



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

**JOEL PORFIRIO PINTO**

**MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO  
COMO MARCADORES DE RESPOSTA À CLOZAPINA NA ESQUIZOFRENIA: O  
PAPEL DA INFLAMAÇÃO NA RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO**

**FORTALEZA**

**2024**

JOEL PORFIRIO PINTO

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO COMO  
MARCADORES DE RESPOSTA À CLOZAPINA NA ESQUIZOFRENIA: O PAPEL DA  
INFLAMAÇÃO NA RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina Translacional. Área de concentração: Medicina Translacional.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Danielle Macêdo Gaspar.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Lia Lira Olivier Sanders.

FORTALEZA

2024

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)

---

- P728      Pinto, Joel Porfírio.  
            Mediadores inflamatórios e estresse oxidativo/nitrosativo como marcadores de resposta à clozapina na esquizofrenia: o papel da inflamação na resistência ao tratamento / Joel Porfírio Pinto. – 2024.  
            103 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2024.  
            Orientação: Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar.  
            Coorientação: Profa. Dra. Lia Lira Olivier Sanders.
1. Esquizofrenia. 2. Neuroinflamação. 3. Estresse oxidativo. 4. Clozapina. 5. Esquizofrenia resistente ao tratamento. I. Título.

CDD 610

---

JOEL PORFIRIO PINTO

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E ESTRESSE OXIDATIVO/NITROSATIVO COMO  
MARCADORES DE RESPOSTA À CLOZAPINA NA ESQUIZOFRENIA: O PAPEL DA  
INFLAMAÇÃO NA RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Medicina Translacional. Área de concentração: Medicina Translacional.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Danielle Macêdo Gaspar (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Cristiano Chaves  
Queen's University

---

Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecilio Hallak  
Universidade de São Paulo (USP)

---

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

---

Prof. Dr. Fábio Rocha Fernandes Távora  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Clarisse, ao Miguel e ao André. Por tudo que são e pela paciência com meus defeitos.

Aos meus pais, Roberto e Ticiane, por serem o caminho e o exemplo. Por eles minha energia e meu trabalho fazem sentido.

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Danielle Macêdo Gaspar, por ser inspiradora como uma fonte constante de boas dúvidas, que fazem mover o conhecimento para diante, como se espera de um modelo de grande pesquisadora, mas também pela infinita paciência com o meu ritmo possível.

Aos pacientes, que carregam em si os desafios que a maioria de nós só conhece por teoria ou hipótese. Que os futuros portadores de esquizofrenia possam gozar de uma vida mais tranquila com os desdobramentos desta e de outras pesquisas afins.

À professora Lia Sanders, por ser uma fonte de incentivo, de ótimas ideias, e exemplo de atuação criativa na psiquiatria.

À doutora Natália Forlenza, pela ajuda sem a qual não haveria os resultados deste trabalho, entre outras ausências possíveis.

Aos amigos Carolina Saraiva e Dino César, pela execução das coletas em conjunto por longo período, que nos exigiu tanta dedicação. À saudosa e super competente enfermeira do HSM Regina, por ter estado atenta, disponível e sorridente por tanto tempo na coleta do material deste trabalho.

Aos grandes amigos de trabalho no Hospital de Saúde Mental (HSM) Professor Frota Pinto, que são a base do incentivo para eu continuar andando e não parar!

À minha família, toda ela. Especialmente meus dois irmãos, Ivo e Raul, que me mostram como tornar a mesma matéria-prima em fenômenos tão especialmente diferentes.

“Caos nada mais é do que ordem esperando ser decifrada” (Saramago, 2002).

## RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental grave e persistente, marcado comumente por perdas funcionais, cujo enfrentamento constitui um dos maiores desafios para a psiquiatria, posto que um terço de seus portadores não respondem às medicações antipsicóticas comuns, sendo necessário o uso do antipsicótico Clozapina. Ademais, o sexo masculino é mais propenso à manifestação de sintomas mais graves (resistentes a tratamento) e ao início precoce da doença. A Clozapina, embora tenha superioridade em eficácia, induz o aparecimento de muitos efeitos colaterais, como síndrome metabólica (principalmente no sexo masculino), e outros mais raros e potencialmente fatais, como agranulocitose. Embora sua superioridade seja inquestionável, seu mecanismo de ação ainda não é completamente claro. Neste trabalho, avaliaram-se alterações em mediadores inflamatórios (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL17, IL23, IL33, MMP3, S100B, TLR4, IFN $\gamma$  e IFN $\beta$ ) e de estresse oxidativo/nitrosativo (GSH, nitrito, TBARS) em pacientes de ambos os sexos que respondem ao tratamento padrão (n=18); respondedores à Clozapina (TRS) (n=19); resistentes à Clozapina (UTRS) (n=16); e controles saudáveis (n=23), em busca de marcadores para a resposta e resistência à Clozapina. Encontrou-se no soro dos pacientes aumento na expressão de TLR4, IL6 e S100B nos TRS e UTRS em comparação aos respondedores comuns e controles, acompanhado de redução do lipopolissacarídeo (LPS) nos mesmos TRS e UTRS, ou seja, nos usuários de Clozapina, em relação aos respondedores, e aumento da GSH somente no grupo UTRS em relação aos demais, apontando que a via imunológica de resposta a endotoxinas bacterianas aparenta estar envolvida na fisiopatologia da resistência ao tratamento da esquizofrenia, pelo menos em alguns indivíduos, e que há uma atividade compensatória na tentativa de controlar a resposta inflamatória. Quando realizada a Análise do Componente Principal tendo os mediadores inflamatórios como variáveis, o primeiro componente que responde por 23,7% da variância é formado, em ordem de magnitude, principalmente por IFN $\gamma$ , IL4, IL33, IL1 $\beta$ , MMP3 e IL23, o que aponta para o envolvimento de diferentes vias de respostas imunes como T-helper(Th)1, Th2 e Th17, enquanto o segundo componente responde por 21,7% da variância total, e é composto destacadamente por TLR4, IL17, IFN $\beta$  e IL6, estando estes relacionados às vias TLR4 e Th17, com relevante sobreposição vetorial entre TLR4 e IL17, e demonstrando distanciamento entre os grupos resistentes a tratamento em comparação aos respondedores e ao grupo controle. O grupo UTRS se destaca dos demais, inclusive do TRS, quanto ao segundo componente, apontando provável envolvimento do mecanismo inflamatório ativado por TLR4 na resistência à Clozapina. A necessidade de entendimento sobre a resistência ao tratamento na esquizofrenia encontra nos



padrões de resposta imunológica um caminho importante, e os presentes achados podem ajudar no desenvolvimento de outros tratamentos que intervenham nessas vias, bem como no reconhecimento precoce e direcionamento personalizado dos tratamentos já existentes. Como próprio da ciência, novos e muitos estudos são necessários, mas os resultados apresentados podem contribuir na busca dessas bioassinaturas.

**Palavras-chave:** esquizofrenia; neuroinflamação; estresse oxidativo, Clozapina; esquizofrenia resistente ao tratamento.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a serious and persistent mental disorder, commonly marked by functional losses, which is one of the biggest challenges for psychiatry, as a third of its patients do not respond to common antipsychotic medications, requiring the use of the antipsychotic Clozapine. Furthermore, males are more prone to more severe symptoms manifestations (resistant to treatment) and to the earlier onset of the disease. Clozapine, although superior in efficacy, induces the appearance of many side effects, such as metabolic syndrome (especially in males), and other more rare and potentially fatal effects, such as agranulocytosis. Although its superiority is unquestionable, its mechanism of action is still not completely clear. In this work, changes in inflammatory mediators (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL17, IL23, IL33, MMP3, S100B, TLR4, IFN $\gamma$  e IFN $\beta$ ) were evaluated and oxidative/nitrosative stress (GSH, nitrite, TBARS) in patients of both sexes who respond to standard treatment (n=18); responders to Clozapine (TRS) (n=19); resistant to Clozapine (UTRS) (n=16); and healthy controls (n=23), in search of markers for response and resistance to Clozapine. An increase in the expression of TLR4, IL6 and S100B in the TRS and UTRS was found in the patients' serum compared to common responders and controls, accompanied by a reduction in lipopolysaccharide (LPS) in the same TRS and UTRS, in other words, in Clozapine users, in relation to responders, and an increase in GSH only in the UTRS group in relation to the others, indicating that the immunological pathway of response to bacterial endotoxins appears to be involved in the pathophysiology of resistance to schizophrenia treatment, at least in some individuals, and that there is an activity compensatory in an attempt to control the inflammatory response. When performing the Principal Component Analysis with inflammatory mediators as variables, the first component that accounts for 23.7% of the variance is formed, in order of magnitude, mainly by IFN $\gamma$ , IL4, IL33, IL1 $\beta$ , MMP3 and IL23, which points to the involvement of different immune response pathways such as T-helper(Th)1, Th2 and Th17, while the second component accounts for 21.7% of the total variance, and is mainly composed of TLR4, IL17, IFN $\beta$  and IL6, which are related to the TLR4 and Th17 pathways, with relevant vector overlap between TLR4 and IL17, and demonstrating a gap between treatment-resistant groups compared to responders and control group. The UTRS group stands out from the others, including the TRS, in terms of the second component, pointing to the probable involvement of the inflammatory mechanism activated by TLR4 in resistance to Clozapine. The need to understand treatment resistance in schizophrenia finds immunological response patterns an important path, and the present findings can help in the development of other treatments that intervene in these pathways, as

well as in the early recognition and personalized targeting of existing treatments. As is typical of science, many new studies are needed, but the present results can contribute to the search of these biosignatures.

**Keywords:** schizophrenia; neuroinflammation; oxidative stress; Clozapine; treatment-resistant schizophrenia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Esquema simplificado da relação entre LPS, TLR4, NFκB e mediadores inflamatórios .....	36
Gráfico 1	– Mensuração sintomática pela Escala Breve de Sintomas Psiquiátricos (BPRS), dividida por grupo quanto à resposta ao antipsicótico .....	46
Gráfico 2	– Comparação entre grupos quanto ao valor de TLR4 .....	49
Gráfico 3	– Comparação dos níveis de IL6, S100B e IFNβ quanto à presença de esquizofrenia e à resistência ao tratamento .....	50
Gráfico 4	– Níveis de marcadores de estresse oxidativo e nitrosativo comparados entre grupos de portadores de esquizofrenia e controles .....	52
Gráfico 5	– Comparação dos valores do LPS entre Controle, Respondedores a antipsicótico comum, Respondedores à Clozapina e resistentes à Clozapina ..	53
Gráfico 6	– <i>Scree plot</i> dos componentes principais, mediadores inflamatórios como variáveis .....	54
Gráfico 7	– Distribuição dos mediadores inflamatórios em relação aos dois principais componentes que explicam a variância da amostra. Componente principal 1 no eixo X e componente principal 2 no eixo Y .....	55
Gráfico 8	– Distribuição dos grupos controle ( <i>Control</i> ) e dos três compostos por portadores de esquizofrenia: respondedores a antipsicótico comum (Responder), respondedores à Clozapina (TRS) e resistentes à Clozapina (UTRS) em relação aos componentes principais 1, no eixo X, e 2, no eixo Y	56

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição dos participantes por sexo e por grupo .....	45
Tabela 2 – Idade dos participantes e idade dos pacientes no início da doença, por grupos....	45
Tabela 3 – Mediadores inflamatórios, teste de normalidade e comparação entre os grupos	47
Tabela 4 – Mediadores de estresse oxidativo e nitrosativo, teste de normalidade e em comparação entre os grupos .....	51
Tabela 5 – Medidas do LPS, teste de normalidade e em comparação entre os grupos .....	52
Tabela 6 – Peso e singularidade dos mediadores inflamatórios nas 3 componentes principais, seguidos pelo valor próprio e porcentagem da variância .....	54
Tabela 7 – Correlação entre tempo de doença e níveis de mediadores inflamatórios .....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
AGP	Ácidos Graxos Poliinsaturados
Anova	Análise de Variância
APA	Associação de Psiquiatria Americana (do inglês <i>American Psychiatric Association</i> )
BPRS	Escala Breve de Avaliação de Sintomas Psiquiátricos (do inglês <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )
CAT	Catalase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-11	Classificação Internacional de Doenças em sua 11ª Edição
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COX	Ciclooxigenase (do inglês <i>Cyclo-Oxygenase</i> )
Daly	Anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês <i>disability-adjusted life years</i> )
DataSUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua 5ª Edição
FAP/Unifesp	Fundação de Apoio à Universidade Federal de São Paulo
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês <i>Food and Drug Administration</i> )
Gaba	Ácido gama-aminobutírico (do inglês <i>Gamma-AminoButyric Acid</i> )
GSH	Glutathione peroxidase
HSM	Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto
IL	Interleucina
IFN	Interferon
IRF-3	Fator Regulatório do Interferon 3 (do inglês <i>Interferon Regulatory Factor 3</i> )
LAL	Lisado de Amebócitos de Limulus (do inglês <i>Limulus Amebocyte Lisate</i> )
LBP	Proteína ligadora de LPS (do inglês <i>LPS-binding protein</i> )
LPS	Lipopolissacarídeo
MDA	Malondialdeído
MFI	Média da intensidade de fluorescência (do inglês <i>mean fluorescence intensity</i> )
MIA	Ativação Imune Materna (do inglês <i>maternal immune activation</i> )

MMP3	Metaloproteinase de Matriz 3
MS	Ministério da Saúde
MyD-88	Fator de diferenciação Mieloide primária 88 (do inglês <i>myeloid differentiation factor 88</i> )
NFκB	Fator Nuclear κB
NIMH	Instituto Nacional de Saúde Mental (do inglês <i>National Institute of Mental Health</i> )
NMDA	N-Metil-D Aspartato
NO	Óxido Nítrico (do inglês <i>Nitric Oxide</i> )
NOS	Óxido Nítrico Sintase (do inglês <i>Nitric Oxide Synthase</i> )
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PPAR	Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (do inglês <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptors</i> )
PRR	Receptores de reconhecimento de padrão (do inglês <i>Pattern Recognition Receptors</i> )
RDoC	Crítérios de Pesquisa por Domínios (do inglês <i>Research Domain Criteria</i> )
ROS	Espécies reativas de oxigênio (do inglês <i>Reactive Oxygen Species</i> )
RNS	Espécies reativas de nitrogênio (do inglês <i>Reactive Nitrogen Species</i> )
S100B	Proteína B de baixo peso molecular de ligação ao cálcio
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido dismutase
TBARS	Substâncias reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (do inglês <i>thiobarbituric acid reactive substances</i> )
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH17	Linfócitos T helper 17
TLR	Receptor Toll-like (do inglês <i>Toll Like Receptor</i> )
TNF	Fator de Necrose Tumoral (do inglês <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
TRIPP	Resposta ao Tratamento e Resistência em Psicose (do inglês <i>Treatment Response and Resistance in Psychosis</i> )
TRS	Esquizofrenia Resistente a tratamento (do inglês <i>treatment-resistant schizophrenia</i> )
UFC	Universidade Federal do Ceará

USP	Universidade de São Paulo
UTRS	Esquizofrenia Ultrarresistente a tratamento
WOSCC	Coleção principal da Web of Science (do inglês <i>Web of Science Core Collection</i> )
YLD	Anos vividos com incapacidade (do inglês <i>years lived with disability</i> )



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>Esquizofrenia</b>	<b>17</b>
<i>1.1.1</i>	<i>Conceito histórico da esquizofrenia</i>	<i>18</i>
<i>1.1.2</i>	<i>Diagnóstico da esquizofrenia</i>	<i>21</i>
<b>1.2</b>	<b>Mecanismos neurobiológicos da esquizofrenia</b>	<b>23</b>
<i>1.2.1</i>	<i>Os primeiros tratamentos biológicos</i>	<i>23</i>
<i>1.2.2</i>	<i>A chegada dos antipsicóticos</i>	<i>24</i>
<i>1.2.3</i>	<i>A Clozapina</i>	<i>26</i>
<b>1.3</b>	<b>Mecanismos inflamatórios na esquizofrenia</b>	<b>28</b>
<b>1.4</b>	<b>Justificativa</b>	<b>37</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>38</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>38</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>Participantes</b>	<b>39</b>
<b>3.2</b>	<b>Instrumentos de avaliação de sintomas</b>	<b>40</b>
<b>3.3</b>	<b>Métodos laboratoriais</b>	<b>41</b>
<i>3.3.1</i>	<i>Marcadores inflamatórios</i>	<i>41</i>
<i>3.3.2</i>	<i>Mediadores de estresse oxidativo e nitrosativo</i>	<i>41</i>
<i>3.3.3</i>	<i>Quantificação de endotoxina bacteriana</i>	<i>42</i>
<b>3.4</b>	<b>Análise estatística</b>	<b>43</b>
<b>3.5</b>	<b>Aspectos éticos</b>	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>45</b>
<b>4.1</b>	<b>Dados demográficos e sintomatologia</b>	<b>45</b>
<b>4.2</b>	<b>Marcadores inflamatórios</b>	<b>47</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>68</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>69</b>
	<b>APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b>	<b>86</b>

<b>ANEXO A – ESCALA DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA BREVE (BPRS) ....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....</b>	<b>96</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Para que se avance em qualquer campo do conhecimento, é necessário revisitar suas origens e conceitos. Neste capítulo introdutório, discorre-se sobre a compreensão histórica da esquizofrenia, que evoluiu desde suas primeiras descrições no século XIX, quando foi inicialmente considerada uma forma de demência, até a sua definição moderna como um transtorno psicótico, a realização do diagnóstico, os mecanismos neurobiológicos subjacentes, contemplando os primeiros tratamentos, o advento dos antipsicóticos e posteriormente da Clozapina, e as alterações inflamatórias que apresenta.

### 3.2 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico e cujo tratamento requer cuidados contínuos, sem a perspectiva de cura, mas com o objetivo de controle de sintomas e recuperação tanto sintomática como funcional. Por acometer, em regra, pessoas ainda na adolescência ou no início da idade adulta, a repercussão no desenvolvimento sócio-ocupacional e familiar é um dos marcos desse transtorno, além das características mais conhecidas e lembradas, os sintomas psicóticos: delírios e alucinações, dificultando para a maioria dos acometidos essa possibilidade de recuperação (Jauhar; Johnstone; Mckenna, 2022). Por exemplo, no campo laboral, o desemprego afeta 80 a 90% dos pacientes portadores desse transtorno (Chilman *et al.*, 2024). Assim, a esquizofrenia é considerada um dos transtornos mentais mais graves.

A prevalência pontual da esquizofrenia é estimada em 0,28% (intervalo de incerteza 0,24-0,31%) em metanálise robusta com dados do ano 2016, sem diferença entre sexos (Charlson *et al.*, 2018), consistente em contraponto recente à prevalência de 1% comumente e historicamente considerada (Ibarra, 2012).

Embora seja um transtorno com relativa baixa prevalência, é responsável por alto impacto social, além de obviamente pessoal, posto que responde por 13,4 (intervalo de 9,9-16,7) milhões de anos vividos com a incapacidade (YLD, do inglês *years lived with disability*) (Charlson *et al.*, 2018). Importante a observação mais recente segundo a qual a prevalência bruta, a incidência e a carga de doença, mensuradas pelo indicador anos de vida ajustados por incapacidade (Daly, do inglês *disability-adjusted life years*), tenham subido, de 1990 para 2019, respectivamente de 14.2 para 23.6 milhões; de 941 mil para 1.3 milhões; e de 9,1 para 15,1 milhões, com crescimento de 65%, 37%, 65%, nessa ordem, com a manutenção de achado de relação de mesma prevalência entre os sexos e a confirmação de adoecimento precoce entre os

homens e mais tardio entre as mulheres, que também apresentam expectativa de vida maior, entre os portadores de esquizofrenia (Solmi *et al.*, 2023).

Os dados epidemiológicos sobre esquizofrenia no Brasil parecem defasados quanto a estudos populacionais, mas estudo realizado com dados obtidos no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS), mantido pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil, mostrou que as internações hospitalares anuais médias foram de 154.009,67, e a incidência acumulada de 77,44 internações por 100 mil habitantes nos anos 2018 e 2019, com custo médio anual de US\$ 67.216.056,04 em despesas hospitalares, sendo US\$ 432,58 por internação em média (Carteri *et al.*, 2020).

