempenho inferior ou regular, 34,9% apresentaram desempenho inferior ou regular no teste de autocontrole/enfrentamento e 34,9% apresentaram desempenho inferior ou regular no teste de desenvoltura social (Tabela 11). Pode-se perceber dificuldades significativas nas habilidades sociais, especialmente relacionadas ao autocontrole e à interação afetivo-social, características frequentemente associadas a sintomas negativos na esquizofrenia.

Tabela 11 – Dados descritivos da escala IHS (Inventário de Habilidades Sociais) aplicada em pacientes com esquizofrenia.

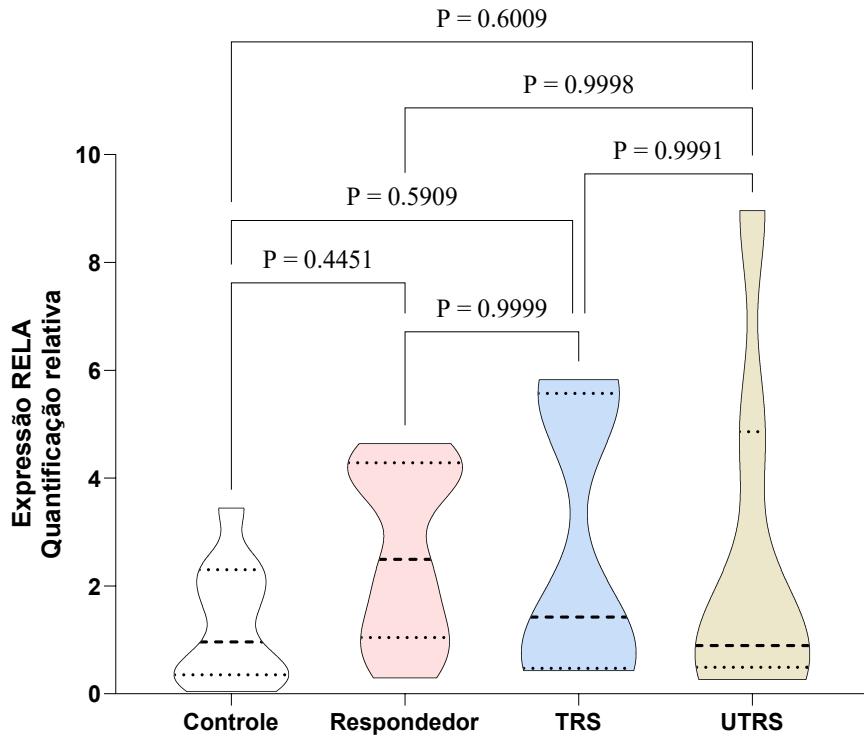
	Variáveis	Frequência	Porcentagem
IHS (Conversação assertiva)	Teste	2	4,7
	Invalidado	9	20,9
	Inferior	6	14,0
	Regular	19	44,2
	Total	36	83,7
	Não se aplica	7	16,3
IHS (Abordagem afetivo-sexual)	Teste	2	4,7
	Invalidado	9	20,9
	Inferior	4	9,3
	Regular	21	48,8
	Total	36	83,7
	Não se aplica	7	16,3
IHS (Expressão de sentimento positivo)	Teste	2	4,7
	Invalidado	10	23,3
	Inferior	3	7,0
	Regular	21	48,8
	Total	36	83,7
	Não se aplica	7	16,3
IHS (Autocontrole/enfrentamento)	Teste	2	4,7
	Invalidado	9	20,9
	Inferior	6	14,0
	Regular	19	44,2
	Total	36	83,7
	Não se aplica	7	16,3

Variáveis	Frequência	Porcentagem
IHS (Desenvoltura social)	Não se aplica	7 16,3
	Teste Invalidado	2 4,7
	Inferior	13 30,2
	Regular	2 4,7
	Bom	19 44,2
	Total	36 83,7
	Não se aplica	7 16,3

6.3 Expressão do gene RELA

Para o gene RELA, não houve diferença significativa entre as médias dos grupos ($F(3, 30) = 1,022, P=0,3967$). O coeficiente de dependência foi $R^2 = 0,0927$ e 92,73% da variação na expressão do gene. O grupo Controle apresenta expressão basal baixa. O grupo Respondedor mostra um aumento discreto, mas sem significância estatística em relação ao Controle. O grupo TRS exibe aumento na expressão, sem diferenças estatísticas claras em relação aos outros grupos. O grupo UTRS retorna os níveis próximos ao Controle, indicando que não há maior expressão desse gene nos pacientes estudados (Figura 8).

Figura 8 – Expressão relativa do gene RELA em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.

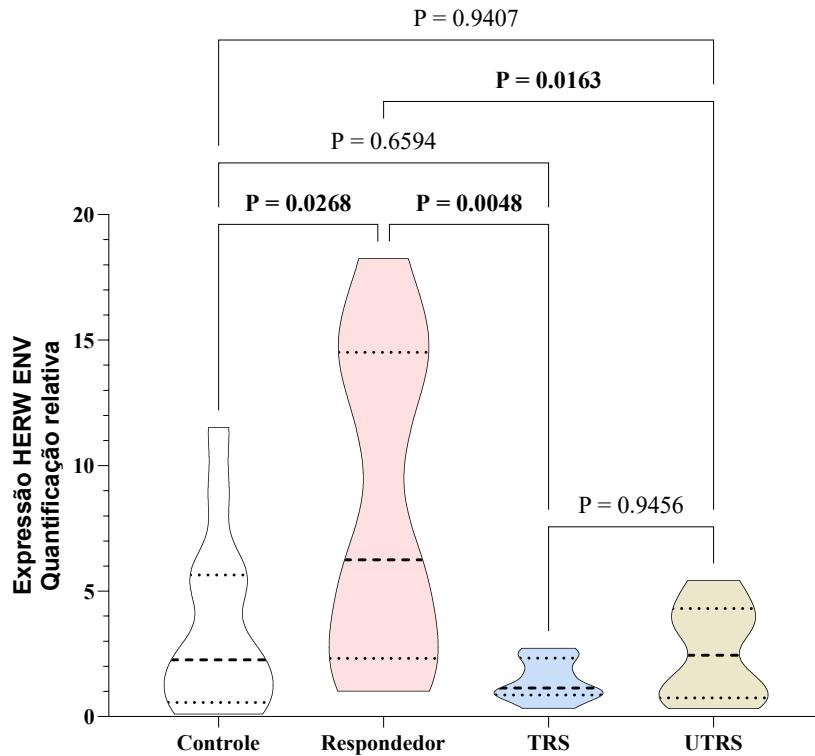


Legenda: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragostante ao Tratamento (UTRS).
One-Way ANOVA, $P \leq 0.05$, Tukey's multiple comparisons test.

6.4. Expressão do gene HERV-W ENV

A análise estatística do gene HERV-W ENV, que foi realizada utilizando uma ANOVA two-way, revelou diferenças significativas entre os grupos específicos. Os resultados mostraram um valor de $F(3,35) = 5,769$ e um $p = 0,0026$, destacando uma diferença significativa entre as médias dos grupos ($p < 0,05$). O coeficiente de dependência ($R^2 = 0,3309$) sugere que 33,09% da variação na expressão do gene pode ser explicada pelas diferenças entre os grupos. O grupo Controle demonstrou baixa expressão basal do gene. O grupo Respondedor apresentou um aumento significativo na expressão em comparação ao Controle ($p = 0,0268$), apresentando maior expressão do HERV-W ENV em indivíduos que responderam ao tratamento. O grupo TRS não apresentou expressão do gene significativamente superior ao Controle ($p = 0,0048$) e ao grupo Respondedor ($p = 0,0163$). O grupo UTRS também apresentou níveis de expressão reduzidos, semelhantes ao grupo Controle, mostrando que não houve relação entre a expressão desse gene e a resistência ao tratamento nos pacientes estudados (Figura 9).

Figura 9 – Expressão relativa ao gene HERW ENV em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.



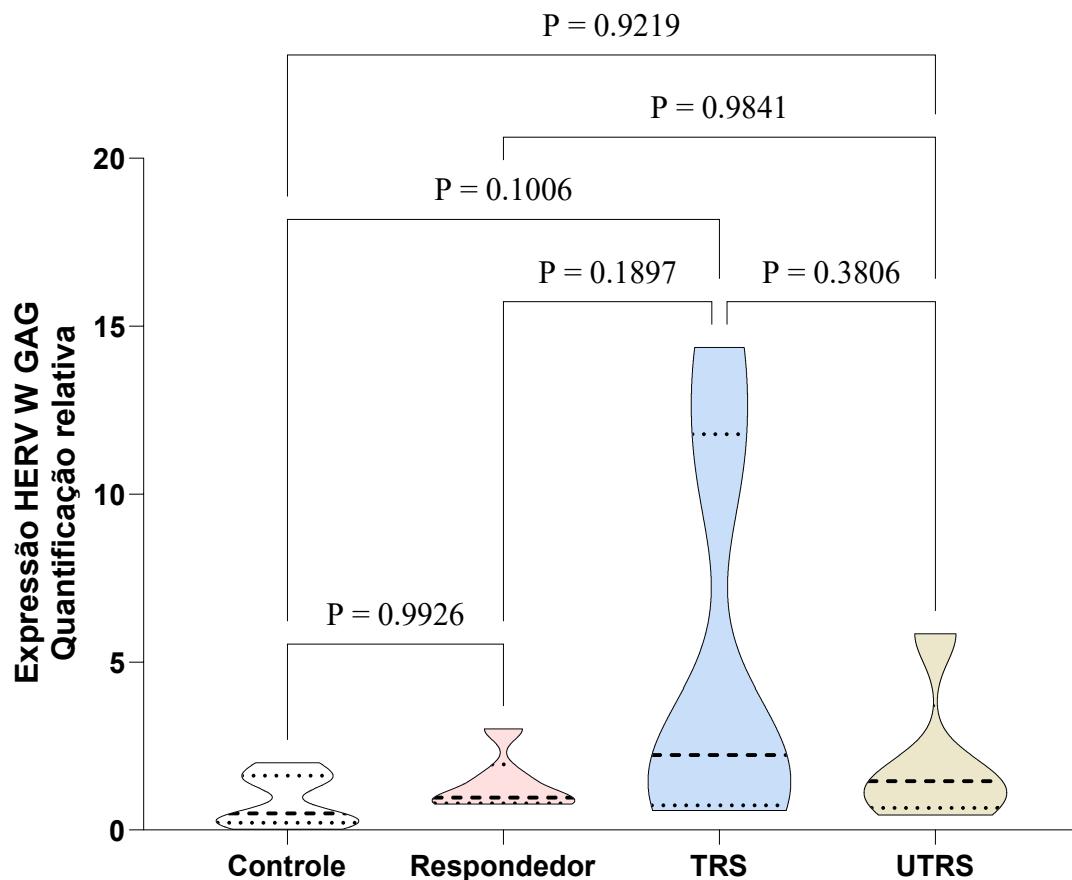
Legenda: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragostante ao Tratamento (UTRS).

One-Way ANOVA, $P \leq 0.05$, Tukey's multiple comparisons test.

6.5 Expressão do gene HERV-W GAG

Para o gene HERW GAG, não houve diferença significativa entre as médias dos grupos ($F(3, 20) = 2,317$, $P=0,1064$). O coeficiente de dependência foi $R^2 = 0,2579$ e 25,79% da variação na expressão do gene. O grupo Controle apresenta expressão muito baixa. O grupo TRS apresentou maior expressão, mas sem diferenças estatísticas reveladas em relação aos demais grupos. O grupo UTRS apresentou níveis de expressão semelhantes ao Controle (Figura 10).

Figura 10 – Expressão relativa ao gene HERV-W GAG. em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.



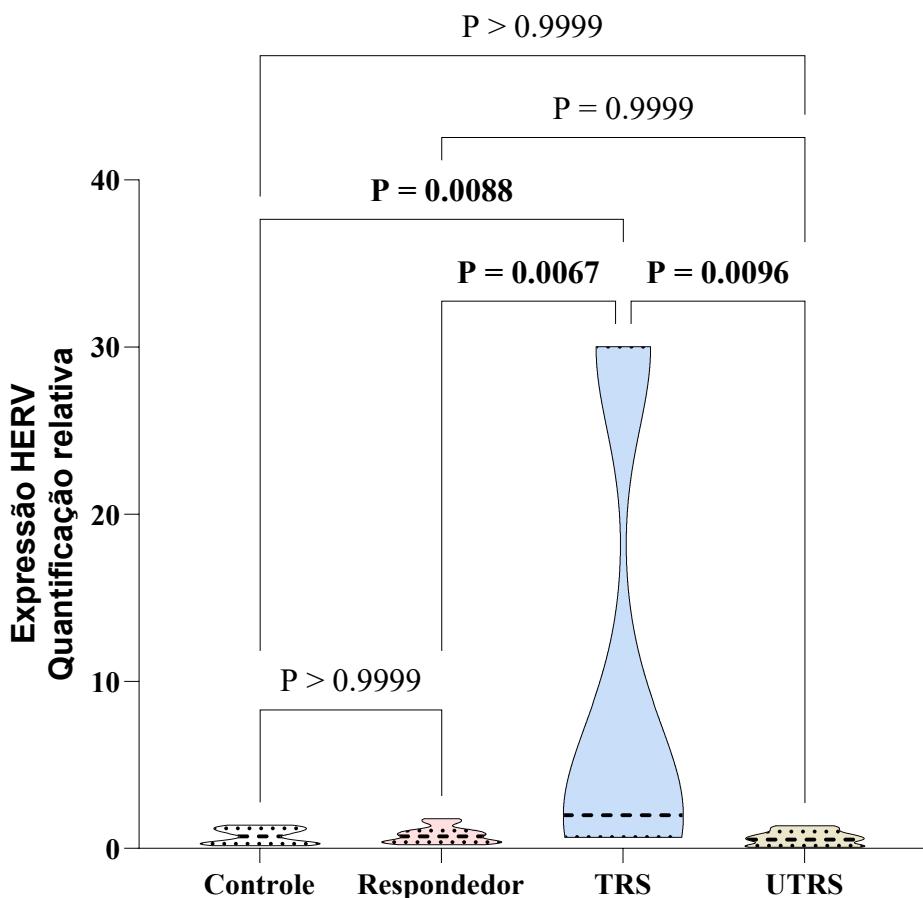
Legenda: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultrarresistente ao Tratamento (UTRS).

One-Way ANOVA, $P \leq 0.05$, Tukey's multiple comparisons test.

6.6 Expressão do gene HERV-W

Para o gene HERV-W, os resultados mostraram um valor de $F (3, 34) = 5,385$ e $p=0,0038$, destacando uma diferença significativa entre as médias dos grupos ($p < 0,05$). O coeficiente de dependência ($R^2 = 0,3221$) sugere que 32,21% da variação na expressão do gene pode ser explicada pelas diferenças entre os grupos. O grupo Controle apresenta expressão quase nula. O grupo Respondedor (respondedores) mantém baixa expressão, semelhante ao Controle. O grupo TRS apresenta um aumento expressivo e significativo na expressão de HERV em relação ao Controle ($P = 0,0067$) e ao grupo Respondedor ($p = 0,0088$). O grupo UTRS retorna os níveis próximos ao Controle, com redução significativa ($p = 0,0096$) (Figura 11).

Figura 11 – Expressão relativa ao gene HERV-W em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.



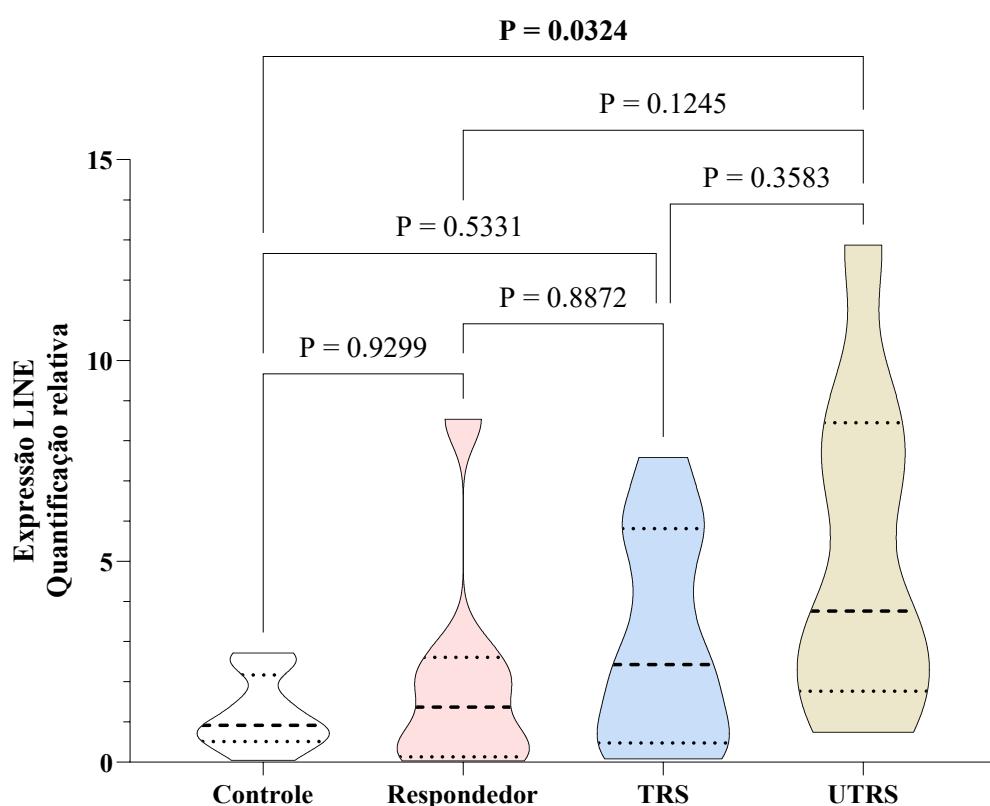
Legenda: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultrarresistente ao Tratamento (UTRS).

One-Way ANOVA, $P \leq 0.05$, Tukey's multiple comparisons test.

6.7 Expressão do gene LINE

Para o gene LINE, os resultados mostraram um valor de $F (3, 31) = 3,171$ e $p=0,0380$), destacando uma diferença significativa entre as médias dos grupos ($p < 0,05$). O coeficiente de dependência ($R^2 = 0,2348$) sugere que 23,48% da variação na expressão do gene pode ser explicada pelas diferenças entre os grupos. O grupo Controle apresenta baixa expressão basal. O grupo Respondedor exibe um aumento moderado na expressão, sem significância estatística em relação ao Controle. O grupo UTRS apresenta a maior expressão de LINE, significativamente maior que o Controle ($p = 0,0324$) (Figura 12).

Figura 12 – Expressão relativa ao gene LINE em diferentes grupos experimentais relacionados ao tratamento da esquizofrenia.



Legenda: Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultrarresistente ao Tratamento (UTRS).

One-Way ANOVA, $P \leq 0.05$, Tukey's multiple comparisons test.

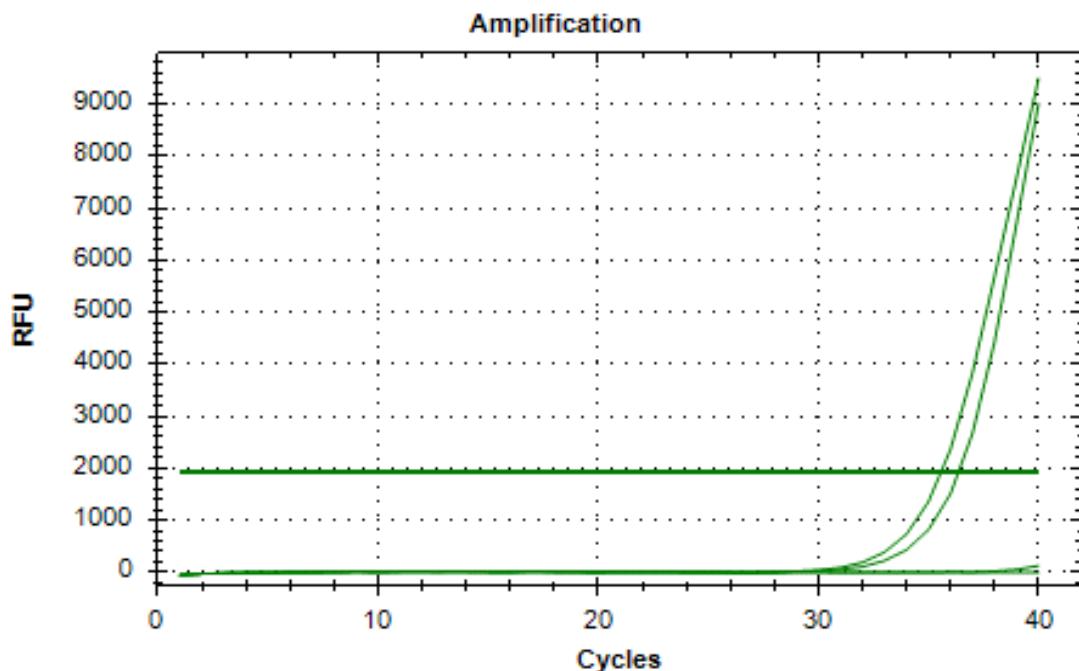
6.8 Metilação gene LINE 1

6.8.1 Teste de primers

O teste realizado com o *primers* DAPK1 demonstrou que as curvas de fluorescência (em duplicita) dos padrões de DNA 100% metilado e 0% metilado em ambos os casos foram convertidos de forma eficiente, uma vez que os *primers* amplificam exclusivamente sequências convertidas, conforme evidencial na amplificação das sequências alvo. As curvas de fluorescência para ambos os padrões se mostraram distintas e consistentes, indicando que o processo de conversão de bissulfito foi eficaz e confiável. Essa etapa de validação foi confirmativa para a análise de metilação

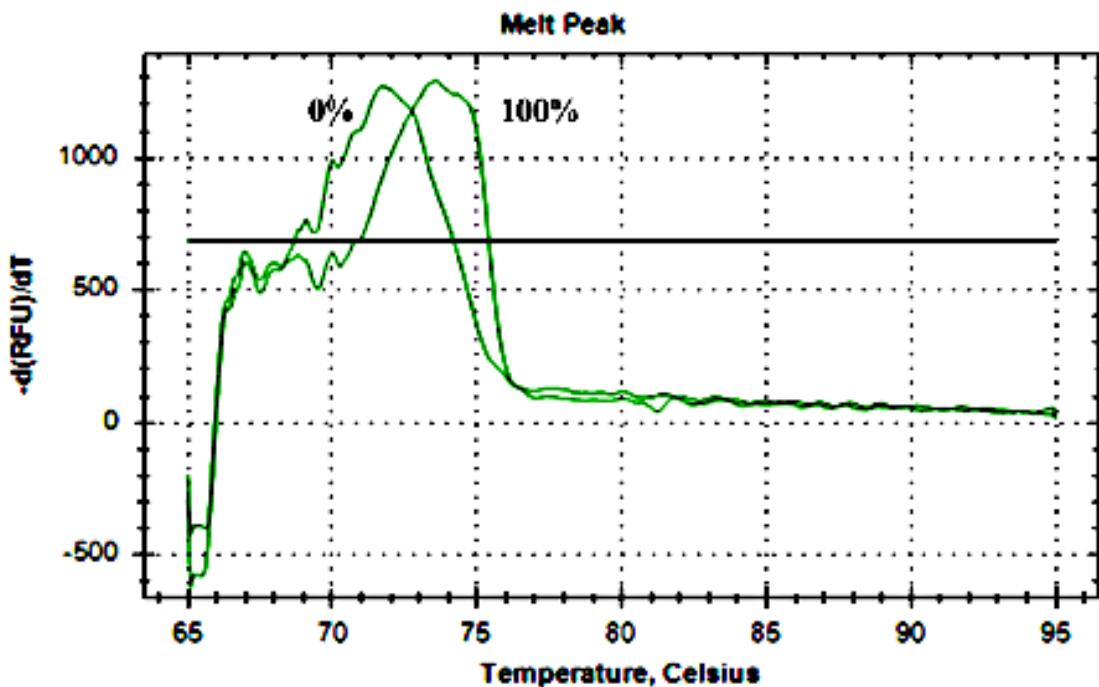
subsequente (usando MS-HRM) e pode-se prosseguir com confiança na qualidade do DNA convertido (Figura 13).