### 3.2.3 *Conceito histórico da esquizofrenia*

Historicamente, o conceito de esquizofrenia se organiza a partir dos trabalhos de Kahlbaum e seu aluno Hecker, nas descrições, por meio de seu método clínico-nosológico dos quadros de Parafrenia, de Hebefrenia e de Catatonia, que foram posteriormente organizados por Kraepelin, principalmente a partir da 4ª edição de seu *Lehrbuch der Psychiatrie*, e aprimorados a partir da 5ª edição, em que passa a adotar o conceito de enfermidade, no qual o critério evolutivo se torna o principal, dentro do conceito de *daementia praecox*. Então, para Kraepelin, a *daementia praecox* era antes de tudo uma enfermidade precoce e deteriorante, com apresentações sintomáticas variáveis, na qual o prognóstico era a característica principal.

Sem dúvidas, é no trabalho de Emil Kraepelin que se encontram as bases da nosologia psiquiátrica como conhecida até o momento. Para o psiquiatra alemão, um diagnóstico correto era capaz de estabelecer um prognóstico correto e, por isso, criticou os alienistas que o antecederam, por não considerarem importante uma classificação mais rigorosa, apenas estabelecendo descrições como “alienados agitados (ou excitados), deprimidos, estuporosos, delirantes e etc.” (Ibarra, 2012).

De fato, as tentativas anteriores de organização da compreensão da doença mental, modernamente a partir de Pinel, fundador simbólico da psiquiatria moderna ao estabelecer uma tentativa de cuidado sistemático a partir dos hábitos e dos ambientes (Tratamento Moral) no lugar do “simples” encarceramento, eram limitadas a categorias abrangentes como “mania, melancolia, demência, idiotismo”. Esquirol, aluno de Pinel, destacou-se na tentativa de organização das patologias mentais a partir da observação clínica, mas seu sistema tornou-se mais confuso, pois além das categorias abrangentes incluía uma série de monomanias que despertaram críticas posteriores, posto que pouco compreensíveis, entre as quais alguns quadros

compatíveis com delírios crônicos. Entre outras propostas evidenciam-se conceitos há muito abandonados como o de psicose alucinatória crônica, definida por Ballet, cuja compreensão não encontra sobreposição direta com os conceitos atuais (Pacheco; Oliveira Neto, 1947).

Retomando o ponto de sedimentação do conceito, Kraepelin observa que a *daementia praecox* engloba todos os quadros marcados pela perda da afetividade e da volição, e que evoluem para a desagregação completa da personalidade, aparecendo antes ou no começo da vida adulta (Kraepelin, 2008). Durante a elaboração das versões seguidas de sua obra Kraepelin repensou elementos sobre o conceito, como o grau variável dessa desagregação, reconhecendo a existência de casos de melhor prognóstico, mesmo em minoria, ainda mais à época, ou que em alguns deles o início poderia acontecer após os 35 anos, sem alterar o que é mais relevante no conceito.

A próxima grande contribuição veio com o suíço Eugen Bleuler, que cunhou o próprio termo esquizofrenia, cujo significado é “Mente partida ou cindida”, que obviamente foi bem aceito e perdura até o momento nos manuais nosológicos e na literatura científica. Também ampliou sua compreensão, retirando do desfecho o foco principal e privilegiando o quadro sintomático, na tentativa de permitir a elaboração de um diagnóstico precoce. Bleuler argumenta que a esquizofrenia apresenta sintomas fundamentais: afrouxamento de associações, quanto à estrutura do pensamento; afeto embotado, pelo apagamento das demonstrações afetivas; ambivalência, a tendência a dar valores antagônicos a coisas ou situações; e autismo, aqui entendido como o isolamento social e a experiência estritamente pessoal e não compartilhada do indivíduo (Bleuler, 2011).

Para Bleuler, sintomas marcantes como delírios e alucinações são considerados como sintomas acessórios, enquanto fundamentais seriam os que vieram, posteriormente, a ser conhecidos como sintomas negativos, as dificuldades e perdas advindas da doença, em contraponto à proposta de outro importante psiquiatra estudioso da esquizofrenia que lhe sucedeu, o alemão Kurt Schneider, que propôs a existência de sintomas de primeira ordem, passíveis de ser resumidos como delírios específicos de comando sobre o corpo ou a mente, nos quais há perda do limite entre a mente do paciente e o mundo; interpretações delirantes súbitas (percepção delirante); e dois tipos específicos de alucinações: duas vozes que falam entre si e vozes que comentam os atos do sujeito. Como perceptível, para Schneider, os sintomas psicóticos em si, posteriormente conhecidos como sintomas positivos, tinham maior importância para o diagnóstico e a descrição (Ibarra, 2012).

A maior valorização de um ou outro tipo de sintoma variou entre os autores ao longo do tempo, ao passo que outras importantes contribuições conceituais, não consistentes no

escopo desta obra, foram feitas, como a perda do contato com a realidade e a alteração de percepção do tempo, na análise fenomenológica de Minkowski (Pita; Moreira, 2020), e a descrição das fases do adoecimento na esquizofrenia, principalmente em seus momentos iniciais, por Conrad (Mishara, 2010), por exemplo.

Nos anos 1980, as contribuições, independentes e complementares, de autores como Crow, Andreasen e Carpenter consolidam a descrição e o entendimento, válidos até hoje, de sintomas positivos – delírios, alucinações e comportamento desorganizado – e sintomas negativos – embotamento afetivo, alogia, avolição, anedonia e alterações da atenção. Já presentes nos trabalhos clássicos do precursor da neurologia John Hughlings Jackson, os termos positivo e negativo são retomados pelos autores citados em uma época em que ficou claro que os ganhos no tratamento da esquizofrenia com o uso dos antipsicóticos de primeira geração, ainda que importantes e fundamentais no acompanhamento atualmente, limitavam-se ao grupo dos sintomas positivos, sem resposta ou até piora em alguns dos sintomas negativos. Assim, o desenvolvimento da compreensão dos agrupamentos sintomáticos acompanhou o desenvolvimento da teoria dopaminérgica, sobretudo em suas observações secundárias, bem como a compreensão posterior e ainda em desenvolvimento da complicada fisiopatologia do transtorno (Andreasen; Olsen, 1982; Carpenter; Heinrichs; Wagman, 1988; Crow, 1982).

Posteriormente, alterações cognitivas, já bem conhecidas e fundamentais no começo da compreensão da esquizofrenia, como é patente no próprio nome *daementia praecox*, reapareceram como um agrupamento sintomático essencial para essa compreensão, figurando ao lado dos sintomas positivos e negativos nas descrições atuais, e das alterações do humor, tanto depressivas como maniatiformes, presentes principalmente durante as reagudizações em surtos psicóticos, porém sem intensidade ou duração que as façam predominar no quadro clínico (Lindenmayer; Grochowski; Hyman, 1995). Dessa forma, uma maneira contemporânea de se entender a esquizofrenia na sua imensa variação de apresentações clínicas é a descrição dos sintomas apresentados em cada indivíduo, nas suas dimensões: positivas, negativas, cognitivas, agitação e humor/ansiedade, estrutura que foi demonstrada em estudos de análise fatorial em psicometria posteriores, inclusive um grande estudo multicêntrico em 25 países com mais de 2300 pacientes voluntários (Fountoulakis *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2012).

Essa abordagem dimensional ocupa o lugar anteriormente preenchido pelos subtipos de esquizofrenia, a saber: paranoide; hebefrênica (ou desorganizada); catatônica; residual; indiferenciada; e simples. Essa última uma condição questionada enquanto esquizofrenia, descrição feita por Bleuler com muito baixa frequência de apresentação, na qual os sintomas negativos se manifestavam desde o começo e os sintomas positivos nunca foram

importantes (Lally *et al.*, 2019). Tais subtipos destacaram-se na história da psiquiatria durante muitas décadas, sobretudo na ideia de que quanto melhor a apresentação, melhor a programação da intervenção e o alcance de predição sobre prognóstico e desfecho. Mas o tempo mostrou que a predominância de sintomas, em cada caso, poderia ser variável no acompanhamento longitudinal, inclusive com intercambialidade entre os subtipos em alguns casos, o que fragilizou a importância do diagnóstico em subtipos. Tanto que os dois sistemas classificatórios nosológicos atuais, a Classificação Internacional de Doenças em sua 11ª edição (CID-11), da Organização Mundial da Saúde (OMS), e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua 5ª edição (DSM-5), da Associação de Psiquiatria Americana (APA), abandonaram a ideia de especificar o subtipo de esquizofrenia (Biedermann; Fleischhacker, 2016).

### ***1.1.2 Diagnóstico da esquizofrenia***

A rigor, o diagnóstico formal de esquizofrenia deve seguir os critérios de um dos dois sistemas citados, a CID-11 ou o DSM-5. Embora o primeiro seja o sistema oficial no Brasil e na maioria dos países, o sistema americano é o mais citado quanto ao critério de avaliação para uso na literatura científica. É relevante o fato de que ambos estejam progredindo em uma mesma direção nas suas últimas edições, diminuindo discrepâncias e eventuais discordâncias diagnósticas (Biedermann; Fleischhacker, 2016).

Transcrevem-se na sequência os critérios diagnósticos para esquizofrenia descritos no DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014):

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

1. Delírios;
2. Alucinações;
3. Discurso desorganizado (ex., descarrilamento frequente e incoerência);
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico;
5. Sintomas negativos (expressão emocional diminuída ou avolição).

B. Por 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, 6 meses, período que deve incluir, no mínimo, 1 mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao critério A (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 (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 (ex. droga de abuso, medicamento) 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).

Como pode ser observado, os sintomas positivos são proeminentes no critério, inclusive de forma obrigatória, enquanto os sintomas negativos figuram como uma unidade no critério A, e o diagnóstico só pode ser dado na presença de prejuízo funcional por mais de 6 meses. Esse critério temporal foi acompanhado na CID-11, diferentemente da sua versão anterior, que só exigia o tempo de um mês de sintomas.

Na versão anterior, o critério A estaria contemplado se o delírio apresentado fosse do tipo bizarro, que nesse caso significa implausível, uma herança da visão schneideriana de sintomas de primeira ordem, entretanto foi revisto e retirado da 5ª edição por não ser específico (American Psychiatric Association, 2014).

Sempre necessitando da exclusão de indução por substâncias – drogas lícitas, ilícitas ou medicações – ou por casos secundários a causas médicas gerais, em uma versão simplista e até mesmo simplória, a esquizofrenia, ou mais propriamente como chamou Bleuler as esquizofrenias, em sua diversidade, são quadros psicóticos crônicos sem outra explicação. E nisso interessa a este estudo que dentro do mesmo diagnóstico habitem percursos fisiopatológicos distintos, que se assemelham em fenomenologia psicopatológica, mas que apresentam distintos desfechos e diferenças quanto à resposta medicamentosa.

Em outras palavras, ter em comum o diagnóstico de esquizofrenia não aproxima os indivíduos afetados quanto ao curso da doença, ao prognóstico ou, propriamente associado a esta pesquisa, à resposta ao tratamento atual, muito menos ao desenvolvimento de tratamentos futuros baseados exatamente nesse conhecimento. Compartilhar um certo padrão de fenômenos psicopatológicos, que são a base da nosologia psiquiátrica até o momento, não aponta necessariamente para um padrão semelhante de base fisiopatológica e, a partir daí, de resposta aos tratamentos disponíveis.



Diferenças entre os sexos em portadores de esquizofrenia, por exemplo, são bem conhecidas há alguns anos na clínica psiquiátrica, tendo as mulheres uma apresentação de melhor prognóstico, com menos sintomas cognitivos e negativos, com dois picos de incidência, sendo o segundo mais tardio, menor prejuízo social e melhor resposta com doses baixas de medicação, pelo menos até a menopausa (Macêdo *et al.*, 2020).

Iniciativas para transpor essa dificuldade foram implementadas, como o *Research Domain Criteria* (RDoC), lançado pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) americano em 2009, e ainda estão em andamento. A junção da análise sintomatológica e de estudos de funções moleculares, celulares, de circuitos neuronais associados ao comportamento anormal, prometendo levar a uma melhor compreensão dos processos biológicos subjacentes às doenças mentais e fornecer a base para tratamentos mais bem direcionados, pretende ser uma sistematização nesse sentido, entretanto, ainda não conseguiu atingir esse patamar, dada a clara complexidade do tema (Citrome *et al.*, 2022).

## **1.2 Mecanismos neurobiológicos da esquizofrenia**

Os mecanismos neurobiológicos da esquizofrenia representam um campo de estudo fascinante e complexo, que busca desvendar as bases biológicas desse transtorno mental debilitante. Compreender esses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas, que visem não apenas aliviar os sintomas, mas também abordar as causas subjacentes da esquizofrenia.

### ***1.2.1 Os primeiros tratamentos biológicos***

Embora as tentativas de tratamento da loucura, em suas diversas manifestações, remontem à Antiguidade e aos diversos períodos da humanidade, é apenas no começo do século XX que se encontram as primeiras iniciativas de desenvolvimento de terapia biológica do tratamento da esquizofrenia. Não por acaso é o mesmo período da consolidação desse transtorno nas classificações nosológicas.

Diversas contribuições no campo das terapias psicológicas e psicossociais foram acrescidas ao longo do tempo, mas o foco desta seção consiste nas terapias biológicas e farmacológicas da esquizofrenia, pois o entendimento de sua base neurobiológica se dá a partir do entendimento do funcionamento do tratamento.

Antes do desenvolvimento das medicações, tentativas comumente vistas anacronicamente com críticas exageradas, por vezes mais pelo seu mau uso posterior do que pela representação quase heroica que tiveram à época, foram as formas modernas de intervenção biológica no tratamento da esquizofrenia. Destacam-se a malarioterapia, na qual a agitação de pacientes psicóticos, sobretudo os portadores da Paralisia Geral Progressiva (posteriormente identificada como neurosífilis), era tratada com a inoculação do Plasmódio responsável pela malária, e pela qual o médico austríaco Wagner-Jauregg recebeu o Prêmio Nobel em 1927; a leucotomia, na qual havia a secção de fibras neuronais pré-frontais para o tratamento de grave agitação, deixando sequelas comportamentais graves, sobretudo a apatia e a avolição, pela qual o neurocirurgião português Egas Moniz ganhou o Prêmio Nobel de 1947; e as convulsoterapias, introduzidas na psiquiatria em 1934 pelo psiquiatra húngaro László Meduna, inicialmente com o uso de cardiazol ou com a hipoglicemia induzida por insulina, e posteriormente aprimoradas por Cerletti e Bini, induzindo as crises convulsivas por corrente elétrica, método menos danoso, embora também com muitos efeitos colaterais, em comparação com os anteriores.

É curioso que dos três, o único ainda em uso seja a eletroconvulsoterapia, com diversas alterações de técnica e de cuidado, e com indicação para depressões graves, catatônicas, psicóticas ou resistentes, mais do que para esquizofrenia, na qual só encontra indicação com evidência razoável para esquizofrenia resistente ao tratamento (Sinclair *et al.*, 2019). Exatamente o único método que não foi laureado com o Prêmio Nobel é o que ainda está em uso (Pinto; Gaspar; Barroso, 2023).

### ***1.2.2 A chegada dos antipsicóticos***

É na década de 1950 que a farmacologia dá um grande salto, aí inclusa a psicofarmacologia. Na França, o primeiro uso testado de Clorpromazina, enquanto se procuravam efeitos sedativos de interesse na anestesia, demonstrou melhora no quadro psiquiátrico de pacientes com esquizofrenia internados (Delay; Deniker; Harl, 1952). Estava inaugurada a era dos antipsicóticos como conhecida atualmente, mesmo que antes disso o potencial antipsicótico da Reserpina já fosse descrito e descartado, devido aos seus efeitos colaterais, que a tornaram obsoleta para tal aplicação (Nur; Adams, 2016). A importância do uso dos antipsicóticos de primeira geração no controle de crises e prevenção de reagudizações ficou clara nas décadas iniciais de sua utilização (Young; Meltzer, 1980), e, após alguns anos de emprego bem-sucedido, seu mecanismo de ação foi compreendido, no estudo clássico de

Carlsson e Lindqvist (1963), no qual o bloqueio de receptores de dopamina, até então nunca vistos, foi apresentado como o provável modo de atuação dos antipsicóticos. Pelo entendimento das vias dopaminérgicas e, inclusive, pela explicação do mecanismo dos antipsicóticos, Arvid Carlsson recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina no ano 2000 (Pinto; Gaspar; Barroso, 2023).

A Clorpromazina e o Haloperidol são, respectivamente, os exemplos mais conhecidos dos antipsicóticos de primeira geração de baixa e de alta potência. A maior diferença entre essas duas categorias de antipsicóticos é a relação entre a potência do bloqueio dopaminérgico e a do bloqueio dos demais sistemas neurotransmissores, principalmente do histamínico, cujo bloqueio leva a aumento do apetite e da sonolência; do adrenérgico  $\alpha$ -1, cujo bloqueio causa hipotensão; e do muscarínico, cuja ação antagônica causa constipação, boca seca, turvação visual e, em casos mais raros e graves, complicações de glaucoma e arritmia cardíaca (Schatzberg; Nemeroff, 2017).

No entanto, como já citado anteriormente, no início dos anos 1980 ficou claro que o bloqueio dopaminérgico não resolvia todos os sintomas da síndrome conhecida por esquizofrenia, especialmente o que passou a ser chamado sintomas negativos, chegando por vezes a piorá-los, além de induzir com frequência sintomas extrapiramidais, como parkinsonismo, acatisia, distonia, discinesia tardia e síndrome neuroléptica maligna, essa última um quadro grave e ameaçador à vida, felizmente raro (Crow, 1982). Nesse momento, a melhor compreensão das vias dopaminérgicas principais e da relação entre diferentes neurotransmissores, especialmente o bloqueio do receptor serotoninérgico 5HT<sub>2A</sub>, permitiu o desenvolvimento dos antipsicóticos de segunda geração, como Risperidona, Quetiapina, Olanzapina e Ziprasidona, com a Sulpirida e a Amissulprida ocupando um lugar intermediário entre a primeira e a segunda geração de antipsicóticos, seguidos no início dos anos 2000 pelo lançamento do primeiro agonista parcial do receptor de dopamina D<sub>2</sub> para o tratamento da esquizofrenia, o Aripiprazol.

Enquanto a segunda geração atua pelo duplo bloqueio dos receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina) e dopamina, na terceira geração os antipsicóticos exercem o agonismo parcial do receptor D<sub>2</sub>, além dos efeitos antipsicóticos de novos alvos farmacológicos, como os receptores D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> e mGlu<sub>2/3</sub>. Esses medicamentos foram importantes sobretudo para a redução da indução de sintomas extrapiramidais, mas não representaram um grande diferencial no tratamento da esquizofrenia ou das outras psicoses resistentes (Peng *et al.*, 2024; Schatzberg; Nemeroff, 2017).

Aproximadamente 20%-30% dos pacientes com esquizofrenia não respondem a dois ou mais ensaios adequados, em termos de dose e duração de medicação antipsicótica de primeira linha. Essa é a definição clínica de esquizofrenia resistente ao tratamento (TRS, do inglês *treatment-resistant schizophrenia*), que está associada a uma qualidade de vida significativamente menor do paciente e a custos socioeconômicos significativamente mais altos, sendo a indicação consagrada da Clozapina (Wagner *et al.*, 2020).

### 1.2.3 A Clozapina

Em 1958, um grupo de compostos tricíclicos baseados na estrutura química do antidepressivo Imipramina, descritos inicialmente como “antidepressivos tricíclicos, mas com propriedades neurolépticas”, foi sintetizado pela empresa farmacêutica suíça Wander AG. Um dos compostos desse grupo, identificado em 1959, foi denominado Clozapina, e o pedido de patente foi apresentado na Suíça em agosto de 1960 (Crilly, 2007).

Curiosamente, se submetida ao modelo animal de teste de ação neuroléptica clássico, com uso de Apomorfina para induzir estereotipias e outras alterações comportamentais, a Clozapina não seria considerada um antipsicótico posto que não causaria a neuroleptização dos animais, o que durante muito tempo foi o sinal laboratorial de efeito antipsicótico. O termo “antipsicótico atípico” foi cunhado para a Clozapina devido à ausência de efeito extrapiramidal. Sendo usada diretamente em estudos humanos, o primeiro teste, também muito curiosamente, teve resultado negativo quanto à eficácia, o que inevitavelmente gera dúvidas sobre as condições, os indivíduos e as formas de mensurar envolvidos nesse estudo inicial. Os demais testes, como hoje é facilmente esperado, demonstraram a eficácia antipsicótica, e em 1967 o laboratório original foi adquirido pela gigante farmacêutica Sandoz (Crilly, 2007).