Figura 13 – Teste realizado com *primer* DAPK1 para validação da conversão por bissulfito com visualização das curvas de fluorescência (em duplicata) dos dois padrões de DNA 100% metilado e 0% metilado.



A temperatura de *melting* (*Tm*) do DNA 100% metilado foi de aproximadamente 2 °C mais alta do que a do DNA 0% metilado, o que é consistente com o comportamento esperado do DNA metilado *versus* não metilado. As formas dos picos de fusão apresentaram-se distintas e características para cada padrão, onde o DNA 100% metilado mostrou um pico mais nítido e definido. O DNA 0% metilado exibiu um pico mais amplo e menos definido. Essas diferenças nos perfis de fusão confirmam que a técnica MS-HRM pode efetivamente distinguir entre DNA hipermetilado e hipometilado, como demonstrado anteriormente por Tse *et al.* (2011) (Figura 14).

Figura 14 – Picos de *melting* (em duplicata) dos dois padrões de DNA 100% metilado e 0% metilado.



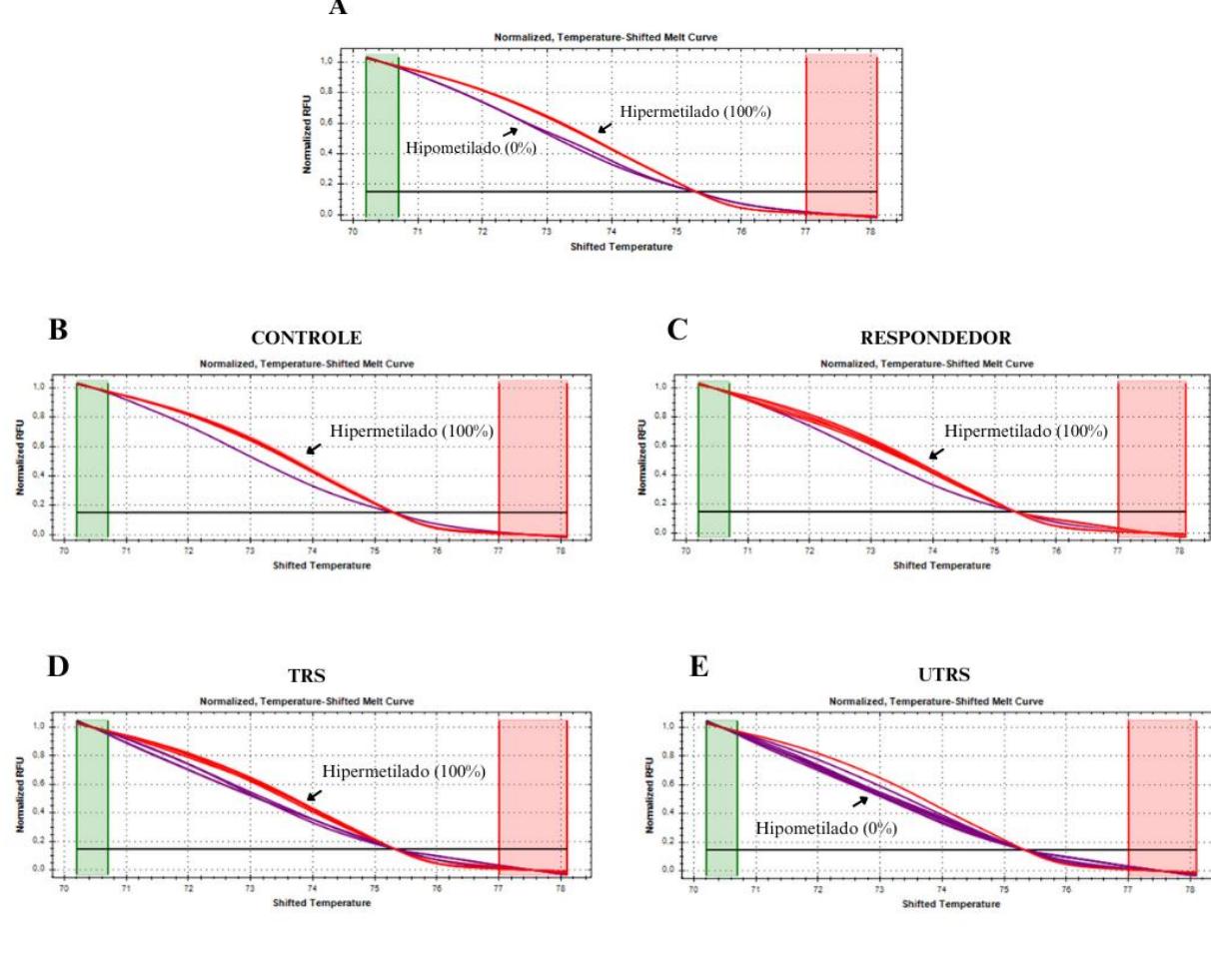
Assim, esses resultados estabeleceram a base técnica para a análise subsequente de padrões de metilação nos diferentes grupos de estudo, Controle, Respondedor, Resistente ao Tratamento (TRS), e Ultragressante ao Tratamento (UTRS).

6.8.2 Metilação

Os resultados demonstram padrões de metilação distintos entre o grupo Ultragressante ao tratamento (UTRS) e os outros grupos (Controle, Respondedor e TRS). O DNA 100% metilado exibiu um perfil de fusão distinto em comparação ao DNA 0% metilado (Figura 15A). O grupo Controle exibiu um padrão hipermetilado, semelhante ao padrão 100% metilado, sugerindo que o elemento LINE-1 no grupo de controle é predominantemente metilado, o que é consistente com a regulação epigenética normal (Figura 15B). Semelhante ao grupo Controle, o grupo Respondedor também exibiu um padrão hipermetilado, indicando que o *status* de metilação do elemento LINE-1 em pacientes Respondedores ao Tratamento é comparável ao dos Controles saudáveis, sugerindo que o tratamento bem-sucedido pode estar associado a níveis de metilação mantidos ou restaurados (Figura 15C). O grupo TRS mostrou um padrão predominantemente hipermetilado, semelhante aos grupos

Controle e Respondedor. No entanto, pode haver diferenças sutis nos perfis de *melting*, indicando variações potenciais nos níveis de metilação dentro desse grupo. Assim, os dados sugerem que a resistência ao tratamento pode não estar ligada somente à hipometilação, mas pode envolver outros mecanismos epigenéticos ou moleculares (Figura 15D). O grupo UTRS exibiu um padrão hipometilado, semelhante ao padrão 0% metilado, sugerindo que a resistência ao tratamento pode estar associada à metilação reduzida do elemento LINE 1, refletindo potencialmente a desregulação em mecanismos epigenéticos (Figura 15E). Na Figura 15F pode-se observar os padrões de metilação de forma qualitativa.

Figura 15 – Resultados da análise de metilação usando a técnica MS-HRM (*Methylation-Sensitive High Resolution Melting*), avaliando o *status* de metilação do elemento LINE-1. A – Curvas de *melting* normalizadas dos padrões 100% metilado (vermelho) e 0% metilado (roxo) em duplicata, demonstrando padrões de *melting* característicos de hipermetilação e hipometilação. B – Curvas de *melting* normalizadas do grupo Controle, exibindo um padrão hipermetilado. C – Curvas de *melting* normalizadas do grupo Respondedor ao Tratamento convencional, indicando um padrão hipermetilado. D – Curvas de *melting* normalizadas do grupo TRS, revelando um padrão predominante de hipermetilação. E – Curvas de *melting* normalizadas do grupo UTRS, evidenciando um padrão hipometilado. F – Os resultados foram analisados qualitativamente, considerando as diferenças nos perfis de *melting* entre os grupos. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, com $n = 6$ /grupo, e os comprimentos dos *amplicons* foram aproximadamente 141 pb,



METILAÇÃO%	CTL	RESP	TRS	UTRS
100%	6/6	6/6	6/6	-
0%	-	-	-	6/6

A análise MS-HRM diferenciou claramente entre DNA hipermetilado e hipometilado, revelando padrões de metilação distintos entre os grupos de estudo. Nossos resultados fornecem dados valiosos sobre os mecanismos epigenéticos subjacentes à esquizofrenia e seu tratamento, sugerindo que o *status* de metilação pode ser um fator-chave na resposta e resistência ao tratamento.

7 DISCUSSÃO

Pelos dados sociodemográficos, observa-se não haver diferença de média de idade entre os grupos, mostrando a hegemonia do estudo. Também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos com relação ao início da doença. O grupo UTRS obteve escores estatisticamente mais elevados tanto dos sintomas totais da BPRS quanto dos sintomas positivos da BPRS em relação aos grupos Respondedor e TRS.

Com relação ao estado civil, conforme os dados sociodemográficos, apenas 11,6% dos indivíduos com esquizofrenia estavam casados ou em união estável. Em contraste, na China, em pacientes com esquizofrenia, foi encontrado que 47% dos indivíduos estavam casados (Wang *et al.*, 2023). À semelhança do presente estudo, foi encontrado que apenas 11,4% dos indivíduos com esquizofrenia ou transtorno bipolar estavam casados. Além disso, pacientes que não eram casados apresentaram desempenho inferior ou regular no teste de desenvoltura social. Foi observado também que os indivíduos casados tendiam a possuir plano de saúde privado quando comparados aos indivíduos com outro estado civil, o que demonstra menor nível socioeconômico em indivíduos que não estão casados (Omary, 2019). Foi também identificado que o casamento é um fator protetor para o não desenvolvimento de inabilidades sociais como a incapacidade laboral, isolamento, inabilidade de realizar atividades sociais, falta de interesse pelo mundo exterior (Li *et al.*, 2015). Na China, observou-se que indivíduos que não eram casados apresentaram maior risco de desenvolver esquizofrenia (Rao *et al.*, 2021).

Com relação à renda, apenas um indivíduo do grupo Controle tinha renda inferior a dois salários-mínimos, enquanto 60,46% dos pacientes tiveram essa faixa de renda. Onze pacientes do grupo Respondedor (73,33% desse grupo) tinham renda abaixo de dois salários-mínimos, enquanto oito do grupo TRS (57,14%) desse grupo tinham essa renda e 7 (50,00%) do grupo UTRS, mostrando que não há correlação entre baixa renda e gravidade da doença. Estudo de coorte realizado na Dinamarca entre 1980 e 2000 encontrou que o risco de desenvolver esquizofrenia estava inversamente relacionado à renda familiar na infância (Hakulinen *et al.*, 2020). Outro estudo também de coorte realizado na Suécia entre 1987 e 1991 encontrou resultados semelhantes (Björkenstam *et al.*, 2017). Além disso, estudo de coorte realizado na Finlândia entre 1996 e 2014 acompanhou indivíduos desde a primeira internação psiquiátrica, tendo sido observada diminuição progressiva na renda desses pacientes com o tempo. A maioria já era oriunda de famílias de baixa renda (Suokas *et al.*, 2020). Outro estudo epidemiológico realizado na China observou menor renda em indivíduos com

esquizofrenia (Rao *et al.*, 2021). Esses achados mostram que a baixa renda pode ser causa ou consequência do transtorno mental.

Quanto à escolaridade, 39,58% dos pacientes tinham ensino fundamental incompleto, 23,25% ensino médio completo, e apenas um paciente do grupo Respondedor ao tratamento possuía ensino superior completo. Observa-se uma forte associação entre o baixo desempenho acadêmico na infância e o desenvolvimento da esquizofrenia, inclusive encontrando que o baixo desempenho escolar está correlacionado ao desenvolvimento da esquizofrenia (Dickson *et al.*, 2020; Vreeker *et al.*, 2016). Diversos fatores estão ligados ao menor nível de escolaridade entre indivíduos com esquizofrenia, incluindo déficits cognitivos, efeitos adversos de medicamentos e estigmas sociais. Diretrizes recomendam uma rápida reintegração acadêmica após o primeiro surto psicótico para amenizar esses efeitos (Crossley *et al.*, 2022). Resultados de pesquisas, como os realizadas na China e na Holanda, corroboram esses achados, demonstrando que indivíduos com esquizofrenia tendem a apresentar níveis educacionais inferiores aos Controles (Tempelaar *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2023).

Sobre o tabagismo, apenas 11,26% dos pacientes do estudo eram tabagistas, uma prevalência significativamente inferior à relatada na literatura, que varia entre 58% e 88%. Na população geral, essa prevalência é de cerca de 23% (Stramecki *et al.*, 2018).

Um estudo de coorte multicêntrico realizado na França investigou pacientes com esquizofrenia, distinguindo-os entre fumantes e não fumantes. Foi constatada uma prevalência de tabagismo de 53,74% entre os participantes e 31,0% relataram uso diário de *Cannabis*. O tabagismo esteve associado a menor escolaridade, escores mais elevados de sintomas positivos e mais baixos de sintomas negativos, além do uso de doses diárias mais altas de antipsicóticos, com exceção da clozapina e do aripiprazol, administrados em doses reduzidas, e menor prescrição de medicamentos anticolinérgicos. A necessidade de doses mais elevadas de antipsicóticos entre fumantes pode ser explicada pela indução enzimática promovida pela nicotina, que interage com o sistema do citocromo P450, acelerando o metabolismo dessas drogas. Quanto ao menor uso de anticolinérgicos, é possível que essa diferença se deva à redução dos níveis séricos desses fármacos nesses pacientes (Mallet *et al.*, 2017).

A nicotina pode aumentar os sintomas positivos e reduzir os sintomas negativos ao se ligar aos receptores colinérgicos/nicotínicos em neurônios dopaminérgicos, aumentando a liberação de dopamina tanto na via mesolímbica quanto na via mesocortical (Mallet *et al.*, 2017). Na Polônia, encontrou-se que fumantes com esquizofrenia tiveram maior prejuízo na memória, funções visuoespaciais/construcionais, e cognição global em comparação com não fumantes (Stramecki *et al.*, 2018).

Apenas 23,25% dos pacientes relataram praticar atividade física regularmente. Pessoas com transtornos mentais, como a esquizofrenia, apresentam um risco significativamente aumentado de morte prematura, sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de óbito nesse grupo. Indivíduos com esquizofrenia, em particular, tendem a desenvolver obesidade abdominal, níveis reduzidos de HDL, hipertensão arterial sistêmica e outras alterações metabólicas. Essas condições são frequentemente exacerbadas pelo uso de antipsicóticos, sobretudo os de segunda geração como olanzapina e clozapina, que estão fortemente associados a ganho de peso acentuado, dislipidemia e resistência à insulina. Ainda há controvérsias na literatura sobre se esses efeitos metabólicos decorrem diretamente da própria esquizofrenia ou se são consequência predominante do uso prolongado desses medicamentos, dado que tais alterações são observadas em até 72% dos pacientes em tratamento com antipsicóticos (Penninx; Lange, 2018).

Com relação aos testes neuropsicológicos que poderiam significar sintomas cognitivos, foi encontrado que os testes de execução do WASI mostraram que 46,5% apresentaram desempenho inferior ou médio inferior. Quanto ao teste FDT, foi observado que no teste de inibição 37,2% dos pacientes apresentaram desempenho inferior ou médio inferior. Quanto ao teste de flexibilidade, 41,9% dos pacientes também apresentaram desempenho inferior ou médio inferior. Segundo Veleva, Stoimenova e Valkova (2019), indivíduos com esquizofrenia apresentam menor fluência verbal em comparação aos controles saudáveis. De acordo com Vreeker *et al.* (2016), esses indivíduos também apresentam quociente de inteligência (QI) inferior ao dos controles. Como já descrito, uma revisão sistemática identificou que pacientes com esquizofrenia apresentam um desempenho cognitivo inferior em comparação com Controles saudáveis e indivíduos com transtornos afetivos. Observou-se maior comprometimento nas áreas de velocidade de processamento, memória verbal e memória de trabalho (Gebregziabhere *et al.*, 2022).

Com relação aos testes neuropsicológicos e os testes de IHS que poderiam significar sintomas negativos, 37,2% dos pacientes apresentaram desempenho inferior ou médio inferior no teste verbal do WASI, que poderia significar pobreza da fala. Dentre os pacientes analisados nos testes IHS, 34,9% apresentaram desempenho inferior ou regular no teste de conversação assertiva. Para o teste de abordagem afetivo-sexual, 30,2% apresentaram desempenho inferior ou regular. Para o teste de sentimento positivo, 30,3% dos pacientes apresentaram desempenho inferior ou regular, 34,9% apresentaram desempenho inferior ou regular ou no teste de autocontrole/enfrentamento e 34,9% dos pacientes apresentaram desempenho inferior ou regular no teste de desenvoltura social. Pode-se perceber dificuldades significativas nas habilidades sociais, que podem ser associadas aos sintomas negativos na esquizofrenia.

O presente estudo visou correlacionar a expressão do gene HERV-W, a expressão do gene HERV-W ENV, a expressão do gene HERV-W GAG, a expressão do gene RELA e a do LINE-1, assim como a metilação do último com a gravidade da esquizofrenia. Os participantes foram divididos em 4 grupos: grupo Controle, grupo Respondedor a antipsicótico tradicional, TRS e UTRS. Não encontramos até o presente momento estudos com o mesmo delineamento, estudando a expressão desses genes de acordo com a gravidade da doença, como foi realizado no presente estudo.

A reativação do HERV-W resulta na produção de uma proteína do envelope, denominada HERV-W Env ou Sincitina-1. A Sincitina-1 é composta por dois domínios: o SU e o TM. O SU se liga ao receptor TLR4 em monócitos e na micróglia e, através do estímulo do fator de transcrição NF-κB leva à produção de citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Esse processo desencadeia, então, efeitos neurotóxicos. A sincitina também está ligada à produção da PCR através da ativação do receptor TLR3 (Curtin *et al.*, 2015; Grandi; Tramontano, 2018; Gruchot; Kremer; Küry, 2019; Wang; Huang; Zhu, 2018).

Em estudo anterior (Tese recentemente defendida por PINTO, 2024) nos mesmos pacientes, foi encontrado no soro deles um aumento na expressão de TRL4 e GSH no grupo UTRS em comparação aos Respondedores comuns e Controles, acompanhada de redução do lipopolissacarídeo (LPS) no mesmo grupo. Nesse mesmo estudo, foi identificada a IL-6 quando aglutinados os grupos TRS e UTRS.

No presente estudo, foi encontrado que a expressão do gene ENV estava elevada de forma estatisticamente significativa apenas no grupo Respondedor, enquanto nos resultados dos colaboradores deste estudo, com relação aos marcadores inflamatórios, apenas a expressão do TLR4 estava estatisticamente significativa entre os 4 grupos, estando esse significativamente mais expresso no UTRS (Tese recentemente defendida por PINTO, 2024). Apesar de ter sido encontrada maior expressão do TLR4 no grupo UTRS, no presente estudo, não encontramos alteração na expressão do gene RELA, responsável pela transcrição do NFkB, fator de transcrição que é ativado quando a sincitina se liga ao TLR4. Assim, não foi possível correlacionar a inflamação à expressão do gene ENV.

O presente estudo não identificou expressão estatisticamente significativa do gene HERV-W GAG nos quatro grupos. Quando avaliado como um todo, a expressão do gene HERV-W foi estatisticamente significativa no grupo TRS, podendo este estar correlacionado à resistência ao tratamento, mas não à resistência à clozapina. Como não foi observada expressão estatisticamente significativa dos genes HERV-W ENV nem do HERV-W GAG nesse grupo, essa expressão pode ser dos genes POL, que codifica a transcriptase reversa ou do gene PRO, que codifica a protease, sendo necessário em estudos futuros a análise separada desses genes.

Pesquisas clínicas foram realizadas visando correlacionar o gene HERV-W ENV ou a sincitina a marcadores inflamatórios. Assim, Rangel *et al.*, (2024) analisaram a expressão do gene ENV e a inflamação sistêmica através da concentração de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e INF- γ no sangue periférico de indivíduos com transtorno bipolar e esquizofrenia. Foi encontrado que em todos os indivíduos houve expressão do gene ENV, porém nos indivíduos com esquizofrenia a expressão foi 3 vezes maior. Não houve no entanto maior expressão do gene ENV em pacientes com transtorno bipolar. Em ambos os transtornos, foi observada uma elevação na expressão de citocinas. Já Tamouza *et al.* (2021), também no sangue periférico, identificou que a antigenemia da proteína ENV do HERV-W esteve relacionada à esquizofrenia e ao transtorno bipolar. Entre os indivíduos do grupo Controle, 96% não apresentaram expressão da proteína ENV, enquanto 41,4% dos pacientes com esquizofrenia e 27% dos pacientes com transtorno bipolar exibiram essa expressão. Os pacientes que apresentaram expressão da proteína também apresentaram níveis séricos mais elevados de citocinas e obtiveram escores mais altos em relação ao histórico de maus-tratos na infância.

A expressão dos HERV foi estudada no cérebro de pacientes com esquizofrenia. No córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, foi encontrada maior expressão do gene POL do HERV-K10 em indivíduos com ambas os transtornos, mas não detectou maior expressão do gene ENV dos HERV-W ou HERV-FRD (Frank *et al.*, 2005). Ainda no córtex pré-frontal em indivíduos pós-mortem com diagnóstico de esquizofrenia, foi examinada a expressão do gene HERV-W POL, encontrando essa expressão em todos os indivíduos estudados (Karlsson *et al.*, 2001). No entanto, no córtex cingulado anterior e no hipocampo em cérebros pós-mortem de pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, houve uma menor expressão da proteína HERV-W GAG em neurônios e células gliais (Weis *et al.*, 2007). No líquido cefalorraquidiano, foram encontrados transcritos do gene POL do HERV-W em 28,6% dos indivíduos no primeiro episódio psicótico (Karlsson *et al.*, 2001)

Foi estudada no sangue periférico a expressão do gene ENV do HERV-W em indivíduos com esquizofrenia. A expressão do gene ENV do HERV-W foi detectada em 42 dos 118 indivíduos com esquizofrenia de início recente, mas não foi observada no grupo controle. A atividade da transcriptase reversa foi identificada em 40 dos 118 indivíduos com esquizofrenia, enquanto apenas 1 dos 106 indivíduos do grupo Controle apresentou essa atividade. Além disso, foi descoberto que o gene ENV influencia a expressão do BDNF e do DRD3, ambos relacionados à esquizofrenia (Huang *et al.*, 2011).

Ainda em relação ao gene HERV-W ENV, no sangue periférico, este foi analisado no transtorno bipolar e na esquizofrenia. Pacientes crônicos não sintomáticos foram incluídos.

Transcritos do HERV-W ENV foram encontrados elevados tanto nos pacientes com transtorno bipolar quanto nos pacientes com esquizofrenia (Perron *et al.*, 2012).

Quanto ao gene HERV-W GAG, no sangue periférico, foi estudada sua expressão em pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou transtorno esquizofreniforme na primeira internação. A expressão estava presente em 17% dos pacientes e em 4% dos Controles. A expressão foi relacionada à gravidade da doença (Karlsson *et al.*, 2004). .

No sangue periférico, foi estudada tanto a expressão do HERV-W ENV quanto a do gene GAG no primeiro episódio psicótico da esquizofrenia. Foi observado aumento dos transcritos do gene GAG, mas não do gene ENV (Yao *et al.*, 2008).