No fim dos anos 1960, apenas cerca de 2 mil pacientes fizeram uso de Clozapina, e, surpreendentemente em relação ao conhecimento atual, sua atividade antipsicótica era desacreditada ante a ausência de efeitos extrapiramidais, paradigma da época, o que limitou o interesse no seu uso por muitos anos (Hippius, 1999). Foi somente no meio dos anos 1970 que seu uso chegou a ser apropriadamente considerado como tratamento da esquizofrenia, após o questionamento do dogma neuroléptico por Stille e Hippius, mas tal colocação perdeu ímpeto com a proibição da prescrição em diversos países após a publicação de uma série de casos com alterações hematológicas graves, com 8 casos fatais por complicação de agranulocitose na Finlândia. Não só o uso foi interrompido quase integralmente, apesar de protestos de psiquiatras

em alguns países, como Alemanha, que garantiu o uso ainda nesse período em algumas regiões bem restritas, como os estudos também pararam, o que atrasou o entendimento tanto de seus benefícios como de seu mecanismo. A história encontra seu ponto de mudança em 1988, com a publicação de dois estudos demonstrando a superioridade do efeito antipsicótico da Clozapina, seguida da liberação do uso por parte das autoridades sanitárias, depois de desenvolvido protocolo de monitorização hematológica (Crilly, 2007; Hippius, 1999).

Durante a “recuperação” da reputação do fármaco frente à autoridade sanitária, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) exigiu pela primeira vez na sua história que o estudo desenhado provasse a superioridade da Clozapina sobre o tratamento padrão com outros antipsicóticos já aprovados, e não só a não inferioridade, o que ficou demonstrado desde a primeira semana de tratamento no marcante estudo Sandoz #30, além de melhoras inéditas em sintomas negativos e melhora contínua com a mesma dose após 6 semanas de tratamento, o que não foi observado com o comparador do estudo, a Clorpromazina, nem com os demais antipsicóticos (Crilly, 2007; Kane *et al.*, 1988).

O uso ao longo do tempo e estudos posteriores consolidaram a observação inicial de superioridade da Clozapina diante dos demais antipsicóticos, seguida pela demonstração de redução de hospitalização e redução de mortalidade por todas as causas em grande coortes, e pela melhora de sintomas negativos e cognitivos. Atualmente, além da esquizofrenia resistente ao tratamento (TRS), são também indicações do uso de Clozapina em pessoas com esquizofrenia a presença de grande risco de suicídio ou quando a agressividade é um problema marcante (Rubio; Kane, 2020; Wagner *et al.*, 2020). Em uma metarrevisão (metanálise de metanálises) recente, Wagner e colaboradores apresentaram confirmação desses achados, demonstrando a superioridade da Clozapina em sintomas positivos, negativos (o que é muito relevante dada a dificuldade de se encontrar melhora nesse grupamento sintomático) e na psicopatologia geral, bem como a vantagem do uso do fármaco em hospitalizações e na mortalidade geral quando comparado a outros antipsicóticos de ambas as gerações (Wagner *et al.*, 2021).

Apesar dessas vantagens cada vez mais consolidadas, a Clozapina continua sendo indicada apenas na TRS e nesses casos específicos, e não logo no início da doença, devido aos seus efeitos colaterais muito frequentes, como ganho de peso, indução de síndrome metabólica, constipação, hipotensão, sedação e sonolência, além das alterações menos frequentes e mais graves, sendo a mais conhecida a neutropenia, com 3,8% de prevalência, e sua versão mais grave, cuja existência retardou o uso do fármaco como já dito, a agranulocitose, variando entre 0,4 a 0,9% de prevalência. Com menor importância epidemiológica, mas ainda assim relevante,

complicações cardíacas como miocardite e cardiomiopatia também estão no grupo dos efeitos colaterais raros, mas potencialmente fatais (Rubio; Kane, 2020; Wagner *et al.*, 2021).

No Brasil, verifica-se que a prescrição de Clozapina cresceu de 7,2% para 10,9% em um intervalo de 10 anos (de 2010 a 2020) em relação a todos os medicamentos antipsicóticos prescritos para pessoas com esquizofrenia, quando consultado o banco de dados do DataSUS, percentual apontado pelos autores como sinal de subutilização, diante dos 30% esperados de resistência já citados, também encontrados no Brasil, o que leva à sobrecarga do sistema de saúde diante de recaídas, para além do prejuízo pessoal e de familiares decorrente da progressão evitável da doença (Massuda *et al.*, 2022).

A vantagem em eficácia da Clozapina conduz ao desafio teórico, posto que é o único fármaco dos antipsicóticos que não tem atividade de bloqueio ou agonismo parcial dos receptores D2 de dopamina, cuja redução da atividade no sistema límbico está relacionada com o efeito de melhora em agitação, alucinações e delírios dos demais medicamentos. Sua superioridade clínica, muitas vezes comprovada, ainda carece de explicação farmacológica (Faden; Citrome, 2019; Gammon *et al.*, 2021). A compreensão do mecanismo pelo qual a Clozapina tem atividade antipsicótica superior aos demais é assunto primordial na psicofarmacologia, mas, naturalmente, parte da resposta que se deseja obter passa pelo melhor entendimento da fisiopatologia da esquizofrenia.

### **1.3 Mecanismos inflamatórios na esquizofrenia**

A fisiopatologia da esquizofrenia teve seu primeiro grande salto de entendimento na medida da própria descoberta e desenvolvimento dos fármacos antipsicóticos anteriormente citados, quando as décadas iniciais de estudo demonstraram que o bloqueio dopaminérgico D2 no sistema límbico era capaz de reduzir a expressão de sintomas positivos, como delírios, alucinações e comportamento desorganizado, levando à elaboração da primeira hipótese relevante e primordial sobre a neurobiologia do transtorno, a hipótese dopaminérgica.

Curiosamente houve outra hipótese etiológica baseada na bioquímica da esquizofrenia, a hipótese da transmetilação, segundo a qual algum erro inato do metabolismo levaria o organismo a produzir uma substância responsável pelas alterações psicopatológicas, derivada da serotonina e/ou da triptamina, após acréscimo do radical metil (CH<sub>3</sub>) (Ciprian-Ollivier; Cetkovich-Bakmas, 1997). A ideia baseava-se na semelhança química, recém-descoberta, entre substâncias psicodélicas/alucinógenas (mescalina, psilocibina e diletilamida do ácido lisérgico) e alguns neurotransmissores (Wolbach; Miner; Isbell, 1962). A correlação

entre alterações da sensopercepção e os níveis urinários de DMT e bufotenina (*methylated indolealkylamines*) em pacientes em episódio maníaco também foi demonstrada. Entretanto, estudos posteriores não indicaram relação causal entre a DMT e a esquizofrenia, mesmo que a molécula possa ocupar, potencialmente, lugar na sintomatologia psicótica (Ciprian-Ollivier; Cetkovich-Bakmas, 1997).

Portanto essa teoria da transmetilação surge aqui apenas como curiosidade, enquanto a teoria dopaminérgica – paradigma no qual as medicações em uso se baseiam, excetuando-se a Clozapina – apresenta aplicabilidade até hoje, tendo sido melhor elaborada a partir do entendimento de que o estado hiperdopaminérgico endógeno da doença era um fato somente na via mesolímbica, mas não em toda a transmissão dopaminérgica, posto que em vias mesocorticais a atividade dopaminérgica inclusive está reduzida, o que explica em parte a presença de sintomas negativos e a piora desses após o uso dos antipsicóticos de primeira geração. Enquanto nas outras duas vias dopaminérgicas alterações prévias eram consideradas pouco relevantes, o bloqueio provocado pelos antipsicóticos leva ao surgimento dos sintomas extrapiramidais na via nigroestriatal e ao aumento da prolactina na via tuberoinfundibular. Além da concretude da utilidade no uso clínico, a teoria dopaminérgica encontrou evidências em modelos animais desde seu início e ainda pôde explicar, mediante o modelo de saliência aberrante – que Conrad chamou de Trema (Mishara, 2010), mas ainda hoje é identificado por saliência aberrante –, o estado de apreensão imediatamente anterior ao episódio psicótico, no qual elementos ambientais irrelevantes atraem a atenção e a preocupação do indivíduo acometido pela incapacidade de seleção do input sensorial, por perda de seu filtro, levando aos saltos para conclusão, na formação dos delírios, e que mais recentemente também tem encontrado explicações em alterações de conectividade e de ritmo e sincronia entre as redes neurais, e, de forma curiosa, com evidências de envolvimento da transmissão dopaminérgica em outras vias que não as límbicas, como na substância negra (Deng *et al.*, 2024; Miyata *et al.*, 2024; Pei *et al.*, 2024).

No entanto, as alterações dopaminérgicas são insuficientes para explicar a miríade de sintomas existentes e para ir adiante na identificação de intervenções outras além das disponíveis. Alterações em outros sistemas neurotransmissores foram apontadas e bem documentadas, e as principais foram resumidas por Peng e colaboradores (Peng *et al.*, 2024), no intuito de mostrar novos alvos terapêuticos, da seguinte forma:

- Sistema glutamatérgico: redução da atividade dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) glutamatérgicos, cuja hipofunção resulta na redução da ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (Gaba, do inglês *Gamma-AminoButyric*

*Acid*)) dos neurônios piramidais glutamatérgicos e na consequente liberação excessiva de glutamato. A maioria dos estudos sobre as alterações do glutamato na esquizofrenia mostra que pacientes têm níveis elevados de glutamato no córtex pré-frontal ventral medial (incluindo o córtex cingulado anterior), enquanto no hipocampo, tálamo, lobos occipital, temporal e parietal, entre outras regiões cerebrais, não foram identificadas diferenças significativas nos níveis de glutamato. Essa alteração pré-frontal exerce papel importante na desregulação dopaminérgica mesolímbica.

- Sistema serotoninérgico: alterações na densidade de transportadores de serotonina foram observadas em cérebro de pacientes, estando a densidade dos transportadores de 5-hidroxitriptamina (5HT) diminuída no córtex frontal e no córtex cingulado, e aumentada em regiões estriatais. A modulação da transmissão dopaminérgica pelo sistema serotoninérgico é bem conhecida, inclusive pela atividade antagonista 5HT<sub>2</sub> dos antipsicóticos de segunda geração.
- Sistema colinérgico: a participação da acetilcolina, neurotransmissor muito relacionado com a cognição, na fisiopatologia da esquizofrenia é apontada principalmente no desequilíbrio entre acetilcolina e dopamina, com uma *downregulation* do sistema dopaminérgico, que levaria por controle negativo ao aumento da atividade dopaminérgica, havendo evidência de atividade anticolinérgica em portadores de esquizofrenia.
- Sistema noradrenérgico: evidências iniciais apontavam que os níveis de noradrenalina no líquido cefalorraquidiano, no cérebro e no soro estão elevados em pacientes com esquizofrenia, que os sintomas positivos são consistentes com a hiperatividade do sistema noradrenérgico e que os sintomas negativos são consistentes com a hipoatividade do mesmo. Noradrenalina e dopamina são ambas catecolaminas, sendo esta precursora daquela, com alvos comuns para sinalização, como os dendríticos dos neurônios piramidais corticais pré-frontais, bem como a via de sinalização intracelular Akt/GSK-3 $\beta$ .

As intervenções terapêuticas cujo alvo são os demais sistemas neurotransmissores não alcançaram relevância suficiente para serem adotadas no uso clínico até o momento, mesmo ante boa expectativa nesse sentido. Há novas tentativas em andamento, estando em fase clínica de estudo moduladores do receptor glutamatérgico Mglu; moduladores de receptor colinérgico e agonistas serotoninérgicos de 5HT<sub>2C</sub>, e em fase de estudo em animais estimulantes do receptor



glutamatérgico NMDA; agonistas Gaba e moduladores noradrenérgicos alfa-2 (Peng *et al.*, 2024).

Nessa busca pela fisiopatologia do transtorno, o caráter inflamatório crônico de baixa intensidade tem sido demonstrado de forma recorrente com entendimento cumulativo. Em análise bibliométrica de artigos publicados até fevereiro de 2022, Sun e colaboradores apresentaram que até então havia 3.596 artigos incluídos na base de dados da *Web of Science Core Collection* (WOSCC), dos quais 2.757 originais e 839 revisões. As duas primeiras publicações são de 1991, com crescimento exponencial a partir de 2010 (Sun *et al.*, 2022).

Diante desse percurso, há consistência nos achados de alterações inflamatórias na esquizofrenia sob diversos pontos:

- Mediadores pró-inflamatórios clássicos, como Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ , do inglês *Tumor Necrosis Factor*), estão aumentados em portadores de esquizofrenia tanto em casos estabilizados como em situações pré-tratamento, e mesmo em indivíduos em estado de risco para psicose, havendo também evidência de diminuição de citocinas anti-inflamatórias (Mongan *et al.*, 2020; Rantala *et al.*, 2022).
- Portadores de esquizofrenia ultrarresistente (UTRS, do inglês *Ultra-resistant schizophrenia*), não respondedores a Clozapina, apresentam níveis aumentados de proteína C reativa (PCR) e IL6, que foram associados à pior evolução clínica e deterioração dos sintomas ao longo do tempo; em contraste, níveis aumentados de IL10, citocina anti-inflamatória, foram associados com maior melhora dos sintomas. A IL1 $\beta$  também foi apontada como possível biomarcador de neuroinflamação na esquizofrenia. Menor volume hipocampal e espessura cortical reduzida foram os principais marcadores de neuroimagem associados ao aumento da inflamação periférica (Chaves *et al.*, 2024; Kose *et al.*, 2021; Rantala *et al.*, 2022).
- Mediadores inflamatórios, como IL8, e a ativação de células imunes estão aumentados em sangue periférico e no líquido em portadores de esquizofrenia (Chaves *et al.*, 2024).
- Embora com contribuição individual pequena de cada uma, alterações genéticas identificadas na esquizofrenia estão comumente em regiões envolvidas na tradução de genes associados ao sistema imune, especialmente o Complexo principal de histocompatibilidade e o Sistema Complemento, rede de proteínas envolvida na imunidade inata, especialmente C4A (Mongan *et al.*, 2020).

- A importância da Ativação Imune Materna (Mia, do inglês *maternal immune activation*) foi demonstrada diversas vezes, tanto no risco aumentado após infecção durante o período gestacional como na translação dessas pesquisas, nos modelos animais de indução de alteração comportamental semelhante à esquizofrenia, inclusive com achados de alteração sensorial semelhantes aos encontrados em pacientes com alucinação, nos quais há perda do filtro sensorial. Tal relação entre a esquizofrenia e a ativação imunológica, tanto por doenças autoimunes como por infecção, sendo as mais estudadas o vírus Influenza e o *Toxoplasma gondii*, é baseada no aumento de mediadores maternos que, ao passarem pela placenta, alteram o neurodesenvolvimento fetal, ocasionando a primeira alteração (*first hit*, no inglês) (Chaves *et al.*, 2024; Crunfli *et al.*, 2022).
- Maior ativação da micróglia, célula fagocítica original do sistema nervoso central (SNC), em portadores da doença. As células superativadas da micróglia liberam citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio que causam degeneração neuronal, anormalidades na substância branca e diminuição da neurogênese, eventos que estão associados ao aumento e à desorganização da poda neuronal que ocorre na adolescência, época do segundo hit e do aparecimento dos sintomas psicóticos e negativos (Chaves *et al.*, 2024; Rantala *et al.*, 2022).
- A maior ativação inflamatória é encontrada em pessoas tanto portadoras de esquizofrenia quanto expostas a trauma precoce, condição conhecida de aumento de risco para a doença, e a inflamação parece ser esse mediador em comum. A ativação de micróglia também foi encontrada em modelos animais de exposição precoce ao estresse, nos quais há o fenômeno de *priming* na ativação imune, o que sensibiliza para uma reativação posterior (Mongan *et al.*, 2020).
- Estudos post-mortem com cérebros de portadores de esquizofrenia mostraram indícios diversos de maior atividade inflamatória (Rantala *et al.*, 2022).

O estado crônico de aumento da neuroinflamação está relacionado ao quadro de aumento do estresse oxidativo em portadores de esquizofrenia, decorrente do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio (ROS/RNS, do inglês *reactive oxygen species* e *reactive nitrogen species*, respectivamente) e as defesas antioxidantes. As ROS, inclusive a principal, o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), são subprodutos inerentes ao metabolismo celular e desempenham funções vitais em diversos processos fisiológicos, enquanto a catalase (CAT) e a glutathiona peroxidase (GSH) regulam sua concentração

quebrando o  $H_2O_2$  para prevenir reações tóxicas. No entanto, um acúmulo anormal de ROS pode resultar em dano oxidativo aos componentes celulares, abrangendo lipídios, proteínas e o ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *deoxyribonucleic acid*), resultando em necrose celular e apoptose. Diversos estudos anteriores, reunidos em boas revisões, incluindo clínicos e em modelos animais, demonstraram a contribuição do desequilíbrio do sistema operacional, mensurados por CAT, superóxido dismutase (SOD), GSH e malondialdeído (MDA), nos mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia (Ansari; Pawar; Seetharaman, 2022; Yang *et al.*, 2024). No caso das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS, do inglês *thiobarbituric acid reactive substances*), subproduto da peroxidação lipídica, o aumento dos níveis detectados em portadores de esquizofrenia, quando comparados a controles saudáveis, estava associado à piora no desempenho da memória de trabalho, enquanto Kızılpınar e colaboradores apontaram relação entre o estresse oxidativo e alterações cognitivas como possível endofenótipo, posto estar também alterado em parentes de primeiro grau e em pacientes em comparação com controles saudáveis (Çilem Kizilpinar *et al.*, 2023; Cruz *et al.*, 2021).

O estresse nitrosativo acontece em paralelo ao estresse oxidativo e também é responsável pelo dano de diversas estruturas celulares. Nitrito é um metabólito estável do óxido nítrico e foi demonstrado estar aumentado em pacientes com esquizofrenia, mesmo comparado a pacientes deprimidos ou bipolares, além de controles saudáveis, mas também em pacientes com essas outras doenças psiquiátricas graves quando comparados aos controles. O artigo de McNeill e colaboradores aponta que os níveis aumentados dos metabólitos envolvidos no estresse nitrosativo estão correlacionados com psicopatologia mais grave e com alterações do gene NOS1 (McNeill *et al.*, 2022).

Curiosamente, algumas intervenções terapêuticas baseadas na participação da inflamação na fisiopatologia, testadas experimentalmente, mostraram resultados positivos, mas ainda com tamanho de efeito pequeno. São exemplos: o uso de Ácido Acetilsalicílico (AAS), inibidor não seletivo da ciclooxigenase (COX, do inglês *cyclo-oxygenase*), reduz a formação de prostaglandinas, tromboxano, IL6 e TNF- $\alpha$ , bem como outros anti-inflamatórios não esteroides; de ácidos graxos poliinsaturados (AGP) ômega-3 e ômega-6, que reduzem os níveis de IL6, TNF- $\alpha$  e proteína C reativa (PCR); de N-acetil cisteína, que possui propriedades antioxidantes e ações anti-inflamatórias decorrentes da inibição do TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$  e IL6; da Minociclina, tetraciclina com atividade anti-inflamatória e propriedades neuroprotetoras, como inativação de micróglia; de estatinas, cujos efeitos anti-inflamatórios, por exemplo, inibição das ações pró-inflamatórias das células endoteliais e linfócitos T, são cada vez mais conhecidos; de

anticorpos monoclonais contra citocinas; de Fingolimode, droga usada na esclerose múltipla que reduz a ativação de micróglia; de Rosiglitazona e Pioglitazona, agonistas de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR, do inglês *peroxisome proliferator-activated receptors*), cuja ativação inibe a atividade pró-inflamatória do Fator Nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), que aumenta a produção de prostaglandinas via COX2 (Messina *et al.*, 2023; Mongan *et al.*, 2020; Sommer *et al.*, 2012). Porém, não encontram indicação no uso clínico, pelo menos por enquanto, justamente pelo pequeno tamanho de efeito em uma população cuja adesão é desafiadora até para medicações bem estabelecidas como os antipsicóticos, que melhoram indubitavelmente a sintomatologia da grande maioria dos casos (Hsieh; Li; Liu, 2023).

Nesse sentido, foram demonstrados efeitos imunomodulatórios da Clozapina, especialmente sobre a ativação de micróglia, o que tem despertado interesse para a importância desse efeito no seu mecanismo de ação, e não só na indução de efeitos colaterais (Amerio *et al.*, 2023). A ação da Clozapina sobre o sistema imune está associada ao surgimento de efeitos colaterais, como o aumento do risco de infecções, que parece passar pela menor produção de anticorpos, e de doenças inflamatórias que podem ser monitoradas pela dosagem de PCR, como miocardite. Essa ação apresenta um mecanismo misto, tempo-dependente, entre o aumento de mediadores inflamatórios, como a IL6, e a ativação do sistema regulador imunocompensatório (CIRS, do inglês *compensatory immune-regulatory system*), em uma complexa relação de indução e controle imunoinflamatórios que devem ser melhor entendidos, tanto quanto aos efeitos benéficos quanto aos efeitos colaterais (Leung *et al.*, 2023; Martins *et al.*, 2023; Ponsford; Pecoraro; Jolles, 2019).