Quanto à antigenemia do HERV-W, foram analisados 8 pacientes no primeiro episódio psicótico e 41 com esquizofrenia crônica, dos quais apenas 1 não estava em uso de antipsicóticos e 13 foram classificados como Resistentes ao tratamento. Para o gene GAG, foram avaliados 49 Controles, enquanto, para o gene ENV, foram analisados 30 Controles. Entre os pacientes com squizofrenia, 47% e 43% apresentaram antigenemia para os anticorpos 2A12A5 e 6A2B2, respectivamente. Além disso, 49% dos pacientes mostraram antigenemia para o gene GAG, com aumento nos níveis de PCR em 13 desses indivíduos. A expressão de antigenemia para ENV e GAG foi significativamente maior nos pacientes em comparação aos Controles (Perron *et al.*, 2008).

Para investigar a influência dos antipsicóticos na expressão do HERV-W, foram selecionadas diferentes linhagens de células do cérebro humano (células de glioblastoma, células de neuroblastoma e células-tronco neurais humanas). As células foram tratadas com ácido valproico, haloperidol, risperidona. Foram analisados os seguintes retrovírus: HERV-W, ERV9 e HERV-K(HML-2). Não foram observadas alterações da transcrição dos retrovírus após tratamento com os antipsicóticos. Em contraste, foi observado aumento da transcrição após o tratamento com ácido valproico (Diem *et al.*, 2012). Esses achados sugerem que os antipsicóticos não influenciam diretamente na expressão dos retrovírus endógenos. No entanto, foi possível propor que a clozapina, que já é considerada superior aos outros antipsicóticos, foi superior no presente estudo, reduzindo a expressão do gene ENV nos grupos TRS e UTRS. No entanto, a amostra foi pequena e, como foi encontrado em estudos com antigenemia (que estudam a expressão da proteína), nem todos os indivíduos com esquizofrenia apresentam a expressão da proteína sincitina. Assim, as amostras dos grupos TRS e UTRS podem ter sido selecionadas involuntariamente por pacientes que não apresentavam a antigenemia.

É curioso, no entanto, não ter sido possível correlacionar a expressão da sincitina com o NFkB e o receptor TLR4. Foi interessante também não ter sido possível encontrar marcadores inflamatórios no grupo Respondedor, no qual houve maior expressão do ENV, provavelmente porque, como foi descrito anteriormente, os antipsicóticos têm efeitos anti-inflamatórios. No entanto, há

teorias de que a inflamação na esquizofrenia em pacientes em tratamento pode ser leve e o Kit de detecção para inflamação utilizado não foi capaz de detectar a inflamação.

Ao contrário do gene ENV, foi possível correlacionar a gravidade da doença à expressão do elemento LINE-1 e à sua metilação, assim como à inflamação e ao estresse oxidativo. A expressão do LINE-1 e sua hipometilação no grupo UTRS foram estatisticamente significativas quando comparadas aos outros grupos.

Não há, até o momento, pesquisas clínicas correlacionando a expressão do LINE-1 em pacientes com esquizofrenia, somente em cérebro pós-mortem. Porém alguns estudos identificaram aumento da expressão do LINE-1 em vários tipos de câncer como fígado, pulmão, bexiga, ovário, pâncreas, reto e próstata. Foi também identificado que a repressão da Transcriptase Reversa pelo efavirenz, que é codificada pela ORF2, reduziu a proliferação de células cancerígenas no câncer de próstata (Houede; Piazza; Pourquier, 2018).

No córtex pré-frontal em pacientes com esquizofrenia pós-mortem, foi revelado que, em comparação com os Controles, o número de cópias do elemento LINE-1 estava aumentado, principalmente da ORF2. Observou-se que as inserções de LINE-1 estavam concentradas em regiões de genes associados à esquizofrenia e à função sináptica (Bundo *et al.*, 2014).

Em cérebros pós-mortem de indivíduos com esquizofrenia, foi encontrada maior expressão do LINE-1 no córtex pré-frontal dorsolateral. Foram detectadas novas inserções do elemento LINE-1 em genes associados ao transtorno, como ERI3, GRID2, KHDRBS2, NRG3, HTR2C, RYR2, SYNE1, SYN3 e ABCF. Este estudo mostra que a perturbação de genes relacionados à esquizofrenia pelo LINE-1 aumenta o risco de desenvolvimento da esquizofrenia. No entanto, ainda não está claro se essas inserções são uma causa ou consequência da esquizofrenia (Doyle *et al.*, 2017).

Autores postulam que não há alteração da expressão do LINE-1 por antipsicóticos (Bundo *et al.*, 2014; Jahangir *et al.*, 2022). Porém foi encontrado no presente estudo que a expressão foi reduzida, não apenas no grupo Respondedor, mas também no grupo TRS.

Quanto aos dados de metilação, foi demonstrado que o grupo UTRS apresentou hipometilação em contraste os grupos Controle, Respondedor e TRS que exibiram hipermetilação.

Pesquisas clínicas identificaram hipometilação do LINE-1 em indivíduos durante o primeiro episódio psicótico da esquizofrenia. Marques *et al.* (2020) realizaram um estudo de coorte com pacientes no primeiro episódio psicótico tratados com risperidona e encontraram hipometilação do LINE-1 em comparação ao grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de metilação do LINE-1 antes e após o tratamento de dois meses com risperidona. No entanto, pacientes que não responderam à risperidona apresentaram menor metilação, e os níveis de metilação foram correlacionados com as pontuações da escala PANSS. É possível, assim, correlacionar esses

resultados ao presente estudo, que observou maior expressão do LINE-1 e sua hipometilação em pacientes mais graves. Murata *et al.* (2020) também encontraram hipometilação em pacientes no primeiro episódio psicótico de esquizofrenia, com níveis de metilação significativamente mais baixos em comparação ao grupo Controle. Além disso, os níveis de metilação foram negativamente correlacionados à escala GAF, mostrando novamente a correlação entre a hipometilação e a gravidade da doença.

Já em pacientes crônicos, que já haviam recebido tratamento medicamentoso, foi observada hipometilação nas subunidades s1, s2 e s3 do elemento LINE 1 em indivíduos com esquizofrenia e transtorno bipolar. Observou-se uma diferença significativa na hipometilação dessas subunidades entre os dois transtornos, possivelmente devido a variações epigenéticas específicas de cada transtorno (Li *et al.*, 2018). Ainda em pacientes crônicos, Kalayasiri *et al.* (2019) identificaram diferenças significativas da hipometilação entre indivíduos com esquizofrenia com aqueles com psicose induzida por metanfetamina, sugerindo novamente uma relação com a gravidade da doença. Além disso, Murata *et al.* (2020) também observaram níveis significativamente reduzidos de metilação em pacientes com esquizofrenia crônica e transtorno bipolar tipo I.

No entanto, nem sempre foi observada hipometilação em LINE 1, mas, em alguns casos, até hipermetilação na esquizofrenia. Em indivíduos no primeiro episódio psicótico, não houve diferença significativa na metilação de LINE-1 entre esses indivíduos e o grupo Controle, mas detectou hipometilação de LINE-1 no grupo que havia sofrido trauma infantil (Misiak *et al.*, 2015). No córtex frontal e no hipocampo no cérebro de indivíduos pós-morte com esquizofrenia, foi observada hipermetilação de LINE-1 (Fachim *et al.*, 2018). No primeiro episódio psicótico houve hipermetilação de LINE-1 em pacientes quando comparados ao grupo Vontrole (Fachim *et al.*, 2019).

Os resultados deste estudo reforçam a relevância dos Retrotransposons na compreensão da esquizofrenia e de sua resistência ao tratamento, destacando o potencial diagnóstico como biomarcador e alvo terapêutico do gene ENV do HERV-W e do elemento LINE-1. A expressão do ENV foi associada ao diagnóstico de esquizofrenia, mas sem relação direta com a gravidade dos sintomas, podendo a sua não-expressão estar correlacionada ao efeito da clozapina. A maior expressão do LINE-1 e sua hipometilação no grupo UTRS sugere sua ligação com a refratariedade, possivelmente mediada por danos genômicos e inflamatórios. Os achados em estudo pós-mortem do LINE-1 em indivíduos com esquizofrenia podem sugerir que houve aumento da expressão desse gene e este foi inserido em genes relacionados à esquizofrenia, de forma a ativá-los. Além disso, déficits cognitivos e sociais avaliados por escalas neuropsicológicas e pelo IHS e sintomas psicóticos ainda presentes avaliados pela BPRS indicam a necessidade de novos fármacos que superem as limitações dos antipsicóticos atuais. Esses resultados destacam o potencial dos biomarcadores moleculares na

medicina de precisão, promovendo a personalização das estratégias terapêuticas para pacientes com esquizofrenia refratária. Não foi possível correlacionar a expressão do TLR4 achada por PINTO, (2024) no grupo UTRS com a expressão do HERV-W ENV e do gene RELA, apesar desses estarem correlacionados. No entanto, foi possível correlacionar a expressão da IL-6 e do GSH (PINTO, 2024) com a expressão e a hipometilação do LINE-1 no grupo UTRS.

8 CONCLUSÃO

Os achados deste estudo destacam o papel potencial dos Retrotransposons e modificações epigenéticas na fisiopatologia da esquizofrenia, particularmente em casos Ultragravídicos ao tratamento. Os resultados revelaram que a expressão elevada do Retrotransponson LINE-1 está associada à maior gravidade da doença, especialmente no grupo de esquizofrenia Ultragravídica ao tratamento (UTRS), sugerindo que o LINE-1 pode servir como um biomarcador valioso para avaliar a progressão e a resistência da doença. Além disso, a hipometilação do LINE-1 no grupo UTRS aponta para a desregulação epigenética como um fator contribuinte para a resistência ao tratamento. Esses resultados ressaltam a importância de investigar mais a fundo a interação entre Retrotransposons, mecanismos epigenéticos e vias inflamatórias na esquizofrenia. Ao identificar biomarcadores como o LINE-1 e explorar sua regulação epigenética, este estudo abre novos caminhos para estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas, particularmente para pacientes com esquizofrenia Ultragravídica ao tratamento, visando, em última instância, melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudo de proteômica em população de risco pôde identificar o risco de desenvolver a esquizofrenia em 67,8% dos casos e de não desenvolver em 65,8% deles. Muitos desses biomarcadores estavam relacionados à inflamação (Mongan, 2024). Podemos, assim, propor que em futuros estudos como este nosso seja incluído o estudo do ENV ou da sincitina, assim como a metilação ou expressão do LINE-1.

Apesar de não termos tido êxito em identificar a expressão do gene ENV com a sintomatologia da doença, o GNbAC1 (temelimab) pode ainda ser considerado uma ferramenta importante para o tratamento de pacientes que não toleraram a clozapina ou em indivíduos considerados Respondedores que ainda apresentam sintomas, além de no futuro ser utilizado como substituto da clozapina, já que esta apresenta muitos efeitos colaterais. Estudos futuros analisando o gene HERV-W POL, que codifica a transcriptase reversa, podem sugerir o uso de inibidores da transcriptase reversa se houver maior expressão desse gene na TRS ou na UTRS.

Como já descrito, com relação ao LINE-1, os antirretrovirais, principalmente o que foi sintetizado especificamente para este elemento, podem ser um instrumento importante para o tratamento de pacientes que não responderam aos antipsicóticos e apresentam hipometilação ou expressão do LINE-1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, V. R. G. *et al.* A Systematic Review of LINE-1 Methylation Profile in Psychiatric Disorders. **Complex Psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. 1–4, p. 119–129, 2023.
- BAEZA, I. *et al.* Prodromal symptoms and the duration of untreated psychosis in first episode of psychosis patients: what differences are there between early vs. adult onset and between schizophrenia vs. bipolar disorder?. **European Child and Adolescent Psychiatry**, [s. l.], v. 33, n. 3, p. 799–810, 2024.
- BALDWIN, E. T. *et al.* Human endogenous retrovirus-K (HERV-K) reverse transcriptase (RT) structure and biochemistry reveals remarkable similarities to HIV-1 RT and opportunities for HERV-K-specific inhibition. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 119, n. 27, p. e2200260119, 2022.
- BALESTRIERI, E. *et al.* Endogenous retroviruses activity as a molecular signature of neurodevelopmental disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 23, p. 1–27, 2019.
- BANUELOS-SANCHEZ, G. *et al.* Synthesis and Characterization of Specific Reverse Transcriptase Inhibitors for Mammalian LINE-1 Retrotransposons. **Cell Chemical Biology**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 1095–1109.e14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.04.010>.
- BARAJAS, A. *et al.* Predictive capacity of prodromal symptoms in first-episode psychosis of recent onset. **Early Intervention in Psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 414–424, 2019.
- BARNES, T. R. E. *et al.* Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 3–78, 2020.
- BHAT, A. *et al.* Role of Transposable Elements in Genome Stability: Implications for Health and Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 14, 2022.
- BJÖRKENSTAM, E. *et al.* Association between income trajectories in childhood and psychiatric disorder: A Swedish population-based study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, [s. l.], v. 71, n. 7, p. 648–654, 2017.
- BLOND, J.-L. *et al.* Molecular Characterization and Placental Expression of HERV-W, a New Human Endogenous Retrovirus Family. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 73, n. 2, p. 1175–1185, 1999.
- BOERRIGTER, D. *et al.* Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. [s. l.], p. 1–15, 2017.
- BOURQUE, G. *et al.* Ten things you should know about transposable elements 06 Biological Sciences 0604 Genetics. **Genome Biology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–12, 2018.
- BRÜTTING, C. *et al.* Cooccurrences of putative endogenous retrovirus-associated diseases. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2017, 2017.