Há melhor compreensão recente que tal variação de resposta inflamatória, que inclui maior risco de efeitos colaterais graves da Clozapina, está associada com a ancestralidade genética. E, na ocorrência de doenças inflamatórias associadas à Clozapina, uma sequência de fatos costuma ocorrer. Na primeira fase, a titulação é muito rápida para um paciente específico; ou o psiquiatra foi muito agressivo na titulação, ou o paciente é um metabolizador lento de Clozapina. Essa situação leva a uma liberação de citocinas. Na segunda fase, desenvolve-se um ciclo de feedback positivo; as citocinas inibem o CYP1A2, subtipo do citocromo hepático que é o principal responsável pelo metabolismo da Clozapina e sofre influência de inativação por citocinas, o que aumenta ainda mais as concentrações plasmáticas de Clozapina. Na terceira fase, se o aumento de dose seguir, a inflamação torna-se complicada pelo desenvolvimento de um fenômeno autoimune levando à inflamação localizada no órgão alvo (De Leon, 2022).

Uma via relevante proposta para a ativação inflamatória envolvida na fisiopatologia da esquizofrenia é a ativação do sistema imune inato pela ação de receptores do tipo toll (TLR,

do inglês *toll like receptor*), que são capazes de reconhecer estruturas de microrganismos patógenos e de proteínas endógenas relacionadas a dano tecidual, como a S100B, iniciando a resposta inflamatória pelo aumento de tradução de mediadores inflamatórios do tipo citocinas e quimiocinas, como IL6 e TNF, de acordo com a cascata inflamatória ligada a cada família TLR e com a natureza do ligante que desencadeou a resposta inflamatória. Os TLR são parte do sistema de receptores de reconhecimento de padrão (PRR, do inglês *pattern recognition receptors*), cuja atividade é essencial para a proteção do sistema nervoso central (SNC), mas também se relaciona a alguns processos patológicos cerebrais, e até o momento são conhecidas 10 famílias de TLR, algumas localizadas em membrana plasmática e outras no interior das células (Patlola; Donohoe; McKernan, 2023).

Entre esses TLR destaca-se o TLR4, proteína de membrana com afinidade de ligação pelo lipopolissacarídeo (LPS), partículas estruturais da parede celular de bactérias gram-negativas, a proteína do vírus sincicial respiratório e algumas partículas endógenas, como as proteínas de choque térmico, o ácido hialurônico e a  $\beta$ -Defensina 2. É a família de TLR de maior expressão no SNC e sua ativação promove a produção de citocinas por ativação de micrógliia (Patlola; Donohoe; McKernan, 2023).

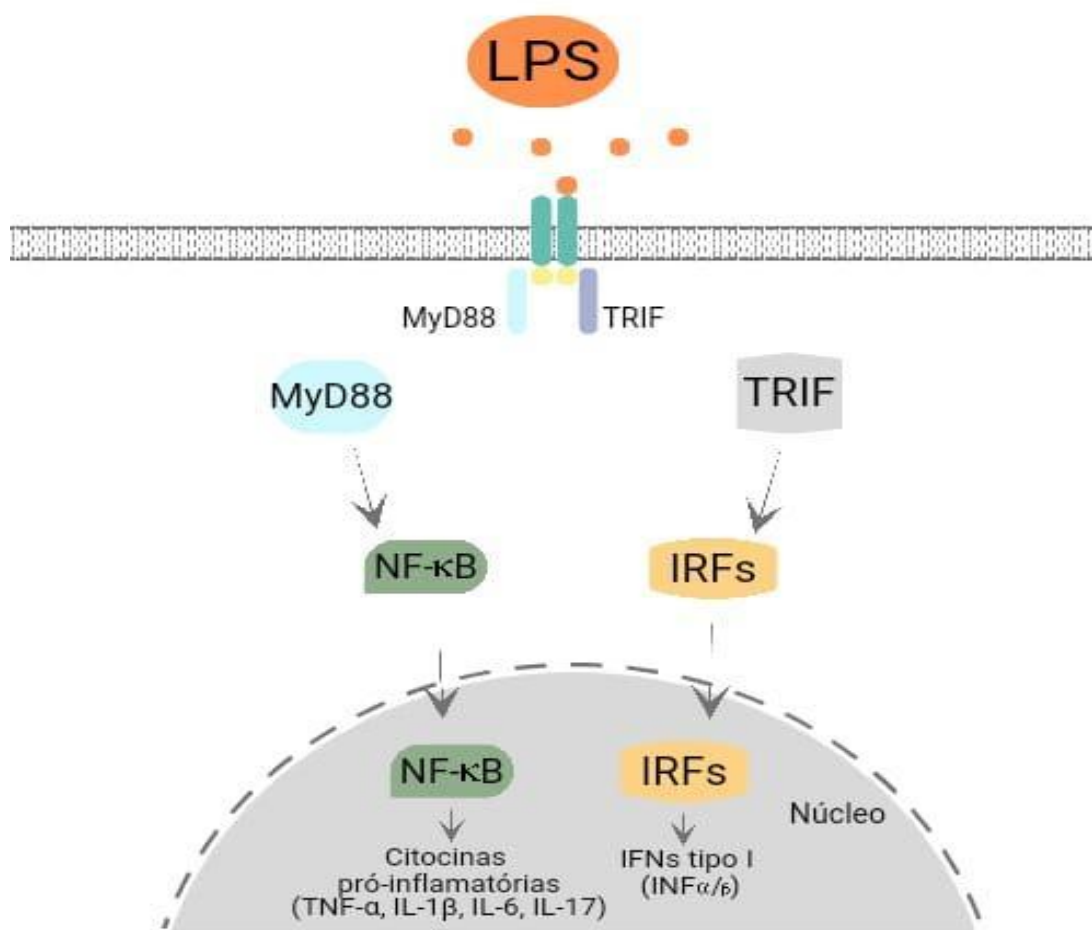
A ativação de TLR4 desencadeia dois tipos de cascatas intracelulares de ativação inflamatória, a dependente do gene de resposta primária à diferenciação mieloide 88 (MyD-88, do inglês *myeloid differentiation factor 88*), que mobiliza o fator de transcrição NF $\kappa$ B, que por sua vez controla a expressão de citocinas pró-inflamatórias, e a independente de MyD-88, que atua sobre o fator de transcrição do fator regulatório do interferon 3 (IRF-3, do inglês *Interferon Regulatory Factor 3*), que, junto com o NF $\kappa$ B, ativa a transcrição de interferons de Tipo 1, como o interferon- $\beta$  (IFN $\beta$ ) (Lu; Yeh; Ohashi, 2008).

Foi demonstrado recentemente que polimorfismos do gene TLR4 estão associados à esquizofrenia em dois grupos étnicos distintos, no Egito (TLR4 rs11356889 e rs1927911) e na Índia (TLR4 rs4986790 e rs4986791), ambos em estudos caso-controle (Gurung *et al.*, 2022; Mostafa *et al.*, 2022).

O LPS, ativador da via do TLR4, por sua vez, é utilizado como indutor inflamatório e de alterações comportamentais e cognitivas em modelos celulares e animais úteis no estudo das esquizofrenias, por induzir aumento da ativação de micrógliia, da expressão dos mediadores inflamatórios como TNF, IL6, de ROS e RNS, e de lesão neuronal. Essas alterações induzidas laboratorialmente pelo LPS são revertidas por antipsicóticos e por fármacos de ação anti-inflamatória, como Minociclina, e estão associadas às consequências patológicas da MIA (Gillespie *et al.*, 2024; Long *et al.*, 2023; Mani; Alshammeri, 2023).

A Figura 1, a seguir, apresenta um esquema simplificado da relação entre LPS, TLR4, NF $\kappa$ B e mediadores inflamatórios.

Figura 1 – Esquema simplificado da relação entre LPS, TLR4, NF $\kappa$ B e mediadores inflamatórios



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Wasiak e Gawlik-Kotelnicka revisaram recentemente a relação da permeabilidade intestinal com as doenças psiquiátricas, esquizofrenia marcadamente entre elas. Reuniram as evidências de aumento de permeabilidade intestinal e translocação do LPS para a corrente sanguínea, e o mecanismo pelo qual a presença da endotoxina induz os hepatócitos a produzir Proteína ligadora de LPS (LBP, do inglês *LPS-binding protein*) e a elaborar a proteína CD14, em sua versão solúvel, pelos macrófagos. A ativação dos receptores TLR4 pelo LPS estimula a atividade do NF $\kappa$ B, que regula a expressão de diversas citocinas pró-inflamatórias. Esse processo desencadeia estresse oxidativo e respostas inflamatórias nos tecidos circundantes, podendo levar a uma inflamação sistêmica. É relevante destacar que a presença de LPS sistêmico pode resultar em um rápido aumento dos níveis de TNF- $\alpha$  no cérebro. Além disso, a

melhoria da permeabilidade intestinal pode estar associada à redução da inflamação sistêmica (Wasiak; Gawlik-Kotelnicka, 2023).

#### 1.4 Justificativa

Diante do exposto, compreender a forma pela qual a Clozapina é capaz de levar à melhora dos sintomas em pacientes portadores de esquizofrenia refratária, que pode estar associada a diferentes padrões de resposta imune, bem como entender quais as diferenças nos padrões imunoinflamatórios entre os pacientes com diferentes respostas ao tratamento farmacológico, ou bioassinaturas para o tratamento, faz-se necessário para o melhor manejo da doença; para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas que não carreguem em si os riscos e efeitos colaterais da Clozapina; e para a compreensão da fisiopatologia do transtorno que leve a novas intervenções terapêuticas que atuem especificamente na rede imunoinflamatória envolvida, abrindo uma nova janela de possibilidades de tratamento para esse transtorno tão relevante e grave.

A grande maioria das pesquisas desenvolvidas nessa área envolve indivíduos da América do Norte e da Europa, de composição genética diferente da população brasileira, especialmente da região Nordeste do Brasil, marcada por grande miscigenação, o que requer conhecimentos específicos sobre o seu padrão de resposta. Iniciativas em busca do conhecimento das peculiaridades de cada população, sobretudo as miscigenadas, têm ganhado espaço e o projeto em andamento “Populações sub-representadas em estudos de associação sobre as doenças mentais” (Pumas, do inglês *populations underrepresented in mental illness association studies*), de estudo de genética de pacientes psicóticos, é um bom exemplo (Fundação de Apoio à Universidade Federal de São Paulo [FAP/Unifesp], 2023).

Outra motivação para este estudo é a participação do seu autor nos ambulatórios de assistência a pessoas com esquizofrenia do Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto (HSM) há 15 anos, tendo iniciado, entre eles, o de Primeiro Episódio Psicótico, no qual sempre restou a dúvida sobre os preditores de resposta medicamentosa, inclusive à Clozapina, junto com a observação de que alguns pacientes parecem estar “programados” para responder muito bem à Clozapina, e somente a ela. Se fosse possível detectar essa predisposição, certamente a redução de perdas pessoais e sociais seria muito significativa.





## **2 OBJETIVOS**

Nesta seção, apresentam-se os objetivos geral e específicos que se espera alcançar com a concretização desta pesquisa.

### **2.1. Objetivo geral**

Investigar a participação de mecanismos imunoinflamatórios e oxidativos na resposta e na resistência ao tratamento farmacológico da esquizofrenia com Clozapina.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a. Avaliar, por meio de um painel multiplex, a participação de mediadores inflamatórios – IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL17, IL23, IL33, Interferon-gama, Metaloproteinase de Matriz 3 (MMP3) –, de marcador de lesão da barreira hematoencefálica – S100B – e de marcadores de estresse oxidativo – GSH, Nitrito e TBARS – na resposta (TRS) e resistência ao tratamento (UTRS) com Clozapina, em portadores de esquizofrenia comparados a controles saudáveis;
- b. Avaliar a participação de mecanismos dependentes da ativação do receptor TLR4 na resposta (TRS) e resistência ao tratamento (UTRS) com Clozapina, em portadores de esquizofrenia comparados a controles saudáveis; e
- c. Identificar bioassinaturas de resposta e de resistência aos antipsicóticos comuns e à Clozapina.

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

Nesta seção, descrevem-se os participantes da pesquisa, distribuídos em três grupos, os instrumentos empregados na avaliação dos sintomas, os métodos laboratoriais utilizados na coleta e no tratamento das amostras coletadas, o software no qual foi realizada a análise estatística do trabalho e os aspectos éticos que orientaram todo o desenvolvimento da pesquisa.

### 3.1 Participantes

Os sujeitos foram convidados a participar da pesquisa, no caso dos pacientes, no momento da consulta, quando identificada a possibilidade segundo os critérios de inclusão e exclusão expostos a seguir. Todos eram pacientes dos ambulatórios de psiquiatria do Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto (HSM), que conta com três ambulatórios para pacientes psicóticos.

A amostra se deu por disponibilidade de participação dos pacientes do ambulatório de acordo com os critérios citados a seguir, e procurou a orientação de 15 sujeitos por braço em estudos-piloto com tamanho de efeito médio (Kunselman, 2024).

Critérios de inclusão: portadores de esquizofrenia, definida pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais na 5ª edição, no inglês DSM-5, maiores de 16 anos, em tratamento médico no ambulatório do HSM.

Critérios de exclusão:

- presença de doença autoimune;
- estado infeccioso, viral ou bacteriano, no momento ou na última semana;
- 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; e
- outros diagnósticos psiquiátricos.

Os pacientes foram separados de acordo com o padrão de resposta ao tratamento: o Grupo Respondedores, que contém os pacientes que apresentaram melhora clínica com antipsicóticos de primeira ou segunda geração outros que não a Clozapina; o Grupo de Resistentes ao tratamento, da sigla consagrada em inglês *Treatment Resistant Schizophrenia*

(TRS); e o Grupo de Ultrarresistentes ao tratamento, da sigla também consagrada em inglês *Ultra-Treatment Resistant Schizophrenia* (UTRS).

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

- um diagnóstico confirmado de esquizofrenia com base em critérios validados;
- tratamento farmacológico adequado, definido como uma dose terapêutica de pelo menos dois medicamentos antipsicóticos diferentes, cada um com duração mínima de seis semanas; e
- persistência de sintomas significativos apesar desse tratamento, definida como redução de menos de 20% na gravidade dos sintomas.

O grupo de trabalho TRRIP recomenda, também, que pesquisadores e clínicos usem 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; e
- comprometimento avaliado como leve ou melhor em uma escala padrão.

Esses critérios podem ser usados 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, especialmente estagiários, responderam a convite divulgado em cartaz no hospital e em ambiente acadêmico.

### **3.2 Instrumentos de avaliação de sintomas**

Os dados demográficos e relativos ao tratamento foram colhidos com o questionário próprio, elaborado para o presente trabalho, e que está disponível como Apêndice A. Os dados foram obtidos tanto pela análise do prontuário como por entrevista dos pacientes com responsáveis legais, quando era o caso.

A avaliação de sintomas dos pacientes foi realizada pela Escala Breve de Avaliação de Sintomas Psiquiátricos (BPRS, da sigla em inglês *Brief Psychiatric Rating Scale*).

A Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) é uma ferramenta amplamente utilizada na avaliação clínica de pacientes com transtornos mentais. Desenvolvida por Overall e Gorham em 1962, a BPRS foi concebida para fornecer uma avaliação rápida e abrangente dos

sintomas psicopatológicos em pacientes psiquiátricos. Seu objetivo principal é avaliar a gravidade dos sintomas e monitorar a evolução do quadro clínico ao longo do tempo.

A BPRS é composta por 18 itens que abrangem uma variedade de sintomas psiquiátricos, como ansiedade, depressão, hostilidade, pensamento desorganizado, entre outros. Cada item é avaliado em uma escala de 0 a 6, sendo 0 a ausência do sintoma e 6 a presença extrema do mesmo (Overall; Gorham, 1962).

### **3.3 Métodos laboratoriais**

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 min, e os respectivos soro e plasma foram aliquotados em microtubos apirogênicos e armazenados a -80°C.

#### **3.3.1 Marcadores inflamatórios**

Amostras de soro (50 µL) selecionadas de acordo com critérios de interesse foram submetidas a análise multiplex do painel de citocinas. Utilizou-se o sistema Luminex® (tecnologia Luminex xMAP, Laboratórios Bio-Rad, Hercules, CA, USA) com o kit Human *Premixed Multi-Analyte* (cat.: LXSAHM-09; R&D Systems), o qual faz a dosagem simultânea de 10 citocinas, a saber: interleucina (IL) 1 beta (IL1β), IL4, IL6, IL17, IL23, IL33, metaloproteinase 3 (MMP3), proteína B de baixo peso molecular de ligação ao cálcio (S100B), receptor toll-like 4 (TLR4) e interferon gama (IFNγ). Para a análise dos resultados utilizou-se a média da intensidade de fluorescência (MFI, do inglês *mean fluorescence intensity*) fornecida pelo software xPONENT® (Luminex Corporation, Texas, USA). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as especificações do fabricante.

#### **3.3.2 Mediadores de estresse oxidativo e nitrosativo**

Os níveis de GSH foram avaliados para estimar defesas endógenas contra o estresse oxidativo. O método é baseado na reação de reagente de Ellman, com grupos tiol livres. As amostras de soro foram diluídas em tampão de 0,02 M de EDTA (10% w / v) e adicionadas a

uma solução de ácido tricloroacético a 50%. Após centrifugação (3000 rpm/15 min), os níveis de GSH foram determinados (Sedlak; Lindsay, 1968). Resumidamente, as amostras foram misturadas com 0,4 M de tampão tris-HCl, pH 8,9 e 0,01 M de DTNB. Níveis de GSH foram determinados por espectrofotometria a 412 nm, calculados com base numa curva padrão de glutathione e expressos como micrograma/ml.

Para avaliar alterações na produção de óxido nítrico (NO), foram determinados níveis de nitrito no soro dos voluntários. Após centrifugação ( $800 \times g$ /10 min), a produção foi determinada com base na reação de Griess (Green; Tannenbaum; Goldman, 1981; Radenovic; Selakovic, 2005). Para esse experimento, 100  $\mu$ L do reativo de Griess (sulfanilamida a 1% / cloridrato de N-[1-naftil]-etilenediamina 0,1% / ácido fosfórico a 5% / água destilada, na proporção de 1:1:1:1) foram adicionados a 100  $\mu$ L do soro e incubados a temperatura ambiente por 10 min. A curva padrão foi elaborada com várias concentrações de NaNO<sub>2</sub> (variando de 0,75 a 100 nm) sob as mesmas condições. Os brancos foram preparados pela adição de 100  $\mu$ L do reativo de Griess a 100  $\mu$ L do tampão usado para a solução e a absorbância foi medida em leitor de microplacas em 560 nm.

A peroxidação lipídica foi avaliada por meio da mensuração de TBARS no soro como uma medida de produção de espécies reativas de oxigênio (Draper *et al.*, 1993).

As amostras foram homogeneizadas com tampão fosfato de potássio monobásico 50 mM pH 7,4, depois acrescidas de 63  $\mu$ L misturados a 100  $\mu$ L de ácido perclórico 35%, e então centrifugadas (7000 rpm/15 min). Desse preparo, 150  $\mu$ L foram misturados com 50  $\mu$ L de ácido tiobarbitúrico 1,2%, e, em seguida, essas amostras foram aquecidas em um banho de água fervente por 30 min. Após o resfriamento, a peroxidação lipídica foi determinada por absorbância a 535 nm e expressa como microgramas/ml (Ohkawa; Ohishi; Yagi, 1979).

### **3.3.3 Quantificação de endotoxina bacteriana**

O teste de endotoxina bacteriana é utilizado para detectar e quantificar endotoxinas de bactérias gram-negativas presentes em amostras em teste. Para tal, utilizou-se o método Lisado de Amebócitos de Limulus (LAL, do inglês *Limulus Amebocyte Lisate*) por meio do kit *Pierce™ Chromogenic Endotoxin Quant* (Thermoscientific, USA), no qual há reação do lisado de amebócitos do kit com a endotoxina presente nas amostras. Os procedimentos foram realizados de acordo com o protocolo do fabricante. Brevemente, amostras de plasma foram diluídas 1:10 com água livre de pirógenos e inativadas durante 15 min a 70 °C. Tanto as amostras quanto a solução usada para a curva padrão foram pipetadas em duplicata em placa

apirrogênica de 96 poços e mantidas a 37 °C. O reagente LAL reconstituído foi adicionado e incubado por 12 min, seguido do substrato cromogênico, incubado por 6 min. Após esse tempo, a reação foi bloqueada por 25% de ácido acético e as amostras foram lidas por método espectrofotométrico a 405 nm. Como a concentração de endotoxina é diretamente proporcional à absorbância das amostras, essa foi determinada por meio da curva padrão, com concentrações conhecidas.

### 3.4 Análise estatística

A análise estatística deste trabalho foi realizada no software GraphPad 10 for Windows, versão 10.2.2.

Os dados quantitativos foram testados sobre sua normalidade por meio do Teste de Shapiro-Wilk, e os resultados obtidos foram apresentados nas tabelas da seção Resultados. Quando o nível de significância do teste, valor de p, foi menor ou igual a 0,05 considerou-se que tais dados não obedeciam à distribuição normal

As comparações entre os grupos foram realizadas pela Análise de Variância (Anova) de um fator, mediante a comparação entre as médias, quando a variável foi considerada paramétrica pelo Teste Shapiro-Wilk, caso contrário a comparação se deu pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Em ambos os casos foram consideradas diferenças estatisticamente significativas quando  $p \leq 0,05$ .

No caso do cálculo da Anova, foi realizado o Teste de Levene para igualdade de variâncias.

Nos casos de amostras não paramétricas, os dados foram apresentados em mediana no lugar das médias.

Quando dois grupos foram comparados, no caso de Controles x Portadores de Esquizofrenia, foi realizado o Teste de Mann-Whitney, posto que esses dados não apresentam distribuição normal.

A Análise do Componente Principal dos mediadores inflamatórios como variáveis ativas foi realizada no módulo Meda do software Jamovi, versão 2.3.28, utilizando-se a rotação oblíqua varimax e baseada na matriz de covariância, com padronização unitária da variância. O número de componentes, três, foi escolhido manualmente após análise do gráfico de *scree plot* em comparação com os dados simulados em análise paralela sobre os autovalores.

### 3.5 Aspectos éticos

O presente trabalho seguiu as diretrizes éticas presentes na Declaração de Helsinki e na Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (Brasil, 1996). O mesmo foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CEP/UFC), sob o Parecer nº 5.174.216 (Anexo B), sendo parte de um projeto mais abrangente intitulado “Avaliação de Mecanismos Imunoinflamatórios e de Retrovírus Endógenos Humanos na Esquizofrenia”.

O estudo foi explicado cuidadosamente aos participantes e a seus familiares, de quem foi obtida a assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

O estudo envolveu alguns inconvenientes comumente considerados toleráveis, como o desconforto da punção venosa e o incômodo de 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 RESULTADOS

Nesta seção, apresentam-se os resultados obtidos com a pesquisa.

### 4.1 Dados demográficos e sintomatologia

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos participantes por sexo e por grupo quanto ao perfil de resposta ao tratamento, além dos controles.

Tabela 1 – Distribuição dos participantes por sexo e por grupos

<b>Sexo</b>	<b>Grupos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
Feminino	Controle	13	37.1
	Respondedores	6	17.1
	Respondem à Clozapina	10	28.6
	Resistentes à Clozapina	6	17.1
	<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100.0</b>
Masculino	Controle	10	24.4
	Respondedores	12	29.3
	Respondem à Clozapina	9	22.0
	Resistentes à Clozapina	10	24.4
	<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>100.0</b>

Fonte: elaborada pelo autor.

A Tabela 2 exibe as médias e desvios-padrão de idade dos voluntários do estudo e a idade de início da doença para os portadores de esquizofrenia, nos dois casos separados por grupos.

Tabela 2 – Idade dos participantes e idade dos pacientes no início da doença, por grupos

		<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>Idade</b>	Controle	33.6	11.6
	Respondedor	38.3	10.6
	Responde Clozapina	32.3	8.8
	Resistente Clozapina	39.1	10.4
<b>Início Doença</b>	Respondedor	22.7	7.9
	Responde Clozapina	17.4	3.8
	Resistente Clozapina	17.1	3.1

Fonte: elaborada pelo autor.

Realizando-se o teste de Shapiro-Wilk para início da doença dos portadores de esquizofrenia, obtém-se o valor 0,90,  $p=1,2 \times 10^{-3}$ , mostrando que a curva não respeita a

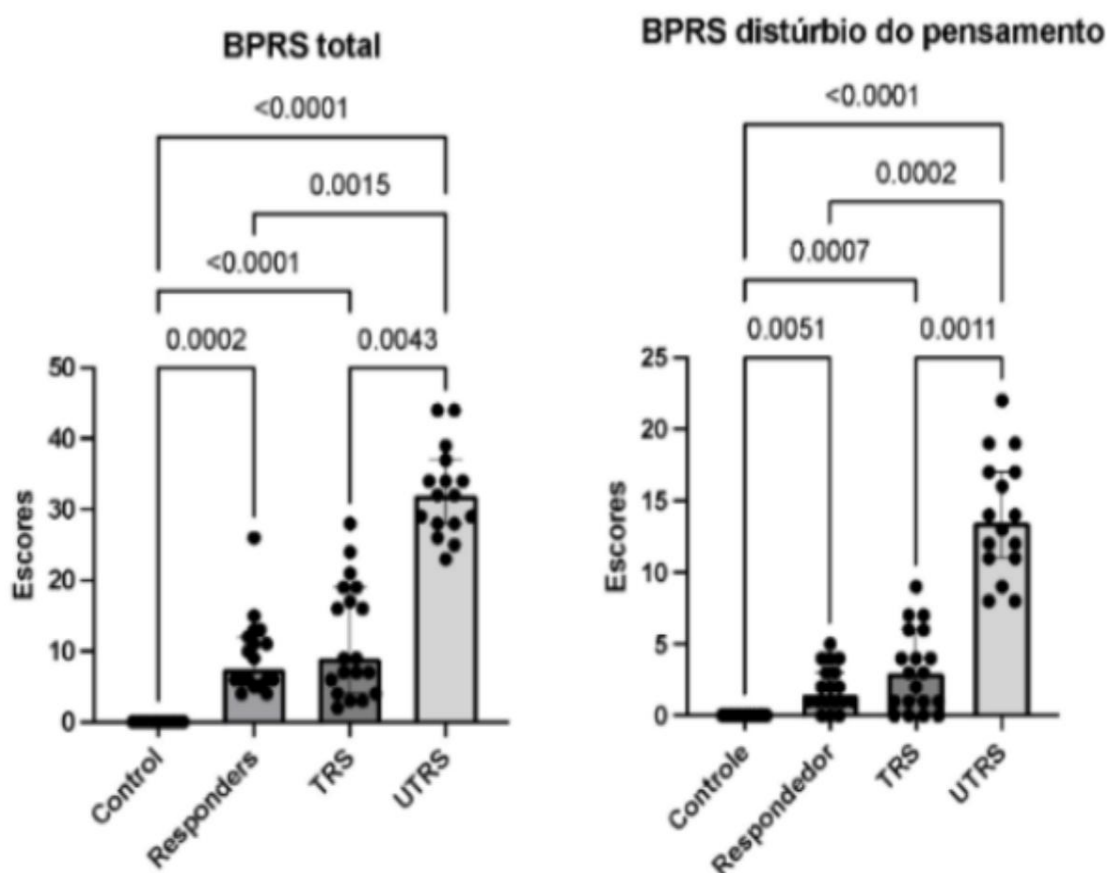


normalidade. O valor do teste de Kruskal-Wallis,  $F(2)=2,5$ ,  $p=0,3$  aponta que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes.

A diferença de intensidade dos sintomas pode ser observada no Gráfico 1, que apresenta a alta pontuação total na BPRS no grupo de pacientes resistentes à Clozapina, o que é esperado por definição, especialmente no fator Distúrbio do Pensamento da mesma escala, que está associado à presença de sintomas positivos, como delírios e alucinações. Também, como previsto, os sintomas dos pacientes respondedores a qualquer outro antipsicótico e dos respondedores à Clozapina apresentam intensidades equivalentes, sendo os dois únicos grupos estatisticamente indiferenciáveis do ponto de vista estatístico.

Os resultados do teste de Kruskal-Wallis para BPRS Total são  $F(3,71)=63,48$ ,  $p<0,0001$ , e as comparações entre os grupos podem ser vistas no Gráfico 1. Já para o fator Distúrbio do Pensamento são  $F(3,71)=57,26$ ,  $p<0,0001$ .

Gráfico 1 – Mensuração sintomática pela Escala Breve de Sintomas Psiquiátricos (BPRS), dividida por grupo quanto à resposta ao antipsicótico



Comparação pelo Teste de Kruskal-Wallis dos valores da BPRS (escala breve de avaliação de sintomas psiquiátricos) entre grupos Controle, Respondedores, TRS (esquizofrenia resistente ao tratamento) e UTRS (esquizofrenia ultrarresistente ao tratamento). Em A valores totais da escala, em B a subescala de Distúrbios do Pensamento. Em destaque os valores de p nas comparações.

Fonte: elaborado pelo autor.

## 4.2 Marcadores inflamatórios

A Tabela 3 apresenta as medianas ou média, no caso da MMP3 e do IFN $\beta$ , únicos mediadores inflamatórios que apresentaram distribuição normal segundo teste de Shapiro-Wilk, que também está disponível na tabela, desvios-padrão e comparação entre grupos. No caso do cálculo da Anova para MMP3, também foi apresentado o resultado do teste Levene de igualdade de variâncias.

Tabela 3 – Mediadores inflamatórios, teste de normalidade e comparação entre os grupos

		Mediana (Desvio- padrão)	Shapiro- Wilk (p)	Kruskal-Wallis F (graus de liberdade)	P	$\eta^2$
<b>TLR4</b>	Controle	0.7 (0.4)	0.8 ( $<.001$ )	24.46 (3)	$<0.001$	0.339
	Respondedor	0.6 (0.8)				
	Responde Clozapina	3.2 (2.0)				
	Resistente Clozapina	1.8 (3.1)				
<b>IL6</b>	Controle	12.0 (3.0)	0.9 ( $<.001$ )	5.1 (3)	0.2	
	Respondedor	13.5 (5.5)				
	Responde Clozapina	14.0 (3.2)				
	Resistente Clozapina	14.0 (3.7)				
<b>IL33</b>	Controle	19.0 (9.0)	0.9 ( $<.001$ )	3.2 (3)	0.4	
	Respondedor	18.0 (8.7)				
	Responde Clozapina	169.0 (9.3)				
	Resistente Clozapina	17.0 (14.6)				
<b>S100B</b>	Controle	86.0 (29.6)	0.8 ( $<.001$ )	5.2 (3)	0.2	
	Respondedor	98.0 (46.4)				
	Responde Clozapina	104.5 (65.8)				
	Resistente Clozapina	110.5 (42.7)				

<b>IL1<math>\beta</math></b>	Controle	16.0 (2.7)	0.8 ( $<.001$ )	2 (3)	0.6	
	Respondedor	14.5 (3.0)				
	Responde Clozapina	15.0 (3.6)				
	Resistente Clozapina	16.0 (2.7)				
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Controle	34.0 (7.4)	0.9 ( $4.6 \times 10^{-3}$ )	4.4 (3)	0.2	
	Respondedor	33.3 (11.5)				
	Responde Clozapina	37.0 (11.7)				
	Resistente Clozapina	36.8 (13.4)				
<b>IL4</b>	Controle	18.0 (4.5)	0.9 ( $<.001$ )	1.9 (3)	0.6	
	Respondedor	17.5 (2.9)				
	Responde clozapina	18.5 (3.5)				
	Resistente Clozapina	19.0 (5.1)				
<b>IL17</b>	Controle	15.0 (2.1)	0.3 ( $<.001$ )	0.8 (3)	0.8	
	Respondedor	15.0 (1.4)				
	Responde Clozapina	15.5 (2.6)				
	Resistente Clozapina	15.0 (15.3)				
<b>IL23</b>	Controle	22.5 (8.1)	0.8 ( $<.001$ )	2.7 (3)	0.4	
	Respondedor	26.0 (9.4)				
	Responde Clozapina	26.0 (9.5)				
		<b>Média (Desvio- padrão)</b>	<b>Shapiro- Wilk (p)</b>	<b>Anova F (graus de liberdade)</b>	<b>p</b>	<b>Levenne (p)</b>
<b>MMP3</b>	Controle	5413.7 (2331.0)	1.0 (0.1)	1.8 (3,59)	0.2	1.1 (0,4)
	Respondedor	6585.5 (1630.1)				
	Responde Clozapina	6765.3 (1668.6)				

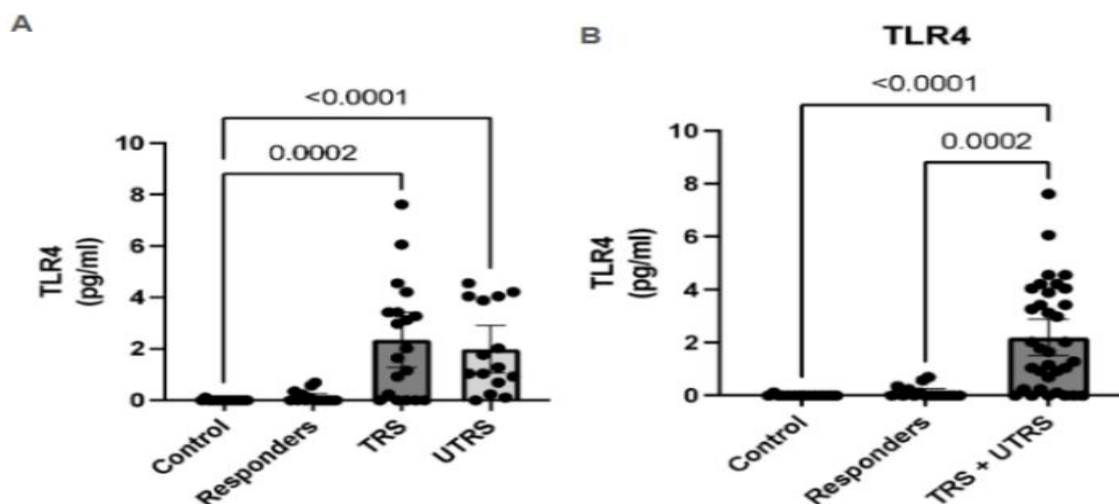
	Resistente Clozapina	5886.4 (1891.1)			
<b>IFN<math>\beta</math></b>	Controle	127.2 (34.09)	0.977 (0.36)	1.577(3,53)	0.21
	Respondedor	121.2 (41.63)			
	Responde Clozapina	137.9 (51.62)			
	Resistente Clozapina	104.1 (42.34)			

\*p<0,05.

Fonte: elaborada pelo autor.

Nessa amostra, somente TLR4 mostrou diferença estatística entre os quatro grupos, com tamanho de efeito grande, e variância podendo ser explicada em 33,9% pela diferença entre os grupos. O Gráfico 2 apresenta a diferença encontrada na análise *Post hoc*, na qual os grupos TRS e UTRS se diferenciam dos controles e, quando aglutinados em um grupamento dos usuários de Clozapina, que a rigor são todos os que não responderam ao tratamento antipsicótico padrão, diferenciam-se tanto dos controles como dos respondedores.

Gráfico 2 – Comparação entre grupos quanto ao valor de TLR4

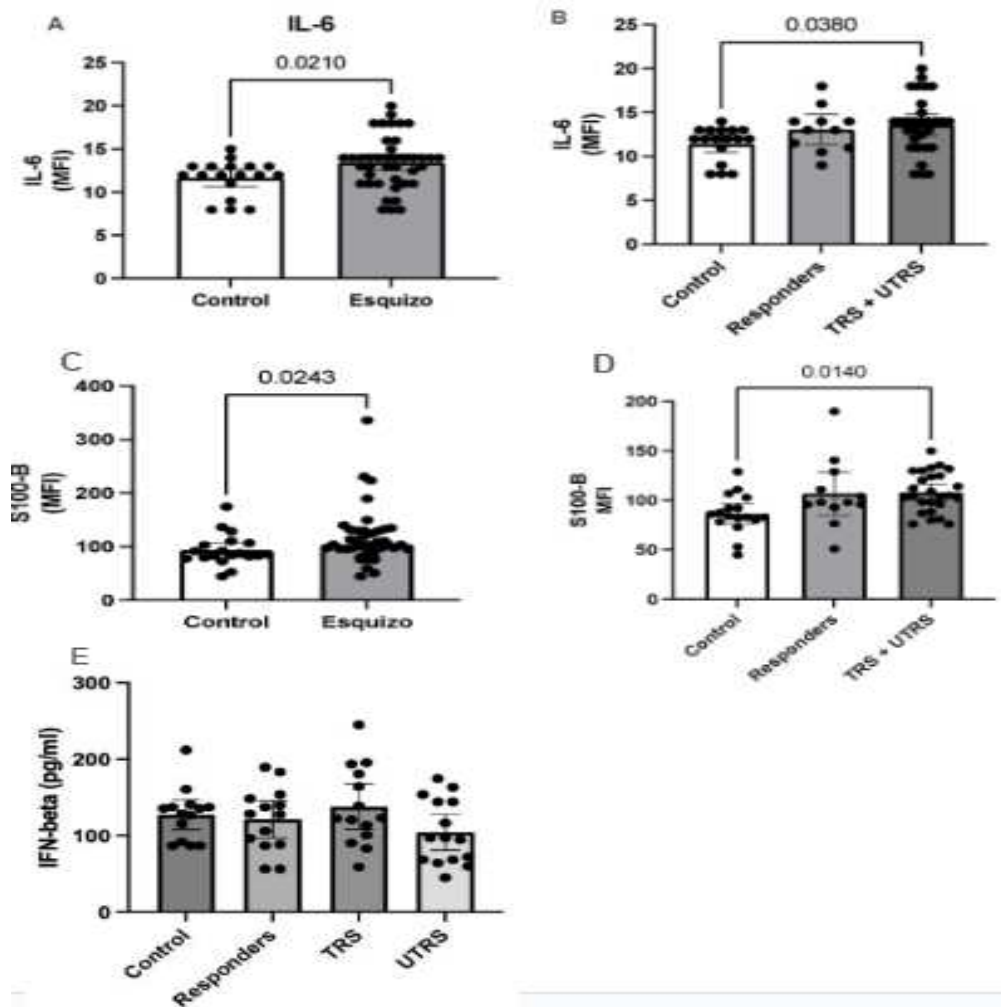


Comparação pelo Teste de Kruskal-Wallis dos valores de TLR4 (Receptor Toll-like 4). Em A, entre grupos Controle, Respondedores, TRS (esquizofrenia resistente ao tratamento) e UTRS (esquizofrenia ultrarresistente ao tratamento). Em B, grupos TRS e UTRS (pacientes resistentes) agrupados. Em destaque os valores de p nas comparações.

Fonte: elaborado pelo autor.

Embora não seja observada diferença entre os grupos quando se analisam os quatro grupos originais, a IL6 apresenta diferença entre pacientes e controles quando se agrupam todos os portadores de esquizofrenia, o que se mantém quando estão só os resistentes ao tratamento padrão (TRS + UTRS), conforme observado no Gráfico 3, nos itens A e B.

Gráfico 3 – Comparação dos níveis de IL6, S100B e IFN $\beta$  quanto à presença de esquizofrenia e à resistência ao tratamento



Teste de Mann-Whitney entre controles e portadores de esquizofrenia quanto aos níveis de IL6 em A, e de S100B em C; Comparação pelo Teste de Kruskal-Wallis dos valores de IL6 em B e de S100B em D entre grupos controle, respondedores, e resistentes ao tratamento TRS (esquizofrenia resistente ao tratamento) + UTRS (esquizofrenia ultrarresistente ao tratamento), e entre os quatro grupos para interferon- $\beta$  em E.

Fonte: elaborado pelo autor.

Achado semelhante ocorre com a S100B, aumentada nos portadores de esquizofrenia em relação aos controles saudáveis, mantendo-se tal achado quando agrupados somente os pacientes resistentes ao tratamento, também demonstrado no Gráfico 3, nos itens C e D, respectivamente.

Os níveis de IL6 e de S100B são comparados entre controles e portadores de esquizofrenia em A e C, respectivamente. As diferenças estatisticamente significativas se mantêm quando o agrupamento é somente com pacientes resistentes ao tratamento com antipsicótico, em B e D. Comparação dos níveis de IFN $\beta$  em E, sem diferença significativa, mas tendência de redução em UTRS.