- BUNDO, M. *et al.* Increased L1 retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. **Neuron**, [s. l.], v. 81, n. 2, p. 306–313, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.053>.
- CAMPBELL, K. J.; ROCHA, S.; PERKINS, N. D. Active repression of antiapoptotic gene expression by RelA(p65) NF-κB. **Molecular Cell**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 853–865, 2004.
- CHARLSON, F. J. *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 1195–1203, 2018.
- CHAVES, C. *et al.* Neuroinflammation and schizophrenia – is there a link?. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 15, n. February, p. 1–7, 2024.
- CHRISTENSEN, T. Human endogenous retroviruses in neurologic disease. **Apmis**, [s. l.], v. 124, n. 1–2, p. 116–126, 2016.
- CHUONG, E. B.; ELDE, N. C.; FESCHOTTE, C. Regulatory activities of transposable elements: From conflicts to benefits. **Nature Reviews Genetics**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 71–86, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg.2016.139>.
- CURTIN, F. *et al.* Preclinical and early clinical development of GNbAC1, a humanized IgG4 monoclonal antibody targeting endogenous retroviral MSRV-Env protein. **mAbs**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 265–275, 2015.
- DAI, L.; HUANG, Q.; BOEKE, J. D. Effect of reverse transcriptase inhibitors on LINE-1 and Ty1 reverse transcriptase activities and on LINE-1 retrotransposition. **BMC Biochemistry**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–11, 2011.
- DE BARTOLOMEIS, A. *et al.* Linking Inflammation, Aberrant Glutamate-Dopamine Interaction, and Post-synaptic Changes: Translational Relevance for Schizophrenia and Antipsychotic Treatment: a Systematic Review. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 59, n. 10, p. 6460–6501, 2022.
- DE LEON, J. The history of clozapine in clinical practice: From its introduction to a guideline proposing personalized titrations. **Journal of Psychopharmacology**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 657–660, 2022.
- DICKSON, H. *et al.* Academic achievement and schizophrenia: A systematic meta-analysis. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 50, n. 12, p. 1949–1965, 2020.
- DIEM, O. *et al.* Influence of antipsychotic drugs on human endogenous retrovirus (HERV) transcription in brain cells. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2012.
- DOYLE, G. A. *et al.* Analysis of LINE-1 elements in DNA from postmortem brains of individuals with schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 42, n. 13, p. 2602–2611, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2017.115>.
- ENGEL, K. *et al.* Identification of Differentially Expressed Human Endogenous Retrovirus Families in Human Leukemia and Lymphoma Cell Lines and Stem Cells. **Frontiers in Oncology**, [s. l.], v. 11, n. April, p. 1–12, 2021.

FACHIM, H. A. *et al.* GRIN2B promoter methylation deficits in early-onset schizophrenia and its association with cognitive function. **Epigenomics**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 401–410, 2019.

FACHIM, H. A. *et al.* Parvalbumin promoter hypermethylation in postmortem brain in schizophrenia. **Epigenomics**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 519–524, 2018.

FANTI, N. C. R. and L. Transposable Elements : Major Players in Shaping Genomic and. [s. l.], 2022.

FRANK, O. *et al.* Human Endogenous Retrovirus Expression Profiles in Samples from Brains of Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorders. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 79, n. 17, p. 10890–10901, 2005.

GEBREEGZIABHERE, Y. *et al.* Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 272, n. 7, p. 1139–1155, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>.

GEBRIE, A. Transposable elements as essential elements in the control of gene expression. **Mobile DNA**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13100-023-00297-3>.

GIMÉNEZ-ORENGA, K.; OLTRA, E. Human endogenous retrovirus as therapeutic targets in neurologic disease. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1–23, 2021.

GRANDI, N.; TRAMONTANO, E. Human endogenous retroviruses are ancient acquired elements still shaping innate immune responses. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, n. SEP, p. 1–16, 2018.

GRUCHOT, J.; KREMER, D.; KÜRY, P. Neural cell responses upon exposure to human endogenous retroviruses. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 10, n. JUL, p. 1–7, 2019.

HADDAD, P. M.; CORRELL, C. U. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. 303–318, 2018.

HAKULINEN, C. *et al.* Association between Parental Income during Childhood and Risk of Schizophrenia Later in Life. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 1, p. 17–24, 2020.

HANCKS, D. C.; KAZAZIAN, H. H. Roles for retrotransposon insertions in human disease. **Mobile DNA**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13100-016-0065-9>.

HEGYI, H. GABBR1 has a HERV-W LTR in its regulatory region - a possible implication for schizophrenia. **Biology Direct**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: Biology Direct.

HOUEDE, N.; PIAZZA, P. V.; POURQUIER, P. LINE-1 as a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. **Frontiers in Bioscience - Landmark**, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 1292–1309, 2018.

HOWES, O. D. *et al.* Treatment-ResistantSchizophrenia: TreatmentResponse and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 174, n. 3, p. 216–229, 2017.

HOWES, O. D.; MCCUTCHEON, R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: A reconceptualization. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. e1024-11, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.278>.

HUANG, W. *et al.* Implication of the env gene of the human endogenous retrovirus W family in the expression of BDNF and DRD3 and development of recent-onset schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 988–1000, 2011.

IASEVOLI, F. *et al.* Relationships between early age at onset of psychotic symptoms and treatment resistant schizophrenia. **Early Intervention in Psychiatry**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 352–362, 2022.

JAHANGIR, M. *et al.* L1 Retrotransposons: A Potential Endogenous Regulator for Schizophrenia. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 13, n. June, p. 1–10, 2022.

JAUHAR, S.; JOHNSTONE, M.; MCKENNA, P. J. Schizophrenia. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10323, p. 473–486, 2022.

JENNIFER, R. A. *et al.* DNA methylation in repetitive elements and post-traumatic stress disorder: A case-control study of US military service members. **Epigenomics**, [s. l.], p. 29–40, 2012.

JEPPESEN, R. *et al.* **Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders – A comprehensive systematic review and meta-analysis.** [S. l.]: Elsevier, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.028>.

JONES, R. B. *et al.* Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors differentially inhibit human LINE-1 retrotransposition. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 1–5, 2008.

KALAYASIRI, R. *et al.* Paranoid schizophrenia and methamphetamine-induced paranoia are both characterized by a similar LINE-1 partial methylation profile, which is more pronounced in paranoid schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 208, p. 221–227, 2019.

KARLSSON, H. *et al.* HERV-W-related RNA detected in plasma from individuals with recent-onset schizophrenia or schizoaffective disorder. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 12–13+2, 2004.

KARLSSON, H. *et al.* Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 98, n. 8, p. 4634–4639, 2001.

KHANDAKER, G. M. *et al.* Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 258–270, 2015.

KIZILPINAR, S. Ç. *et al.* Social Cognition and Oxidative Stress in Schizophrenia Patients and First-Degree Relatives of Patients. **Psychiatria Danubina**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 523–534, 2023.

KÜRY, P. *et al.* Human Endogenous Retroviruses in Neurological Diseases. **Trends in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 379–394, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.02.007>.

LANDER, E. S. *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**, [s. l.], v. 409, n. 6822, p. 860–921, 2001.

- LAPP, H. E.; HUNTER, R. G. The dynamic genome: Transposons and environmental adaptation in the nervous system. **Epigenomics**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 237–249, 2016.
- LEBOYER, M. *et al.* Immuno-psychiatry: An agenda for clinical practice and innovative research. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–8, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0712-5>.
- LEE, K. Treatment-Resistant Schizophrenia: Terminology and Clinical Features. **Korean Journal of Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 45–50, 2020.
- LI, W. *et al.* Ancestral retrovirus envelope protein ERVWE1 upregulates circ_0001810, a potential biomarker for schizophrenia, and induces neuronal mitochondrial dysfunction via activating AK2. **Cell & Bioscience**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 138, 2024.
- LI, Mingrui *et al.* Genome-wide DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia in the Chinese Han population. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 4475–4485, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-00968-0>.
- LI, S. *et al.* Hypomethylation of LINE-1 elements in schizophrenia and bipolar disorder. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 107, n. August, p. 68–72, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.10.009>.
- LI, X. J. *et al.* The influence of marital status on the social dysfunction of schizophrenia patients in community. **International Journal of Nursing Sciences**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 149–152, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.04.015>.
- LI, F.; KARLSSON, H. Expression and regulation of human endogenous retrovirus W elements. **Apmis**, [s. l.], v. 124, n. 1–2, p. 52–66, 2016.
- MACEDO, D. S. *et al.* G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (GPER) as a Novel Target for Schizophrenia Drug Treatment. **Schizophrenia Bulletin Open**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1–13, 2020.
- MALLET, J. *et al.* Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 79, n. June, p. 332–339, 2017.
- MAO, J.; ZHANG, Q.; CONG, Y. S. Human endogenous retroviruses in development and disease. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, [s. l.], v. 19, p. 5978–5986, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.037>.
- MARCINOWICZ, P. *et al.* A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1–17, 2021.
- MARDER, S. R.; UMBRICHT, D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 258, n. April, p. 71–77, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.07.010>.
- MARQUES, D. F. *et al.* LINE-1 hypomethylation is associated with poor risperidone response in a first episode of psychosis cohort. **Epigenomics**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 1041–1051, 2020.
- MCCUTCHEON, R. A.; REIS MARQUES, T.; HOWES, O. D. Schizophrenia - An Overview. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 201–210, 2020.

MCKAY, K. A. *et al.* Risk of Multiple Sclerosis in People Living with HIV: An International Cohort Study. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 95, n. 3, p. 487–494, 2024.

MENDES, B. R. *et al.* Esquizofrenia - uma revisão sobre os fatores genéticos e ambientais na etiologia, fisiopatologia e inovações no tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. e74295, 2024.

MENTAL, G. B. D.; COLLABORATORS, D. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 137–150, 2022. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).

MESSINA, A. *et al.* Is It Time for a Paradigm Shift in the Treatment of Schizophrenia? The Use of Inflammation-Reducing and Neuroprotective Drugs—A Review. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 13, n. 6, 2023.

MILLER, B. J.; GOLDSMITH, D. R. Evaluating the Hypothesis That Schizophrenia Is an Inflammatory Disorder. **Focus**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 391–401, 2020.

MILLER, B. J.; GOLDSMITH, D. R. Inflammatory biomarkers in schizophrenia: Implications for heterogeneity and neurobiology. **Biomarkers in Neuropsychiatry**, [s. l.], v. 1, n. October, p. 100006, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2019.100006>.

MISIAK, B. *et al.* Lower LINE-1 methylation in first-episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma. **Epigenomics**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. 1275–1285, 2015.

MISIAK, B.; RICCERI, L.; SASIADEK, M. M. Transposable elements and their epigenetic regulation in mental disorders: Current evidence in the field. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 10, n. JUN, p. 1–13, 2019.

MONGAN, D. *et al.* Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. **Early Intervention in Psychiatry**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 385–397, 2020.