A Tabela 4 apresenta os dados relativos aos medidores associados ao estresse oxidativo e nitrosativo que foram mensurados no estudo. Somente as TBARS apresentaram distribuição normal, portanto os dados são apresentados como média e calculados pela Anova. GSH e Nitrito são apresentados por mediana e analisados pelo teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 4 – Mediadores de estresse oxidativo e nitrosativo, teste de normalidade e em comparação entre os grupos

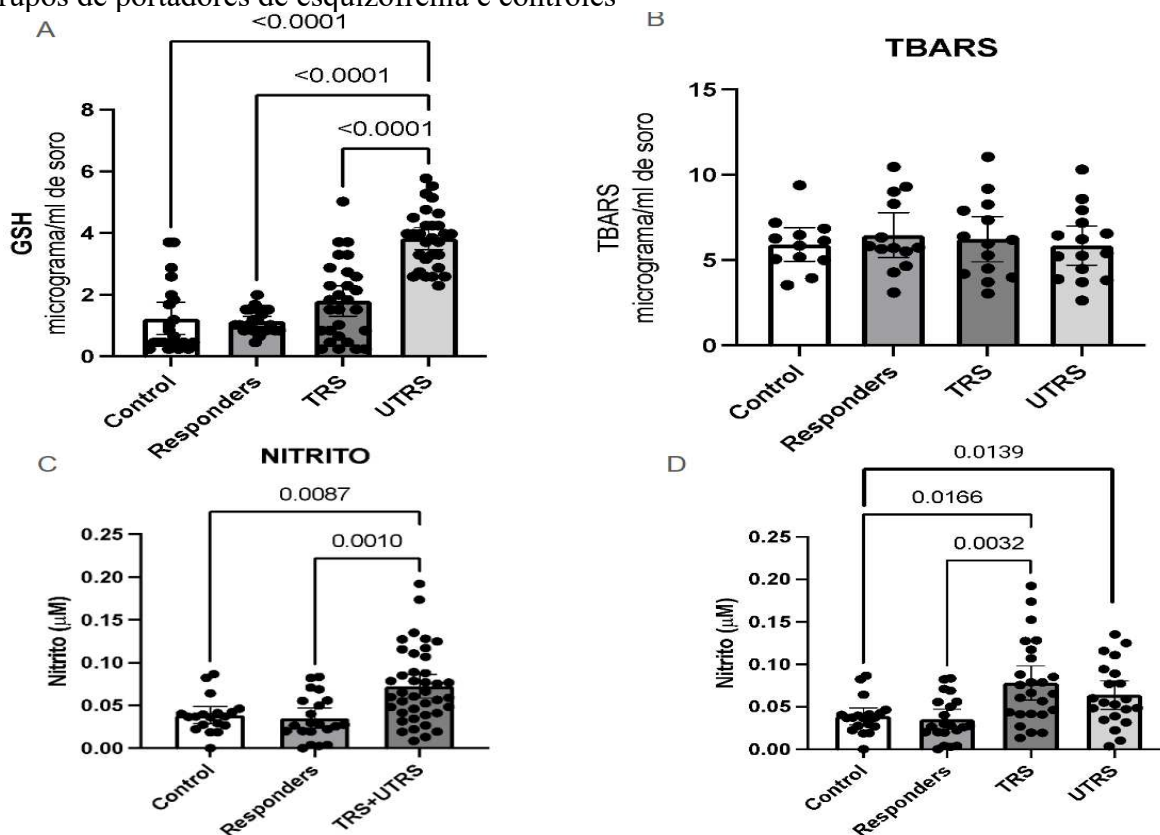
		<b>Mediana (Desvio- padrão)</b>	<b>Shapiro- Wilk (p)</b>	<b>Kruskal-Wallis F (graus de liberdade)</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2</math></b>
<b>GSH</b>	Controle	0.6634 (1.134)	0.9585 (0.0029)	52.29 (3)	<.000 1*	0,552
	Respondedor	1.027 (0.3801)				
	Responde clozapina	1.689 (1.803)				
	Resistente clozapina	3.983 (3.828)				
<b>Nitrito</b>	Controle	0.03745 (0.0288)	0.9567 (0.0058)	17,02 (3)	0.000 7*	0.198
	Respondedor	0.02756 (0.02591)				
	Responde clozapina	0.06658 (0.04840)				
	Resistente clozapina	0.05580 (0.03702)				
		<b>Média (Desvio- padrão)</b>	<b>Shapiro- Wilk (p)</b>	<b>Anova F (graus de liberdade)</b>	<b>p</b>	
<b>TBARS</b>	Controle	5.925 (0.557)	0.9649 (0.1138)	0.2550	0.857 4	
	Respondedor	6.472 (2.165)				
	Responde clozapina	6.238 (2.315)				
	Resistente clozapina	5.863 (2.072)				

\*p<0,05.

Fonte: elaborada pelo autor.

No Gráfico 4 estão as comparações, por grupos, dos marcadores de estresse oxidativo e nitrosativo avaliados no estudo. É possível ver que as diferenças significativas apontadas na Tabela 4 se dão entre os pacientes ultrarresistentes (UTRS) e os demais, no caso da GSH no item A, e entre os pacientes resistentes e ultrarresistentes, agrupados ou isolados, no caso do Nitrito, nos itens C e D. Para ambos o tamanho de efeito foi grande.

Gráfico 4 – Níveis de marcadores de estresse oxidativo e nitrosativo comparados entre grupos de portadores de esquizofrenia e controles



Comparação pelo Teste de Kruskal-Wallis entre grupos controle, respondedores, TRS (esquizofrenia resistente ao tratamento) e UTRS (esquizofrenia ultrarresistente ao tratamento) dos valores de GSH (Glutathione peroxidase) em A; de TBARS (Substâncias reativas ao Ácido Tiobarbitúrico) em B; de Nitrito em pacientes resistentes aglutinados em C; e com os quatro grupos em D.

Fonte: elaborado pelo autor.

O LPS, endotoxina proveniente das bactérias gram-negativas, quando mensurado apresentou os resultados dispostos na Tabela 5, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 5 – Medidas do LPS, teste de normalidade e em comparação entre os grupos

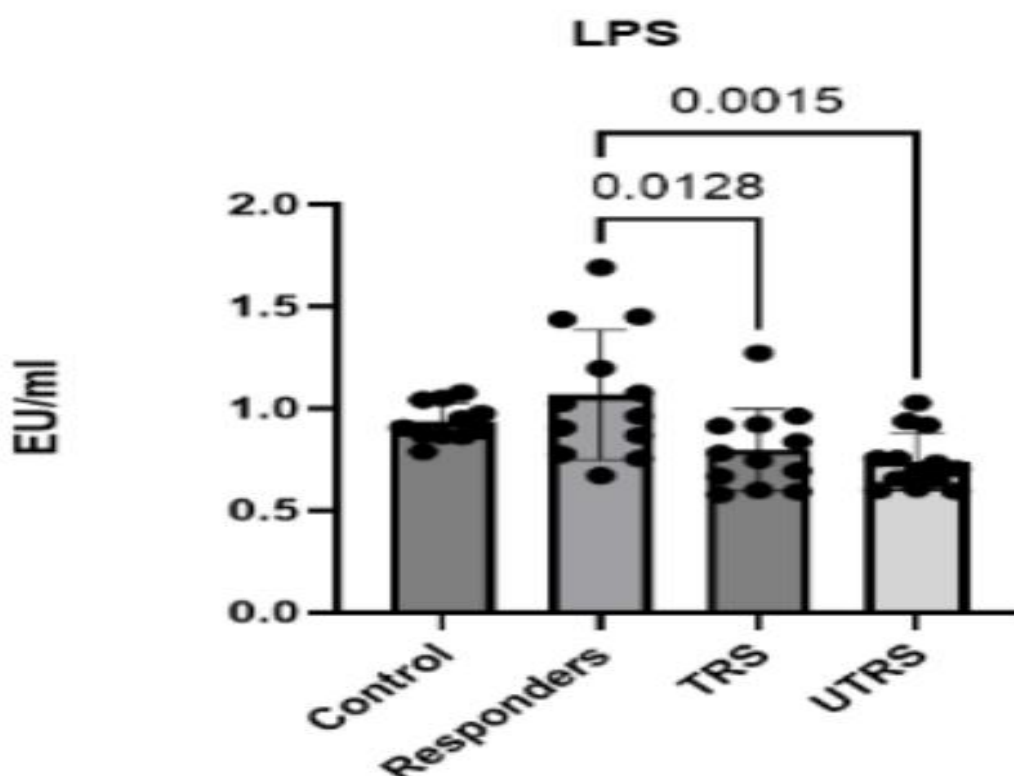
		Média (Desvio-padrão)	Shapiro- Wilk (p)	Anova F (graus de liberdade)	p
LPS	Controle	0.9953 (0.09269)	0.9376 (0.4926)	6.199 (3,44)	0.001 3*
	Respondedor	1.068 (0.3179)			
	Responde Clozapina	0.7974 (0.2008)			
	Resistente Clozapina	0.7402 (0.1391)			

\*p<0,05.

Fonte: elaborada pelo autor.

No Gráfico 5 observa-se diferença significativa entre os portadores de esquizofrenia que respondem ao tratamento padrão e aqueles que chegaram a usar Clozapina, tendo respondido ou não ao tratamento. Esses últimos, do grupo de resistentes à Clozapina, apresentaram o menor valor, não estatisticamente diferente do exibido pelo grupo de respondedores à Clozapina.

Gráfico 5 – Comparação dos valores do LPS entre controle, respondedores a antipsicótico comum, respondedores à Clozapina e resistentes à Clozapina

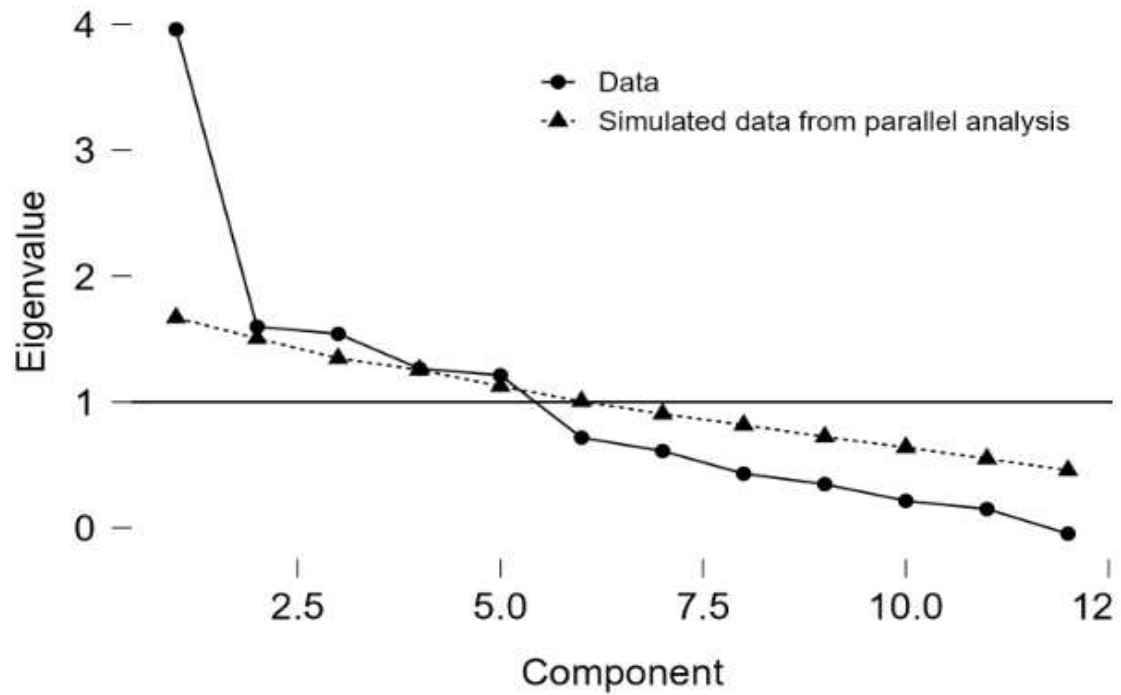


Análise de variância de um fator entre grupos controle, respondedores, TRS (esquizofrenia resistente ao tratamento) e UTRS (esquizofrenia ultrarresistente ao tratamento) dos valores de LPS (lipopolissacarídeo).

Fonte: elaborado pelo autor.

Feita a Análise de Componente Principal dos mediadores inflamatórios calculados, procurando-se o agrupamento das variáveis baseado em sua covariância para melhor entendimento dos padrões de resposta inflamatória nessa amostra, realizaram-se o Teste de esfericidade de Bartlett e a Medida de adequação KMO, e ambos apontaram a adequação. O Gráfico 6 apresenta o *scree plot* (gráfico em declive), no qual se observa que as três primeiras componentes estão acima dos autovalores dos dados simulados em análise paralela, por isso foram consideradas para análise. A Tabela 6 reúne os dados dessa análise.



Gráfico 6 – *Scree plot* dos componentes principais, mediadores inflamatórios como variáveis

Comparação entre dados simulados e o peso dos componentes principais utilizando-se mediadores inflamatórios como variáveis ativas.

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 6 – Peso e singularidade dos mediadores inflamatórios nas 3 componentes principais, seguidos pelo valor próprio e porcentagem da variância

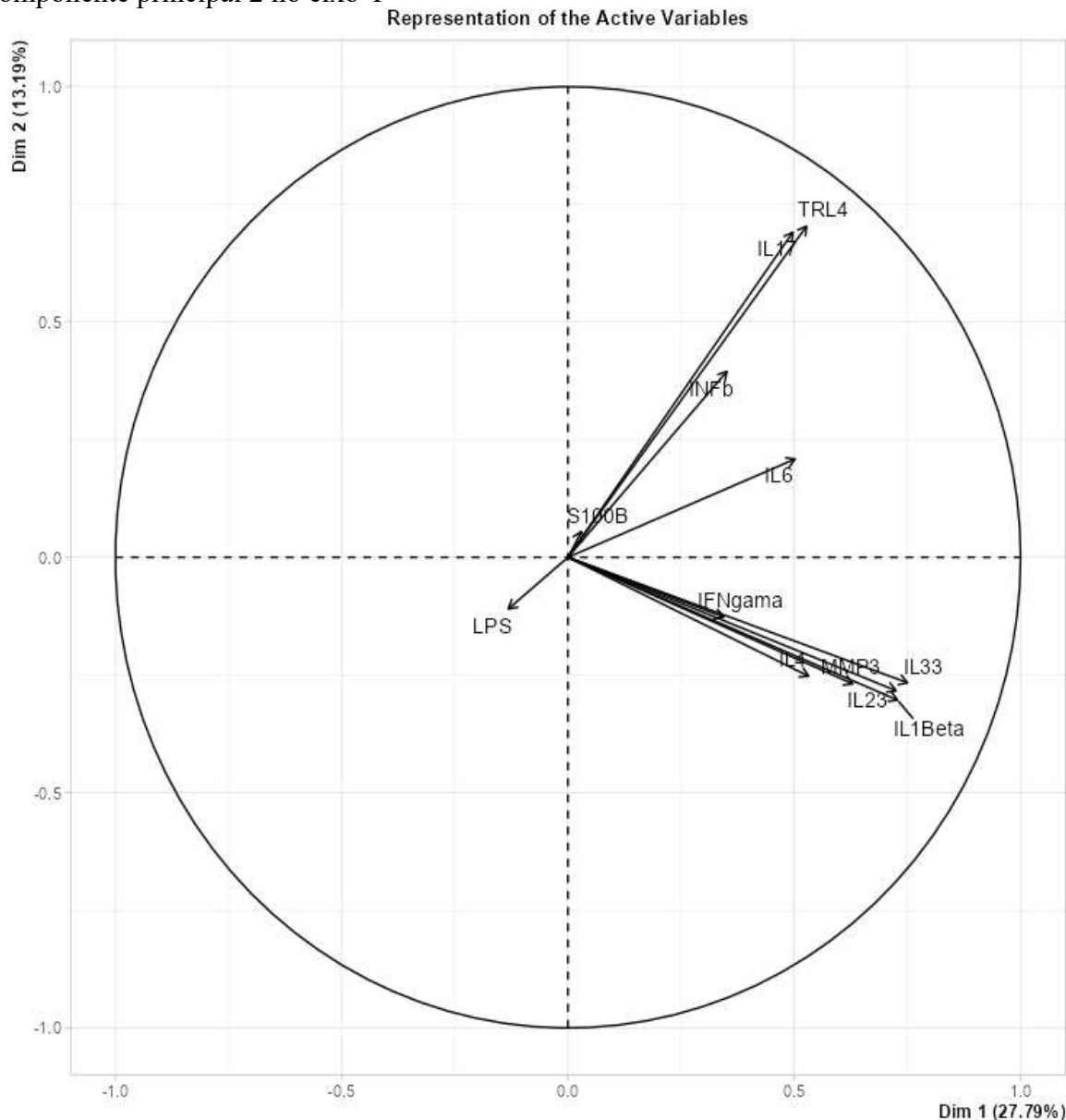
	Componente			Singularidade
	1	2	3	
IFNgama	<b>0.793</b>	-0.754	0.146	343
IL4	<b>0.762</b>	0.322	-0.268	241
IL33	<b>0.760</b>	-0.114	0.105	410
IL1Beta	<b>0.568</b>	0.504	0.086	415
MMP3	<b>0.653</b>	0.309	-0.485	351
IL23	<b>0.518</b>	-0.002	0.376	590
TLR4	0.107	<b>0.888</b>	0.022	198
IL17	-0.106	<b>0.815</b>	0.148	302
IL6	0.127	<b>0.707</b>	-0.103	472
S100B	-0.008	-0.167	<b>0.760</b>	394
LPS	-0.681	-0.173	<b>-0.681</b>	501
IFNβ	0.312	0.354	<b>0.519</b>	507
Componente	Valor próprio	% de Variância total	% acumulada	
1	2.84	23.7	23.7	
2	2.60	21.7	45.3	
3	1.84	15.3	60.6	

\*Destacados em negrito valores maiores que 0.5.

Fonte: elaborada pelo autor.

No Gráfico 7, observa-se a distribuição das variáveis mediadoras inflamatórias quanto aos dois componentes principais mais importantes, que juntos respondem por 45,3% da variância dos dados referentes à mensuração dos mediadores inflamatórios.

Gráfico 7 – Distribuição dos mediadores inflamatórios em relação aos dois principais componentes que explicam a variância da amostra. Componente principal 1 no eixo X e componente principal 2 no eixo Y

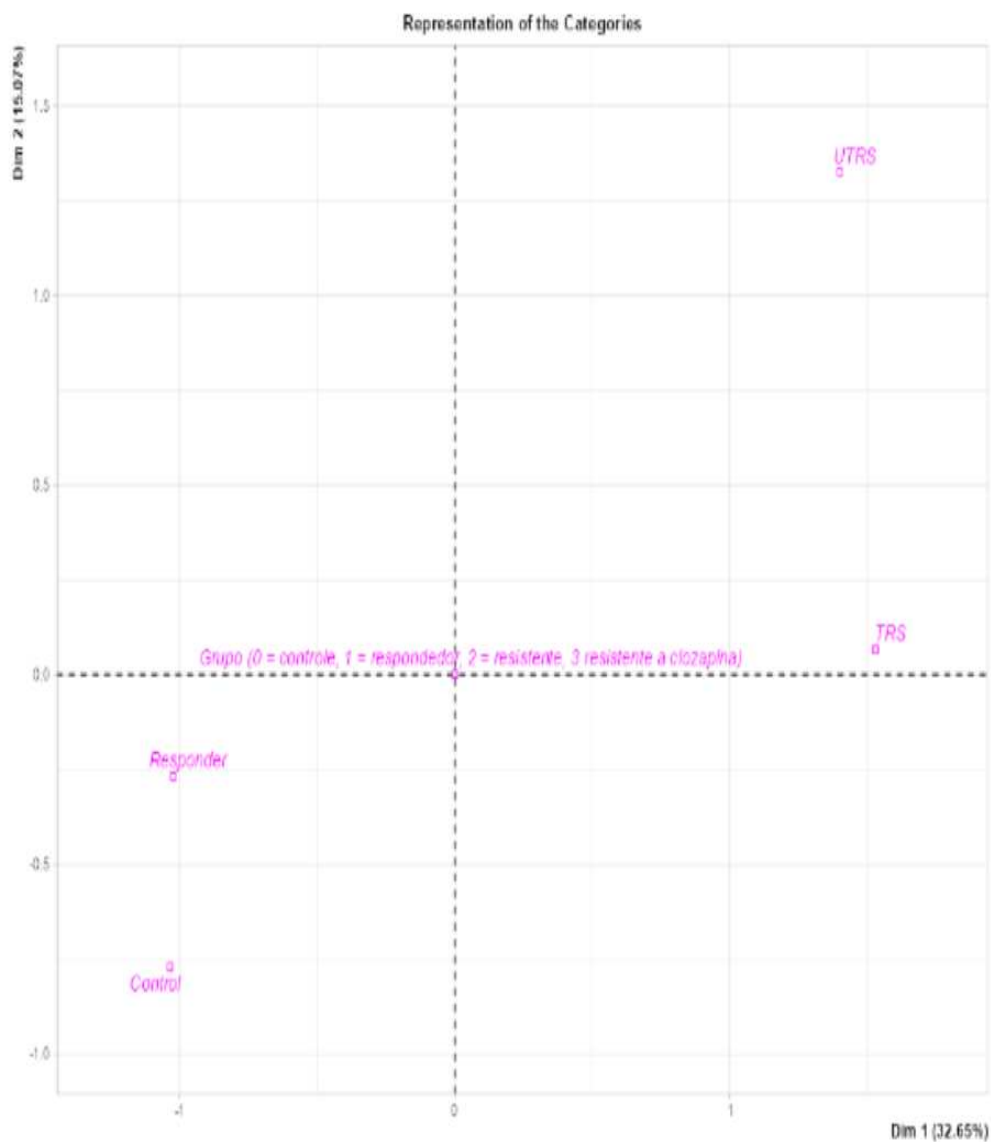


Análise dos componentes principais: projeção dos mediadores inflamatórios em relação aos componentes principais 1º, no eixo X, e 2º, no eixo Y.

Fonte: elaborado pelo autor.

No Gráfico 8, por sua vez, é possível observar a diferença de posicionamento dos grupos em relação à sua projeção nas duas componentes principais de maior peso, já devidamente citadas.

Gráfico 8 – Distribuição dos grupos controle (*Control*) e dos três compostos por portadores de esquizofrenia: respondedores a antipsicótico comum (*Responder*), respondedores à Clozapina (TRS) e resistentes à Clozapina (UTRS) em relação aos componentes principais 1, no eixo X, e 2, no eixo Y



Posicionamento dos grupos UTRS (esquizofrenia ultrarresistente ao tratamento) e TRS (esquizofrenia resistente ao tratamento) no 1º quadrante e controle e respondedores no 3º quadrante, em relação ao 1º componente principal em X e 2º componente principal em Y.

Fonte: elaborado pelo autor.

A Tabela 7, apresentada na sequência, reúne os dados de correlação entre o tempo de doença e os níveis dos mediadores inflamatórios, evidenciando que não existe correlação relevante entre qualquer um dos mediadores inflamatórios e o tempo de doença, demonstrando, dessa forma, que as diferenças entre os níveis devem representar, realmente, as diferenças entre os grupos.

Tabela 7 – Correlação entre tempo de doença e níveis de mediadores inflamatórios

<b>Não paramétricos</b>	<b>TLR4</b>	<b>IL6</b>	<b>IL33</b>	<b>S100B</b>	<b>IL1<math>\beta</math></b>	<b>IFNY</b>	<b>IL4</b>	<b>IL17</b>	<b>IL23</b>
<b>Rho de Spearman</b>	-0.043	-0.087	-0.082	-0.021	0.010	0.149	0.181	-0.046	-0.033
<b>p</b>	0.762	0.537	0.560	0.881	0.942	0.288	0.195	0.742	0.814
<b>Paramétricos</b>	<b>MMP3</b>								
<b>R de Pearson</b>	-0.039								
<b>p</b>	0.780								

Fonte: elaborada pelo autor.

## 5 DISCUSSÃO

Os participantes da pesquisa se distribuíram de modo equilibrado entre os grupos e não houve diferença relevante na idade de início da doença entre os grupos de portadores de esquizofrenia, que seria um fator de influência no processo patológico e, potencialmente, no processo inflamatório subjacente em estudo.

A avaliação dos sintomas nos grupos, observada no Gráfico 1, mostra que somente o grupo UTRS, como esperado, apresenta sintomatologia intensa, principalmente na dimensão da BPRS, que inclui delírios, alucinações e desorganização do pensamento, na de distúrbios do pensamento, e nos sintomas psicóticos propriamente ditos, o que demonstra que a classificação dos portadores de esquizofrenia do estudo está de acordo com a proposta vigente sobre categorização da resposta ao tratamento medicamentoso, do grupo de trabalho TRIPP (Howes *et al.*, 2017), o que permite entender que as diferenças encontradas ao longo do estudo se devem às condições de agrupamento, ou seja, ao padrão de resposta.

O principal achado entre os mediadores inflamatórios é o aumento da expressão de TLR4 nos grupos resistentes ao tratamento padrão, apontando possível participação do mecanismo a ela associado, como uma hiperativação da via, nos casos de resistência ao tratamento padrão com antipsicóticos, mas não apresentando diferença entre o grupo que respondeu à Clozapina em relação aos resistentes a essa medicação. O aumento da expressão periférica de TLR4 foi demonstrado anteriormente em alguns estudos revisados por Patlola e colaboradores, sendo 4 estudos em monócitos de pacientes comparados a controles saudáveis, enquanto os estudos *post-mortem* em tecido cerebral apresentaram resultados não concordantes no córtex pré-frontal, com 2 estudos demonstrando redução, 1 evidenciando aumento da expressão em córtex pré-frontal e 1 estudo com aumento da expressão em cerebelo de pacientes com esquizofrenia, que pode ser explicado por diferença topográfica da atividade. Os estudos com monócitos, inclusive, apresentaram correlação entre o aumento de expressão do TLR4 e dificuldades cognitivas (Patlola; Donohoe; Mckernan, 2023). Porém, no entendimento deste autor, essa é a primeira vez que a expressão de TLR4 está apontada como tendo possível associação com a resistência ao tratamento.

Em experimento que mimetiza o microambiente de tecido neuronal (neurônios, células gliais e vasculares), com a diferença de modelos anteriores pela presença de micróglia, a resposta inflamatória secundária à ativação de TLR4 em micróglia murina por LPS envolve o aumento da produção de óxido nítrico, IL6 e TNF, pela via do NFκB, resultando em lesão tecidual e injúria neuronal, que por sua vez foi bloqueada na presença de um antagonista de

TLR4. Anteriormente já havia sido evidenciado que a transferência do sobrenadante de micróglia ativada por LPS causava aumento da apoptose em cultura de neurônios, mas o experimento mais recente aqui citado alcançou maior compreensão dos processos envolvidos (Zheng *et al.*, 2021). Na amostra deste estudo, o aumento da expressão de TLR4 em indivíduos resistentes aos antipsicóticos comuns, os grupos TRS e UTRS, foi acompanhado também pelos aumentos de IL6 (Gráfico 3) e dos índices de Nitrito (Gráfico 4), em semelhança com o experimento citado. Neste estudo os níveis de TNF não foram mensurados, configurando uma limitação marcante na análise da alteração dessa via.

Já foi demonstrado que a Clozapina inibe a ativação induzida por LPS da via do TLR4/NF $\kappa$ B, mediante a redução da ativação de Ca<sup>2+</sup>/Calmodulina, sugerindo uma ação anti-inflamatória nessa via (Jeon *et al.*, 2018). Posteriormente também foi apresentado que parte da ação anti-inflamatória da Clozapina se dá por inibição da migração de células imunes, após reduzir a produção de quimiocinas pela micróglia, tendo como alvo a fosforilação de NF $\kappa$ B. A clozapina altera os níveis de Ca<sup>2+</sup> dentro das células imunes e reduz a fosforilação da proteína sinalizadora proteína quinase B (AKT) (Al Abadey *et al.*, 2022).

Embora tal conhecimento tenha surgido das pesquisas primariamente interessadas no tratamento da esclerose múltipla, em cujo modelo animal a Clozapina foi capaz de atenuar a intensidade das alterações de encefalomielite induzida, é também plausível que tais mecanismos estejam diretamente envolvidos na sua eficácia clínica para o tratamento da esquizofrenia, bem como na observação clínica, que até há pouco tempo era apenas uma impressão de especialistas pobremente embasada, mas agora conta com evidências epidemiológicas crescentes de aumento do risco de infecções clinicamente relevantes, por redução de resposta imunológica a agente infeccioso (Chrétien *et al.*, 2023).

O estresse oxidativo decorrente dessa alteração imunoinflamatória está evidenciado na esquizofrenia, e também é consequência da ativação de micróglia pela via do NF $\kappa$ B, e paralelamente ativo ao estresse nitrosativo pelo aumento da ação do Óxido Nítrico Sintase (NOS, do inglês *Nitric Oxide Synthase*). As células do SNC são muito suscetíveis ao estresse oxidativo por apresentarem altas taxas metabólicas e níveis reduzidos de antioxidantes, com repercussão sobre o crescimento neural, a regeneração sináptica e a plasticidade, a transdução de sinal e a produção de neurotransmissores, além de induzirem apoptose neuronal (De Brum; Bochi, 2024). Alguns estudos apresentaram associação entre o estresse oxidativo e a psicopatologia, como o de Guidara e colaboradores quanto a sintomas positivos em pacientes não medicados, e o de Maes e colaboradores quanto a síndromes deficitárias da esquizofrenia, enquanto Juchnowicz e colaboradores investigaram o uso de ROS como biomarcadores da

presença da doença e da diferença entre pacientes em primeiro episódio e pacientes crônicos (Guidara *et al.*, 2020; Juchnowicz *et al.*, 2021; Maes *et al.*, 2020).

É curiosa a observação nos resultados da redução do LPS nos grupos TRS e UTRS em relação ao grupo respondedor, diante dos argumentos comuns da participação da endotoxina bacteriana na ativação imune e do achado de anticorpos contra bactérias comensais gram-negativas em sangue de portadores de esquizofrenia, inclusive com correlação entre estas últimas e sintomas negativos e positivos, em diferentes estudos, em sinal de aumento da permeabilidade intestinal nessa condição (Tsamakis *et al.*, 2022; Wasiak; Gawlik-Kotelnicka, 2023).

A correlação positiva entre marcadores de translocação bacteriana, como o LPS, e de inflamação sistêmica, como IL6, IL1 $\beta$ , TNF e proteína C reativa, com comportamento agressivo em pacientes com esquizofrenia foi demonstrada por Wang e colaboradores, assim como Deng e colaboradores demonstraram aumento de citocinas séricas ligadas a alterações de microbiota e outros sinais de translocação bacteriana, que não a dosagem de LPS, como diferença entre o grupo de pacientes com esquizofrenia agressivos e o grupo dos não agressivos (Deng *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2021).

Na translação desses achados, Zhu *et al.* (2020) realizaram um experimento em camundongos livres de patógenos, colonizando esses animais com microbiota intestinal fecal de pacientes com esquizofrenia ou de indivíduos saudáveis, observando diferenças significativas na composição intestinal dos camundongos entre os dois grupos. O microbioma proveniente das fezes de pacientes com esquizofrenia perturbou a via do metabolismo do triptofano nos sistemas nervosos periférico e central dos camundongos, comparado ao outro grupo. Mais especificamente, nos camundongos "esquizofrênicos", houve um aumento acentuado na via Kyn-Kyna do catabolismo do triptofano, enquanto a via da serotonina desse catabolismo foi reduzida. Um estudo adicional realizado pelo mesmo grupo de pesquisa indicou que as alterações no microbioma podem estar ligadas ao início e à fisiopatologia da esquizofrenia, influenciando as vias metabólicas no eixo microbiota-intestino-cérebro. Especificamente, os camundongos que receberam o microbioma intestinal de pacientes com esquizofrenia apresentaram mudanças no metabolismo de aminoácidos e lipídios, juntamente com perturbações no ciclo glutamato-glutamina-GABA e uma redução do glutamato cerebral (Tsamakis *et al.*, 2022; Zheng *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2020).

Um achado que integra esses conhecimentos foi o de Li e colaboradores, que demonstraram as mudanças nos marcadores de estresse oxidativo e déficits cognitivos

relacionadas às diferenças de microbiota de pacientes com esquizofrenia comparadas com a de indivíduos saudáveis (Li *et al.*, 2024).

Modelos animais demonstraram que a exposição precoce ao LPS ou a exposição intrauterina à partícula viral poly (I:C) desenvolve alterações comportamentais em interação social, sensoriais e de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo e nitrosativo úteis no estudo da fisiopatologia da esquizofrenia, com ativação de micróglia e da via do NFκB (Cristino *et al.*, 2022; Da Costa *et al.*, 2021; Da Silva *et al.*, 2023; Da Silveira *et al.*, 2017; Gillespie *et al.*, 2024; Monte *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2013; Vasconcelos *et al.*, 2021). São ambas formas de *primer* imunológico, no entanto o TLR4 só está envolvido na primeira, sendo outra limitação deste estudo a não mensuração de elementos envolvidos na resposta inflamatória de outras famílias TLR, sobretudo nos casos de resposta a infecção viral, como o TLR3 (Gillespie *et al.*, 2024).

A redução do LPS nos grupos TRS e UTRS em relação aos respondedores dessa amostra é contraintuitiva, inicialmente, pois é apontado que a ativação da resposta imune no SNC pela translocação de elementos estruturais da microbiota intestinal, como o LPS, exerce o papel de *primer* da reação inflamatória sistêmica e local, mas não necessariamente é um elemento de presença correlacionada à sintomatologia da doença quando sua reação inflamatória sistêmica já está estabelecida. Possivelmente o anticorpo anti-LPS seria mais adequado como marcador estável, como utilizado por Delaney e colaboradores (Delaney *et al.*, 2019).

Ademais, entre as possibilidades que podem explicar a redução do LPS nesses grupos está a alteração na composição da microbiota intestinal pela Clozapina, diretamente por suas características farmacológicas ou indiretamente por alteração do ambiente intestinal, inclusive por alteração do trânsito, que é um efeito comum. Alterações da microbiota com consequentes alterações metabólicas após o uso de Clozapina foram demonstradas em portadores de esquizofrenia (O'Donnell *et al.*, 2022); mecanismos adaptativos de redução do estado inflamatório podem atuar reduzindo o nível e/ou a atividade do LPS, como foi demonstrado no soro de pacientes em sepse, em que altos níveis da LBP produziram esse efeito (Zweigner *et al.*, 2001); alterações dos níveis séricos de lipídios são determinantes na variação da atividade do LPS, o que foi inicialmente demonstrado em pacientes diabéticos, mas também pode ocorrer por alterações dietéticas, por exemplo (Ahola *et al.*, 2017; Lassenius *et al.*, 2011); a translocação do LPS sérico para o cérebro, através da barreira hematoencefálica, configura-se como possibilidade interessante, posto que já foi demonstrada na literatura a ação do próprio LPS de danificar a barreira hematoencefálica por reduzir a quantidade de proteínas ZO-1 e



claudina-5 nas junções endoteliais estreitas e por reduzir, também, a presença da proteína ocludina após a ativação da via do NF $\kappa$ B, o que, segundo Peng e colaboradores, é relevante também na gênese da encefalopatia ligada a sepse (Peng *et al.*, 2021). Lizano e colaboradores diferenciaram células-tronco de portadores de esquizofrenia em células cerebrais de endotélio microvascular e encontraram redução de claudina-5 e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, enquanto Cheng e colaboradores observaram, por exame de ressonância magnética com contraste, que o aumento da permeabilidade da membrana hematoencefálica na região do tálamo está associado à intensidade dos sintomas, e Usta e colaboradores demonstraram redução da claudina-5 sérica em portadores de esquizofrenia em relação a controles saudáveis (Cheng *et al.*, 2022; Lizano *et al.*, 2023; Usta *et al.*, 2021).

Nesse sentido, interessa que a expressão de S100B, marcador de lesão da barreira hematoencefálica, esteja aumentada nos grupos TRS e UTRS da amostra, exatamente os que têm redução de LPS quando comparados aos respondedores.

A S100B, por sua vez, está aumentada no sangue e no líquido de pacientes com esquizofrenia juntamente com outras alarminas, moléculas derivadas de dano tecidual apontadas como mediadores capazes de desencadear processos inflamatórios pela ativação dos PRR. Ela sinaliza lesão tecidual e ativação de astrócitos e posterior ativação de micróglia, e parece ter relevância em diferentes doenças neurodegenerativas (Kozłowska *et al.*, 2021; Langeh; Singh, 2021). O achado de diferença racial na mensuração de S100B entre portadores de esquizofrenia, aumentada entre afro-americanos em relação aos caucasianos, desperta atenção para prováveis diferenças de perfis inflamatórios influenciados pela raça, ainda que no mesmo agrupamento diagnóstico, o que é relevante diante da observação de que a presente amostra é de uma região brasileira de grande miscigenação e pode influenciar nas medidas encontradas, não só para S100B (Gannon *et al.*, 2020).

O aumento das dosagens de Nitrito nos grupos TRS e UTRS acompanhou o aumento de IL6 e S100B, resultado esperado no entendimento da participação do estresse nitrosativo na psicose, o que foi relacionado anteriormente em pacientes em primeiro episódio psicótico, quando os níveis de Nitrito estiveram associados à intensidade de sintomas (Śmierciak *et al.*, 2021).

Em complemento, o aumento específico do GSH em sua forma reduzida no grupo UTRS possivelmente aponta para uma tentativa compensatória de atividade antioxidante no grupo de ultrarresistentes como uma tentativa de controle dos processos de dano celular. Carletti e colaboradores revisaram a relação da GSH na esquizofrenia, apontando achados discordantes que desafiam o entendimento. Afora diferenças metodológicas no processamento de amostra,

que podem alterar os resultados, os diferentes estágios da doença, e/ou os diferentes agrupamentos sintomáticos, também podem ser responsáveis pela variabilidade de resultados. Há evidência de diminuição de sua forma reduzida e aumento da sua forma oxidada na fase anterior ao primeiro episódio psicótico em indivíduos em alto risco. Foi demonstrada a redução dos níveis de GSH após o uso de antipsicóticos típicos, assim como uma correlação inversa entre GSH e a intensidade de sintomas, mas esses dados estão relacionados aos estágios iniciais do tratamento. Mesmo a relação entre os níveis dessa enzima e a sintomatologia positiva ou negativa apresenta resultados contraditórios na literatura (Carletti *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2023). Em estudo de espectroscopia por ressonância magnética, Wang e colaboradores mostraram também redução de GSH no cíngulo anterior e no tálamo, mas não em outras regiões cerebrais em pacientes em primeiro episódio cerebral comparados com indivíduos saudáveis, embora na revisão de Carletti e colaboradores citada apareçam como resistentes x não resistentes (Wang *et al.*, 2019). Assim, no conhecimento deste autor, não há estudo que especifique o estado de GSH entre UTRS e os demais grupos. De forma muito relevante a essa discussão, Palaniyappan e colaboradores, após revisarem estudos de ressonância magnética, propuseram a existência de subtipos diferentes de estados oxidativos mensuráveis pela GSH entre portadores de esquizofrenia, com repercussão clínica e provável resposta diferente a intervenções nessa via (Palaniyappan *et al.*, 2021). Reiterando, então é plausível que o aumento de GSH visto neste estudo represente uma tentativa compensatória no grupo UTRS após estabilização e prolongamento temporal da alteração na via inflamatória/oxidativa.

Quando realizada a Análise do Componente Principal tendo os mediadores inflamatórios como variáveis, o primeiro componente, que responde por 23,7% da variância é formado, em ordem de magnitude, principalmente por  $IFN\gamma$ , IL4, IL33, IL1 $\beta$ , MMP3 e IL23, mas representa grandeza comum a todos os mediadores, o que parece ser uma medida geral de inflamação, ao se observar o eixo X do Gráfico 7, no qual todos os mediadores inflamatórios têm projeção positiva, o que também é encontrado na Tabela 6. Interessante observar que na componente 1 há separação entre os grupos controle e respondedores e os grupos TRS e UTRS, apontando uma possível tendência de diferentes intensidades de inflamação entre esses agrupamentos.

Já no segundo componente, que responde por 21,7% da variância total e é composto destacadamente por TLR4, IL17,  $IFN\beta$  e IL6, componentes de uma via comum inflamatória, ocorre a ativação de TLR4 tanto na via dependente como na independente de MyD-88, com relevante sobreposição vetorial entre os dois primeiros mediadores citados. Na projeção do eixo Y do Gráfico 7, que representa essa componente, há distanciamento importante entre os grupos,

estando o grupo UTRS destacado em relação aos demais com projeção positiva em ambos os componentes e diferença em relação ao grupo TRS nesse segundo componente, o que representa uma possível assinatura sobre a resistência à Clozapina.