MOUCHLIANITIS, E.; MCCUTCHEON, R.; HOWES, O. D. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 3, n. 5, p. 451–463, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4).

MUÑOZ-MANCHADO, L. I. *et al.* Prevalence of treatment resistant schizophrenia according to minima TRRIP criteria in a mental health catchment area in southern Spain. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 65, n. S1, p. S152–S153, 2022.

MURATA, Y. *et al.* Global DNA hypomethylation and its correlation to the betaine level in peripheral blood of patients with schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 99, n. January, p. 109855, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109855>.

MURRAY, A. J. *et al.* Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 12, n. July, p. 1–16, 2021.

NISHIKAWA, Y. *et al.* Inhibition of LINE-1 retrotransposition by capsaicin. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 10, p. 1–9, 2018.

- NISHIOKA, M. *et al.* Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. **Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 91–97, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2012.140>.
- OMARY, A. Disparities in Health Coverage Across Gender and Marital Status among Discharged Psychiatric Patients. **Psychiatric Quarterly**, [s. l.], v. 90, n. 2, p. 461–469, 2019.
- OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2016.
- PAQUIN, V. *et al.* Early Environmental Upheaval and the Risk for Schizophrenia. **Annual Review of Clinical Psychology**, [s. l.], v. 17, p. 285–311, 2021.
- PENG, A. *et al.* New Therapeutic Targets and Drugs for Schizophrenia Beyond Dopamine D2 Receptor Antagonists. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 20, p. 607–620, 2024.
- PENNINX, B. W. J. H.; LANGE, S. M. M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 63–73, 2018.
- PERRON, H. *et al.* Endogenous Retrovirus Type W GAG and Envelope Protein Antigenemia in Serum of Schizophrenic Patients. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 64, n. 12, p. 1019–1023, 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.028>.
- PERRON, H. *et al.* Molecular characteristics of Human Endogenous Retrovirus type-W in schizophrenia and bipolar disorder. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 2, n. 12, p. e201-10, 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.125>.
- POLINDER, S. *et al.* Systematic review of general burden of disease studies using disability-adjusted life years. **Population Health Metrics**, [s. l.], v. 10, 2012.
- PROTASOVA, M. S.; ANDREEVA, T. V.; ROGAEV, E. I. Factors regulating the activity of line1 retrotransposons. **Genes**, [s. l.], v. 12, n. 10, 2021.
- RANGEL, S. C. *et al.* HERV-W upregulation expression in bipolar disorder and schizophrenia: unraveling potential links to systemic immune/inflammation status. **Retrovirology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 1–10, 2024.
- RANGEL, S. C. *et al.* Human endogenous retroviruses and the inflammatory response: A vicious circle associated with health and illness. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, n. November, p. 1–14, 2022.
- RANTALA, M. J. *et al.* Schizophrenia: The new etiological synthesis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 142, n. September, 2022.
- RAO, W. W. *et al.* Prevalence of schizophrenia and its association with socio-demographic correlates in an agricultural region of China. **Asian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 64, n. June, p. 102743, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102743>.
- REBOLLO, R.; ROMANISH, M. T.; MAGER, D. L. Transposable elements: An abundant and natural source of regulatory sequences for host genes. **Annual Review of Genetics**, [s. l.], v. 46, n. July, p. 21–42, 2012.

REMINGTON, G. *et al.* Schizophrenia: Antipsychotics and drug development. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 414, n. February, p. 113507, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113507>.

RICHARDSON, S. R. *et al.* The influence of LINE-1 and SINE retrotransposons on mammalian genomes. **Mobile DNA III**, [s. l.], p. 1165–1208, 2015.

RICCHETTO, J.; MEYER, U. Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 215–226, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.008>.

RUBIO, J. M.; KANE, J. M. How and when to use clozapine. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 141, n. 3, p. 178–189, 2020.

RUTTEN, B. P. F. *et al.* Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 1145–1156, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2017.120>.

SALEH, A.; MACIA, A.; MUOTRI, A. R. Transposable elements, inflammation, and neurological disease. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 10, n. AUG, 2019.

SCHATZBERG. **Manual de psicofarmacologia Clínica**. 8. ed. [S. l.: s. n.], 2017.

SISKIND, D. J. *et al.* Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 52, n. 8, p. 751–767, 2018.

SISKIND, D. *et al.* Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 220, n. 3, p. 115–120, 2022.

SOLMI, M. *et al.* Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 28, n. 12, p. 5319–5327, 2023.

STAHL, S. M. **Psicofarmacología**. 5. ed. [S. l.: s. n.], 2022.

STAHL. **Psicofarmacología**. 5. ed. [S. l.: s. n.], 2022.

STRAMECKI, F. *et al.* Assessment of the Association Between Cigarette Smoking and Cognitive Performance in Patients With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Case-Control Study. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. December, p. 1–7, 2018.

SUN, H. L. *et al.* Schizophrenia and Inflammation Research: A Bibliometric Analysis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, n. June, p. 1–10, 2022.

SUOKAS, K. *et al.* Association of Income with the Incidence Rates of First Psychiatric Hospital Admissions in Finland, 1996-2014. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 3, p. 274–284, 2020.

SWATHY, B. *et al.* Understanding the influence of antipsychotic drugs on global methylation events and its relevance in treatment response. **Epigenomics**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 233–247, 2018.

- TAMOUZA, R. *et al.* Identification of inflammatory subgroups of schizophrenia and bipolar disorder patients with HERV-W ENV antigenemia by unsupervised cluster analysis. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–8, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-021-01499-0>.
- TAMOUZA, R. *et al.* Patients with psychosis spectrum disorders hospitalized during the COVID-19 pandemic unravel overlooked SARS-CoV-2 past infection clustering with HERV-W ENV expression and chronic inflammation. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2023.
- TANDON, R. *et al.* Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 150, n. 1, p. 3–10, 2013.
- TEMPELAAR, W. M. *et al.* Educational achievement in psychiatric patients and their siblings: A register-based study in 30 000 individuals in the Netherlands. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 776–784, 2017.
- TERRY, D. M.; DEVINE, S. E. Aberrantly High Levels of Somatic LINE-1 Expression and Retrotransposition in Human Neurological Disorders. **Frontiers in Genetics**, [s. l.], v. 10, n. January, p. 1–14, 2020.
- TYAGI, R. *et al.* Inhibition of human endogenous retrovirus-K by antiretroviral drugs. **Retrovirology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–13, 2017.
- VELEVA, I. I.; STOIMENOVA, M. J.; VALKOVA, M. P. A comparative study of verbal fluency in patients with paranoid schizophrenia, first grade relatives and healthy controls. **Archives of the Balkan Medical Union**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 325–329, 2019.
- VINKERS, C. H. *et al.* Successful treatment of post-traumatic stress disorder reverses DNA methylation marks. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 1264–1271, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0549-3>.
- VREEKER, A. *et al.* High educational performance is a distinctive feature of bipolar disorder: A study on cognition in bipolar disorder, schizophrenia patients, relatives and controls. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 46, n. 4, p. 807–818, 2016.
- WAGNER, E. *et al.* Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients with Schizophrenia - Recommendations from an International Expert Survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1459–1470, 2020.
- WAGNER, E. *et al.* Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 1, 2021.
- WANG, M. *et al.* Knowledge about schizophrenia test: the Chinese Mandarin version and its sociodemographic and clinical factors. **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 1–8, 2023.
- WANG, X.; HUANG, J.; ZHU, F. Human endogenous retroviral envelope protein Syncytin-1 and inflammatory abnormalities in neuropsychological diseases. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. SEP, p. 1–9, 2018.
- WANICHNOPPARAT, W. *et al.* Genes associated with the cis-regulatory functions of intragenic LINE-1 elements. **BMC Genomics**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–9, 2013.

- WEIS, S. *et al.* Reduced expression of human endogenous retrovirus (HERV)-W GAG protein in the cingulate gyrus and hippocampus in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. **Journal of Neural Transmission**, [s. l.], v. 114, n. 5, p. 645–655, 2007.
- WU, X. *et al.* Domesticated HERV-W env contributes to the activation of the small conductance Ca²⁺-activated K⁺ type 2 channels via decreased 5-HT4 receptor in recent-onset schizophrenia. **Virologica Sinica**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 9–22, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.08.005>.
- XIAO, R. *et al.* Human endogenous retrovirus W env increases nitric oxide production and enhances the migration ability of microglia by regulating the expression of inducible nitric oxide synthase. **Virologica Sinica**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 216–225, 2017.
- YAN, Q. *et al.* HERV-W Envelope Triggers Abnormal Dopaminergic Neuron Process through DRD2/PP2A/AKT1/GSK3 for Schizophrenia Risk. **Viruses**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1–23, 2022.
- YAO, Y. *et al.* Elevated levels of human endogenous retrovirus-W transcripts in blood cells from patients with first episode schizophrenia. **Genes, Brain and Behavior**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 103–112, 2008.
- YAO, W. *et al.* ERVWE1 Reduces Hippocampal Neuron Density and Impairs Dendritic Spine Morphology through Inhibiting Wnt/JNK Non-Canonical Pathway via miR-141-3p in Schizophrenia. **Viruses**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–24, 2023.
- YATES, D. B. *et al.* Apresentação da escala de inteligência Wechsler abreviada (WASI). **Avaliação psicológica**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 227–233, 2006.
- YI, J. M.; KIM, H. M.; KIM, H. S. Expression of human endogenous retrovirus HERV-W family in various human tissues and cancer cells. **Journal of General Virology**, [s. l.], v. 85, n. 5, p. 1203–1210, 2004.
- ZHANG, L. *et al.* The effect of minocycline on amelioration of cognitive deficits and pro-inflammatory cytokines levels in patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 212, p. 92–98, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.005>.
- ZHANG, Q. *et al.* Transcriptional Regulation of Endogenous Retroviruses and Their Misregulation in Human Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 17, 2022.

APÊNDICE

Apêndice A – Questionário Epidemiológico

Estudo: Análise de marcadores inflamatórios em pacientes com esquizofrenia baseada no padrão de resposta medicamentosa.

Nome: _____

Data da entrevista: / / **Sexo:** () M; () F **Prontuário:** _____

Grupo do estudo: 0 () Controle 1 () Responde ao TTO

2 () Responde Clozapina 3 () Ultragressante ao TTO

Estado Civil: 1 () Casado ou União estável; 2 () Divorciado ou desquitado; 3 () Solteiro sem parceiro fixo; 4 () Viúvo(a); 5 () Solteiro com parceiro fixo; 6 () Separado; 77 () Outro; 88 () NSR; 99 () NQR.

Renda familiar: 1 () Acima de 20 salários-mínimos – acima de 12.440,00; 2 () de 10 a 20 salários – entre 6.220,00 e 12.440,00; 3 () De 4 a 10 salários, de 2.488,00 a 6.220,00; 4 () de 2 a 4 salários – de 1.244,00 a 2.488,00; 5 () Até 2 salários-mínimos – até 1.244,00; 88 () NSR;
99 () NOR.

Residência: () Capital; () Interior

Data de Nascimento: / / **Idade:**

Endereço:

Telefone:

Tabagismo: () Sim; () Não. Uso diário (cigarros por dia):

Anos de uso:

Etilismo: () Sim; () Não.

Nível: () Baixo <1 dose por dia e < 7 doses por semana.

() Moderado de 1 a 3 doses por dia e de 7 a 21 doses por semana.

() Alto >3 doses por dia ou > 21 doses por semana.

Atividade física: () Não realiza

() Leve <150 minutos por semana

() Regular >150 por semana

Idade de início da Doença: _____

Tempo de Doença: () >3 anos; () <3 anos.

Uso de Medicações: () Sim; () Não.

Medicamentos em uso: _____ Tempo de uso: _____

História familiar de esquizofrenia: () Sim; () Não

Anos de escolaridade: _____

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

PESQUISA: “Avaliação de Mecanismos Imunoinflamatórios e de Retrovírus Endógenos Humanos na Esquizofrenia”

Coordenador: Ms Carolina Saraiva Nunes de Pinho

Prezado (a) colaborador (a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Avaliação de Mecanismos Imunoinflamatórios e de Retrovírus Endógenos Humanos na 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: Para este estudo, adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): você responderá a perguntas sobre seus sintomas e aspectos gerais das suas atividades diárias (dezoito perguntas) [escala chamada BPRS] e participará de jogos ou testes de avaliação de habilidades cognitivas [Avaliação Neuropsicológica]. Também coletaremos uma amostra de sangue (33,5 mL). A avaliação durará em torno de uma hora e trinta minutos. Se você for do grupo Controle, não precisará responder à BPRS e aos testes neuropsicológicos, participando apenas da coleta de sangue.

Você continuará a tomar sua medicação usual, e não haverá acréscimo de nenhuma outra medicação. Você não precisará responder nenhum outro questionário em outro momento.

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

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 pela não resolução de tarefas de habilidades mentais. Os procedimentos utilizados nesta pesquisa seguem as normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e não oferecem risco à sua integridade física, psíquica e moral. Nenhum dos procedimentos utilizados oferece riscos à 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, e 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 dos marcadores biológicos na esquizofrenia.

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: Ms Carolina Saraiva Nunes de Pinho.

Endereço: Rua Ceres, 1214, Edson Queiroz.

Telefones para contato: (85) 991175427.

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: 3366-8344. (Horário: 08h às 12h de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e pelo acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Eu, _____, portador(a) do documento de Identidade _____, fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar a decisão de participar, se assim o desejar. Recebi uma via deste Termo de Consentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Fortaleza, ____ / ____ / ____

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura

Nome do pesquisador principal Data Assinatura

Nome do Responsável legal/testemunha Data Assinatura
(se aplicável)

Nome do profissional Data Assinatura
que aplicou o TCLE

ANEXOS

Anexo A: Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS)

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

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

Paciente:	Número:	Data:
Entrevistador:		Fase:
<p>Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente.</p>		
<p>Início da entrevista: Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação): <i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?</i></p>		

1	RELATO DO PACIENTE	PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).
	Pergunta-guia	<i>Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?</i>
	0 Não relatado. 1 Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas. 2 Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo. 3 Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência. 4 Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado. 5 Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo. 6 Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.	

2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.
	Pergunta-guia	<i>Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (Quando se sente assim, você consegue saber o porquê? De que forma suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia a dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso</p> <p>5 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.</p>
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO , no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.</p> <p>2 Leve: Como acima, porém mais frequente.</p> <p>3 Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.</p> <p>4 Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.</p> <p>5 Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado.</p> <p>6 Muito grave: Parece estar “áereo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.)</p>

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

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Fica ocasionalmente agitado.</p> <p>2 Leve: Fica frequentemente agitado.</p> <p>3 Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>4 Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.</p> <p>5 Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.</p> <p>6 Muito grave: Anda de maneira frenética.</p>
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	MANEIRISMOS E POSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infreqüentes).</p> <p>2 Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente).</p> <p>3 Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.</p> <p>4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>5 Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.</p> <p>6 Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.</p>
8	RELATO DO PACIENTE	IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia	<i>Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?</i>

		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.</p> <p>2 Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.</p> <p>3 Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.</p> <p>4 Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).</p> <p>5 Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.</p> <p>6 Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.</p>
9	RELATO DO PACIENTE	<p>HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)</i></p>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.</p> <p>2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.</p> <p>Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.</p> <p>5 Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.</p> <p>Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.</p>
10	RELATO DO PACIENTE	<p>HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.</p>
	Pergunta-guia	<p><i>Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)</i></p>

		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.</p> <p>2 Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada.</p> <p>3 Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada.</p> <p>4 Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva.</p> <p>5 Grave: Expressou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.</p> <p>6 Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.</p>
11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia	<i>Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.</p> <p>2 Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.</p> <p>3 Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras.</p> <p>4 Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes.</p> <p>5 Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado).</p> <p>6 Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.</p>
12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar “vozes na minha cabeça” ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.

	Pergunta-guia	<i>Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.</p> <p>2 Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.</p> <p>3 Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vozes travam uma longa conversa).</p> <p>4 Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.</p> <p>5 Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).</p> <p>6 Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).</p>
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.</p> <p>3 Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.</p> <p>4 Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente.</p> <p>5 Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta.</p> <p>6 Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.</p>
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Não parece motivado.</p> <p>2 Leve: Parece evasivo em certos assuntos.</p> <p>3 Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.</p> <p>4 Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.</p> <p>5 Grave: Recusa-se a responder a algumas questões.</p> <p>6 Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.</p>
15	RELATO DO PACIENTE	ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia	<i>Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?</i>
		<p>0 Não relatado.</p> <p>1 Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.</p> <p>2 Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).</p> <p>3 Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.</p> <p>4 Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.</p> <p>5 Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus).</p> <p>6 Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).</p>
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por <i>deficits</i> na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.</p> <p>2 Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada.</p> <p>3 Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente.</p> <p>4 Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada).</p> <p>5 Grave: Profundo achatamento de afeto.</p> <p>6 Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.</p>
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.</p> <p>2 Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo.</p> <p>3 Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo.</p> <p>4 Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico.</p> <p>5 Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista.</p> <p>6 Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.</p>
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	Pergunta-guia	<i>Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Reentrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?</i>
		<p>0 Não observado.</p> <p>1 Muito leve: Parece um pouco confuso.</p> <p>2 Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004.</p> <p>3 Moderado: Indica 1992.</p> <p>4 Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está.</p> <p>5 Grave: Não faz ideia de onde está.</p> <p>6 Muito grave: Não sabe quem é.</p>

Anexo B – Parecer Consustanciado do Cep

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE MECANISMOS IMUNOINFLAMATÓRIOS E DE RETROVÍRUS ENDÓGENOS HUMANOS NA ESQUIZOFRENIA

Pesquisador: CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46426121.0.0000.5054

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.174.216

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo que pretende observar se existe diferença de mecanismos imunoinflamatórios e de expressão de retrovírus endógenos entre os pacientes portadores de esquizofrenia refratária, portadores de esquizofrenia Respondedores a antipsicóticos de um hospital de saúde mental e no grupo Controle. Espera-se com a presente pesquisa encontrar marcadores que possam ser úteis para o diagnóstico da esquizofrenia, marcadores para a previsão de resposta ao tratamento antipsicótico, bem como marcadores para prever o tratamento da esquizofrenia.

Objetivo da Pesquisa:

Geral: Verificar alterações em marcadores imunoinflamatórios e na expressão de retrovírus endógenos humanos no plasma de pacientes esquizofrênicos (Respondedores e Refratários) e no grupo Controle e correlacionar com o diagnóstico e a gravidade da doença.

Específicos:

Avaliar diferenças no plasma de indivíduos dos três grupos participantes, ou seja, pacientes Respondedores ao tratamento antipsicótico, pacientes Refratários ao tratamento antipsicótico com ou

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

M FORTALEZA

Telefone:

(85)3366-8344

únicípio:

E-mail: comepe@ufc.br

sem uso da clozapina e grupo Controle, os seguintes marcadores: Citocinas; Expressão do receptor 1 da angiotensina II (AT1) em plaquetas pela técnica de RT-PCR; Níveis de catabólitos do triptofano, como os ácidos quinurênico e quinolínico e de marcadores de estresse oxidativo pela

Continuação do Parecer: 5.174.216

técnica de metabolômica e Expressão de retrovírus endógenos (ERVs), especialmente o HERV-W por RTPCR no sangue periférico;

Avaliar possíveis correlações entre os marcadores citados nos dois grupos de pacientes com esquizofrenia de acordo com os escores da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica;

Determinar possíveis correlações entre os marcadores e os testes neuropsicológicos nos dois grupos de pacientes com esquizofrenia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: mínimos, relacionados ao desconforto da punção venosa e pelo incômodo em responder às perguntas, pois não haverá intervenção. A autonomia dos participantes será respeitada, sendo possível a desistência em qualquer momento da coleta de dados. Benefícios: o estudo dessas alterações, como proposto no presente projeto, permitirá o desenvolvimento da medicina de precisão na esquizofrenia, pois, caso seja confirmada a participação desses mecanismos imunoinflamatórios, bem como a participação de mecanismos relacionados à ativação de retrovírus endógenos na refratariedade ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal em que serão analisados marcadores imunoinflamatórios, tais como citocinas, expressão de receptor AT1 em plaquetas, catabólitos do triptofano, marcadores de estresse oxidativo, além da expressão de retrovírus endógenos, em três grupos de participantes: 1) esquizofrênicos que Responderam ao tratamento com antipsicóticos; 2) esquizofrênicos Refratários (que não responderam a 2 ou mais antipsicóticos) que estão ou não em uso de clozapina; 3) grupo Controle. Cada grupo será composto por 31 indivíduos. Serão correlacionados os marcadores já citados com as variáveis ser Respondedor ou Refratário a antipsicóticos, isto é, sintomas psicóticos (positivos e negativos), de humor (depressivos e maníacos) e ansiosos, e com as variáveis dos testes neuropsicológicos, que avaliam sintomas cognitivos, nos dois grupos de pacientes esquizofrênicos. As variáveis citadas servirão como sinalizadores de gravidade do transtorno. Variáveis a serem analisada:
1-Variáveis Categóricas:
• Diagnóstico de Esquizofrenia.
• Sexo.
• Tempo de doença Até 3 anos. Mais de 3 anos.

Respondedor ou Refratário a antipsicóticos. • Variáveis dos testes neuropsicológicos. 2- Variáveis quantitativas • Idade. • Citocinas por elisa no sangue: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-, e IFN-. • Expressão de receptor AT1 em plaquetas por RTPCR • Níveis de catabólitos do triptofano, como os ácidos quinurênico e quinolínico e de marcadores de estresse oxidativo pela técnica de metabolômica. •

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: M

FORTALEZA

Telefone:

(85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 5.174.216

Expressão de retrovírus endógenos (ERVs) por RT-PCR• Variáveis da BPRS..• Variáveis dos testes neuropsicológicos. Avaliação NeuropsicológicaNo momento da seleção do paciente, um psicólogo treinado realizará a testagem das funções cognitivas de cada paciente. No início do estudo, um profissional de Enfermagem, devidamente treinado, coletará amostras de sangue, por venopunção periférica, utilizando o sistema de coleta a vácuo para a análise de metabolômica, análise de citocinas. análise de expressão de retrovírus endógenos (ERVs)., análise de expressão de receptor AT1 em plaquetas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: ofício de encaminhamento; folha de rosto, cronograma; orçamento; declaração dos pesquisadores; anuênciadas instituições; termo do fiel depositário, currículo do pesquisador e TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_186640 8_E1.pdf	26/11/2021 16:43:53		Aceito
Outros	EMENDA.pdf	26/11/2021 16:43:30	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	26/11/2021 10:48:42	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Outros	CAPS.pdf	26/11/2021 10:30:24	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Outros	curriculo.pdf	04/05/2021 17:16:36	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	04/05/2021 17:01:46	CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	04/05/2021 17:01:02	CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CorcondanciaFabio.pdf	04/05/2021 16:32:58	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de	Danielle.pdf	04/05/2021	CAROLINA	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Telefone:

Município: FORTALEZA

(85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 5.174.216

Pesquisadores	Danielle.pdf	16:24:44	NUNES DE PINHO	Aceito
Outros	CartaSolicitacaoCEP.pdf	04/05/2021 16:09:50	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclararacaoSaulo.pdf	04/05/2021 16:08:05	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Outros	Fieldepositario.pdf	04/05/2021 15:41:26	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	InstituicaoHospital.pdf	04/05/2021 15:39:46	CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaocorcondanciaDa vi.pdf	04/05/2021 15:33:13	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoJoel.pdf	04/05/2021 15:28:37	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoAnaCarla.pdf	04/05/2021 15:26:26	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Cronograma	Cronogram.pdf	04/05/2021 15:23:34	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacaofisiologia.pdf	04/05/2021 15:20:23	CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoFarmacologia.pdf	04/05/2021 15:18:12	CAROLINA SARAIVA NUNES DE PINHO	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	04/05/2021 15:14:37	CAROLINA SARAIVA NUNES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 17 de Dezembro de 2021

Assinado por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

M: FORTALEZA

Telefone:

(85)3366-8344

Unicípio:

E-mail: comepe@ufc.br