A necessidade de desenvolvimento de novas intervenções na esquizofrenia passa necessariamente pelo entendimento da alteração, ou melhor, dos diferentes padrões de alteração envolvidos (Messina *et al.*, 2023). Novas propostas que levam em conta biomarcadores de natureza inflamatória e de estresse oxidativo surgem como tentativa de encontrar subgrupos e peculiaridades úteis na melhor personalização das estratégias de tratamento e intervenção precoce, essenciais para melhores desfechos (Maes, 2024). Nesse escopo, este trabalho se coloca como parte desse esforço e fonte de uma parte do conhecimento a ser construído que permita a obtenção desse poder discriminatório.

O trabalho de Leboyer e colaboradores, com 195 portadores de esquizofrenia estabilizados, apresentou resultados muito relevantes na busca dessa bioassinatura. Foi apontado que a via de resposta dos linfócitos *T helper* 17 (Th17), que abrange IL12/IL23p40, IL17A, IL6, IL10 e IFN $\gamma$ , deve estar envolvida no mecanismo de resposta e resistência aos antipsicóticos e à Clozapina, dado seus aumentos em TRS e UTRS em relação aos pacientes respondedores. Hipotetiza que haja uma reação proporcional inflamatória e crescente entre respondedores, TRS e UTRS; que o aumento da IL10, relacionado a efeitos anti-inflamatórios, indica uma tentativa de atividade compensatória; e aponta para a via IL23/IL17 como provável alvo de intervenção (Leboyer *et al.*, 2021). Esse relevante artigo foi responsável, em grande parte, pela realização do presente painel de marcadores inflamatórios. Interessante que nele não houve comparação com grupo controle de indivíduos saudáveis, como neste estudo.

Os dados do Gráfico 8 apontam que TRS e UTRS se diferenciam dos controles saudáveis e dos pacientes respondedores na primeira componente principal da análise, que em rigor representa uma resposta inflamatória geral, na qual todos os mediadores apresentam covariância no mesmo sentido do eixo X, o que se alinha com os achados de Leboyer e colaboradores, e, complementarmente, o grupo UTRS se destaca na segunda componente principal representada no eixo y, como já citado, apontando a importância de TLR4, IL17, IFN $\beta$  e IL6. Aqui também há uma sobreposição possível de achados, posto que a ativação de TLR4 é necessária para a atuação central da IL17 em doenças inflamatórias crônicas, inclusive autoimunes, deficitária em camundongos com deficiência de TLR4 e aumentada em tecidos com atividade inflamatória induzida por IL17 (Tang *et al.*, 2010).

Embora a IL23 não tenha apresentado diferença entre os grupos neste estudo, o que talvez seja consequência da não mensuração da IL12, sua equivalente estrutural envolvida na

iniciação da resposta Th1 dos linfócitos T CD4+, enquanto a IL23 induz a diferenciação em células T helper 17, envolvidas em doenças autoimunes, elementos da via Th17 apontados na literatura como envolvidos nos mecanismos de resistência da esquizofrenia compartilham parte da resposta inflamatória com os marcadores encontrados neste trabalho, da ativação de TLR4.

Utilizando o conceito de esquizofrenia deficitária, com relação a prejuízos cognitivos maiores, Al-Hakeim e colaboradores mostraram que a resposta Th17 (caracterizada por IL17, IL21, IL22, e TNF- $\alpha$ ), induzida e mantida por IL6 e IL23, encontra-se maior no grupo de pacientes com maior déficit cognitivo, e que 70% da variância do fenômeno pode ser explicada pelos índices desses mediadores, inversamente proporcional à dosagem de IL10 (Al-Hakeim *et al.*, 2022). O mesmo grupo mostrou correlação entre a qualidade de vida de indivíduos com esquizofrenia e os valores dos mediadores do eixo IL6+IL23+Th17, mediada pela intensidade da perda cognitiva (Al-Hakeim *et al.*, 2022). Esses achados corroboram a importância da resposta inflamatória sistêmica que envolve a via do TLR4 e do Th17 encontrada na esquizofrenia.

Diante desses resultados, o uso de anticorpos monoclonais para o tratamento de esquizofrenia aparece como um caminho potencial e encontra embasamento na literatura e neste trabalho. Estão em andamento ensaios com rituximab e ocrelizumabe, anticorpos anti-CD20, expressos na superfície de linfócitos B que foram detectados no hipocampo de pessoas com esquizofrenia, uma via mais distante do que a estudada aqui, e, se tiver bons resultados de eficácia, mais provavelmente será no subgrupo em que autoanticorpos sejam detectáveis (Hansen; Malchow, 2023).

Tocilizumab, um anticorpo anti-IL6, foi testado em pacientes com esquizofrenia. Girgis e colaboradores não encontraram diferença em relação ao placebo após 3 infusões mensais de 8mg/kg em estudo com 59 voluntários, e questionam a penetrabilidade do fármaco no SNC (Girgis *et al.*, 2018). Em um pequeno ensaio aberto, com 9 indivíduos, o tocilizumab produziu melhora na cognição de pessoas com esquizofrenia; o mesmo grupo desenvolve um ensaio controlado (Hansen; Malchow, 2023; Miller *et al.*, 2016). Foley e colaboradores publicaram o protocolo de ensaio randomizado e controlado por placebo a ser desenvolvido com 60 voluntários, estudo também em andamento com tocilizumab, que deverá ajudar a entender os dados controversos iniciais, em que os desfechos diferentes podem explicar em parte os achados diferentes (Foley *et al.*, 2023). Outro anticorpo anti-IL6, o siltuximab, está em estudo em uma amostra de indivíduos diagnosticados com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo que apresentem índices de proteína C reativa (PCR) maiores que 0,5mg/ml (Hansen; Malchow, 2023).

O adalimumab, anticorpo de origem humana contra TNF- $\alpha$ , demonstrou melhora da sintomatologia geral e de sintomas negativos, mas não de sintomatologia positiva, quando comparado ao placebo no uso combinado com Risperidona em estudo com 20 indivíduos em cada grupo. Curiosamente não houve alteração de PCR, IL1 $\beta$ , IL6, IL8 ou TNF- $\alpha$  após o tratamento (Motamed *et al.*, 2022).

Embora ainda em estado inicial, as intervenções imunológicas começam a aparecer na literatura sobre esquizofrenia, o que também tem sido evidenciado no transtorno afetivo bipolar (Wu; Zhou, 2024). Nos dois quadros, não é estranho haver divergências nesses primeiros achados, o que se deve tanto aos alvos da terapia imunológica testada quanto aos perfis imunológicos específicos de cada indivíduo dentro do grande grupo nosológico, no qual os fenômenos psicopatológicos que os unem não são necessariamente produtos dos mesmos mecanismos neurobiológicos. Interessante, diante dos achados da literatura já citados, que no caso da esquizofrenia nenhum dos ensaios tenha sido ou esteja sendo feito com IL17 como alvo. Daí a importância da estratificação e discriminação de cada caso, rumo à medicina personalizada, cuja importância é mais reconhecida do que encontrada, ainda, no cotidiano.

Quanto a este estudo, além das limitações já mencionadas, uma importante dificuldade para responder totalmente à questão investigada é a ausência de dados longitudinais, sobretudo anteriores ao uso da medicação, já que pode ser levantado como dúvida se as alterações apontadas estão associadas a estados momentâneos da doença, como resposta ao tratamento, ou já estariam presentes como traços próprios de bioassinatura daquele subtipo de adoecimento, ou, ainda, se podem ser decorrentes de atuação dos próprios fármacos na resposta inflamatória.

Outro cenário de grande valia para estudos semelhantes complementares é o de primeiro episódio psicótico, no qual as alterações iniciais já encontradas podem ser preditivas ou mesmo discriminativas desses padrões de resposta, permitindo o aprimoramento das indicações clínicas dos fármacos já existentes, além do desenvolvimento de outras intervenções imunológicas. A realização de estudos longitudinais sobre tais padrões é muito importante para dirimir dúvidas que o presente estudo não é adequado a fazer, como acerca da aplicabilidade discriminatória das bioassinaturas no tratamento da esquizofrenia.



## 6 CONCLUSÃO

Neste trabalho, a via de ativação do TLR4 com envolvimento de IL17, IL6 e IFN $\beta$  parece estar associada ao mecanismo de resistência à Clozapina, alvo potencial de intervenção, sendo necessário o desenvolvimento de pesquisas com esse objetivo, sobretudo as que permitam avaliar o comportamento desses elementos de forma longitudinal.

É provável que haja diferentes mecanismos envolvidos em grupos étnicos diferentes, tornando mais importante que estudos com essa visão sejam realizados tanto em grande escala, em projetos multicêntricos, quanto em recortes regionais como este.

Os mecanismos imunoinflamatórios são uma base fisiopatológica relevante para a identificação de bioassinaturas na esquizofrenia que permitam ao mesmo tempo direcionar precocemente o tratamento e desenvolver novas intervenções terapêuticas. Esse avanço é necessário ante as limitações que os tratamentos com base no bloqueio e modulação dopaminérgicos encontraram nas últimas décadas.

O potencial controle da progressão da doença por vias imunológicas quase certamente não se dará de forma uniforme entre os indivíduos afetados, diante da variedade de caminhos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da esquizofrenia. Por isso, a própria forma de pensar e de pesquisar sobre tais intervenções possíveis deve receber um olhar diferente e cuidadoso, pois o eventual sucesso ao se comparar médias de grupos de intervenção não significará a aplicabilidade em todos os portadores de esquizofrenia, assim como uma hipotética não diferença entre médias de grupos de intervenção versus de placebo possivelmente estará encobrindo o potencial benefício para um subgrupo envolvido.

## 7 PERSPECTIVAS

Entre os próximos avanços do conhecimento e dos estudos concernentes a este trabalho, estão:

- A realização de estudo longitudinal com pacientes em primeiro episódio psicótico no qual seja possível, depois da estabilização do quadro e da categorização de respondedor, TRS e UTRS, investigar o valor discriminatório e preditivo dos mediadores inflamatórios no início do quadro, especialmente os associados à resposta Th17 e à via do TLR4.
- A realização de ensaio clínico com intervenção imunomoduladora na resposta Th17, por exemplo, com uso de anticorpo monoclonal anti-IL17. Tal iniciativa encontra dificuldade no financiamento, mas apresenta, diante dos resultados, uma via promissora e mais interessante do que as tentativas de uso de imunobiológico na esquizofrenia já realizadas até o momento.
- O desenvolvimento de um índice de gravidade dos pacientes acompanhados, que inclua não só a mensuração sintomática, mas também o número de hospitalizações e o perfil de resposta medicamentosa, por exemplo, que permitirá uma melhor classificação para estudos e percepção do tipo de intervenção necessária para cada perfil.



## REFERÊNCIAS

- AHOLA, A. J.; LASSENIUS, M. I.; FORSBLOM, C.; HARJUTSALO, V.; LEHTO, M.; GROOP, P. Dietary patterns reflecting healthy food choices are associated with lower serum LPS activity. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 6511, July 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-06885-7#citeas>. Acesso em: 12 set. 2024.
- AL ABADEY, A.; CONNOR, B.; LA FLAMME, A. C.; ROBICHON, K. Clozapine reduces chemokine-mediated migration of lymphocytes by targeting NF- $\kappa$ B and AKT phosphorylation. **Cellular Signalling**, [s. l.], v. 99, p. 110449, Nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36031090/>. Acesso em: 15 set. 2024.
- AL-HAKEIM, H. K.; AL-MUSAWI, A. F.; AL-MULLA, A.; AL-DUJAILI, A. H.; DEBNATH, M.; MAES, M. The interleukin-6/interleukin-23/T helper 17-axis as a driver of neuro-immune toxicity in the major neurocognitive psychosis or deficit schizophrenia: a precision nomothetic psychiatry analysis. **PloS One**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. e0275839, Oct. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36256663/>. Acesso em: 15 set. 2024.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014.
- AMERIO, A.; MAGNANI, L.; ARDUINO, G.; FESCE, F.; FILIPPIS, R. de; PARISE, A.; COSTANZA, A.; NGUYEN, K. D.; SAVERINO, D.; DE BERARDIS, D.; AGUGLIA, A.; ESCELSIO, A.; SERAFINI, G.; DE FAZIO, P.; AMORE, M. Immunomodulatory effects of clozapine: more than just a side effect in schizophrenia. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 1233-1247, Nov. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38031778/>. Acesso em: 18 set. 2024.
- ANDREASEN, N. C.; OLSEN, S. Negative v positive schizophrenia: definition and validation. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 789-794, July 1982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7165478/>. Acesso em: 28 set. 2024.
- ANSARI, Z.; PAWAR, S.; SEETHARAMAN, R. Neuroinflammation and oxidative stress in schizophrenia: are these opportunities for repurposing? **Postgraduate Medicine**, [s. l.], v. 134, n. 2, p. 187-199, Mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34766870/>. Acesso em: 28 set. 2024.
- BIEDERMANN, F.; FLEISCHHACKER, W. W. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. **CNS spectrums**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 349-354, Aug. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418328/>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- BLEULER, E. **Dementia praecox: o el grupo de las esquizofrenias**. Buenos Aires: Editorial Polemos, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. [Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos]. Brasília, DF: CNS, 1996. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196\\_10\\_10\\_1996.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html). Acesso em: 14 jul. 2024.

CARLETTI, B.; BANAJ, N.; PIRAS, F.; BOSSÙ, P. Schizophrenia and Glutathione: a challenging story. **Journal of Personalized Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1526, Oct. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36256663/>. Acesso em: 15 set. 2024.

CARLSSON, A.; LINDQVIST, M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. **Acta Pharmacologica et Toxicologica**, Copenhagen, v. 20, p. 140-144, 1963. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14060771/>. Acesso em: 8 nov. 2024.

CARPENTER JR., W. T.; HEINRICHS, D. W.; WAGMAN, A. M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. **The American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 145, n. 5, p. 578-583, May 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3358462/>. Acesso em: 14 set. 2024.

CARTERI, R. B.; OSES, J. P.; CARDOSO, T. de A.; MOREIRA, F. P.; JANSEN, K.; SILVA, R. A. da. Um olhar mais atento à epidemiologia da esquizofrenia e de transtornos mentais comuns no Brasil. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 283-289, set. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/6NjRRrzdWpK6PjQv3kMKGTK/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 20 jun. 2024.

CHARLSON, F. J.; FERRARI, A. J.; SANTOMAURO, D. F.; DIMINIC, S.; STOCKINGS, E.; SCOTT, J. G.; MCGRATH, J. J.; WHITEFORD, H. A. 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, Oct. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762765/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

CHAVES, C.; DURSUN, S. M.; TUSCONI, M.; HALLAK, J. E. C. Neuroinflammation and schizophrenia – is there a link? **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 15, p. 1356975, Feb. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10881867/>. Acesso em: 28 out. 2024.

CHENG, Y.; WANG, T.; ZHANG, T.; YI, S.; ZHAO, S.; LI, N.; YANG, Y.; ZHANG, F.; XU, L.; SHAN, B.; XU, X.; XU, J. Increased blood-brain barrier permeability of the thalamus correlated with symptom severity and brain volume alterations in patients with schizophrenia. **Biological Psychiatry Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, [s. l.], v. 7, n. 10, p. 1025-1034, Oct. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35738480/>. Acesso em: 15 set. 2024.

CHILMAN, N.; LAPORTE, D.; DORRINGTON, S.; HATCH, S. L.; MORGAN, C.; OKOROJI, C.; STEWART, R.; DAS-MUNSHI, J. Understanding social and clinical associations with unemployment for people with schizophrenia and bipolar disorders: large-scale health records study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, [s. l.], v. 59, n. 10, p. 1709-1719, Oct. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38378812/>. Acesso em: 22 out. 2024.

CHRÉTIEN, B.; BRAZO, P.; SILVA, A. da; SASSIER, M.; DOLLADILLE, C.; LELONG-BOULOUARD, V.; ALEXANDRE, J.; FEDRIZZI, S. Infections associated with clozapine: a pharmacovigilance study using VigiBase®. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 14, p. 1260915, Oct. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36256663/>. Acesso em: 15 set. 2024.

ÇILEM KIZILPINAR, S.; AYDEMİR, M. Ç.; DOĞAN, Ö.; ATA-KKUS, F. B.; BARAN, Z. Social cognition and oxidative stress in schizophrenia patients and first-degree relatives of patients. **Psychiatry Danubina**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 523-534, Winter 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37992097/>. Acesso em: 20 out. 2024.

CIPRIAN-OLLIVIER, J.; CETKOVICH-BAKMAS, M. G. Altered consciousness states and endogenous psychoses: a common molecular pathway? **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 28, n. 2-3, p. 257-265, Dec. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9468359/>. Acesso em: 20 out. 2024.

CITROME, L.; ABI-DARGHAM, A.; BILDER, R. M.; DUFFY, R. A.; DUNLOP, B. W.; HARVEY, P. D.; PIZZAGALLI, D. A.; TAMMINGA, C. A.; MCINTYRE, R. S.; KANE, J. M. Making sense of the matrix: a qualitative assessment and commentary on Connecting Psychiatric Symptom Scale Items to the Research Domain Criteria (RDoC). **Innovations in Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 19, n. 1-3, p. 26-32, Jan./Mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35382070/>. Acesso em: 22 out. 2024.

CRILLY, J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. **History of Psychiatry**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 39-60, Mar. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17580753/>. Acesso em: 15 set. 2024.

CRISTINO, L. M. F.; CHAVES FILHO, A. J. M.; CUSTÓDIO, C. S.; VASCONCELOS, S. M. M.; SOUSA, F. C. F. de; SANDERS, L. L. O.; LUCENA, D. F. de; MACEDO, D. S. Animal model of neonatal immune challenge by lipopolysaccharide: a study of sex influence in behavioral and immune/neurotrophic alterations in juvenile mice. **Neuroimmunomodulation**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 391-401, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272296/>. Acesso em: 15 set. 2024.

CROW, T. J. Two syndromes in schizophrenia? **Trends in Neurosciences**, [s. l.], v. 5, p. 351-354, Jan. 1982. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0166223682902028>. Acesso em: 4 set. 2024.

CRUNFLI, F.; BRANDÃO-TELES, C.; ZUCCOLI, G. S.; CHAVES FILHO, A. J. M.; VIEIRA, G. M.; SILVA-AMARAL, D.; CRIPPA, J. A.; PEDRAZZI, J. F. C.; MACÊDO, D. S.; DEL-BEL, E.; GOMES, F. V. What can we learn from animal models to study schizophrenia? **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [s. l.], v. 1400, p. 15-33, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930223/>. Acesso em: 15 nov. 2024.

CRUZ, B. F.; DE CAMPOS-CARLI, S. M.; OLIVEIRA, A. M. de; BRITO, C. B. de; GARCIA, Z. M.; ARIFA, R. D. do N.; SOUZA, D. da G. de; TEIXEIRA, A. L.; SALGADO, J. V. Investigating potential associations between neurocognition/social cognition and oxidative stress in schizophrenia. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 298, p. 113832, Apr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652247/>. Acesso em: 22 out. 2024.

DA COSTA, A. E. M.; GOMES, N. S.; GADELHA FILHO, C. V. J.; LINHARES, M. G. O. e S.; COSTA, R. O. da; CHAVES FILHO, A. J. M.; CORDEIRO, R. C.; VASCONCELOS, G. S.; SILVA, F. E. R. da; ARAÚJO, T. da S.; VASCONCELOS, S. M. M.; LUCENA, D. F.; MACÊDO, D. S. Sex influences in the preventive effects of peripubertal supplementation with N-3 polyunsaturated fatty acids in mice exposed to the two-hit model of schizophrenia. **European Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 897, p. 173949, Apr. 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33607108/>. Acesso em: 18 nov. 2024.

DA SILVA, F. E. R.; CORDEIRO, R. C.; LIMA, C. N. de C.; CARDOZO, P. L.; VASCONCELOS, G. S.; MONTE, A. S.; SANDERS, L. L. O.; VASCONCELOS, S. M. M.; LUCENA, D. F. de; CRUZ, B. F.; NICOLATO, R.; SEEMAN, M. V.; RIBEIRO, F. M.; MACEDO, D. S. Sex and the estrous-cycle phase influence the expression of G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 (GPER) in schizophrenia: translational evidence for a new target. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 60, n. 7, p. 3650-3663, July 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36917419/>. Acesso em: 19 out. 2024.

DA SILVEIRA, V. T.; MEDEIROS, D. de C.; ROPKE, J.; GUIDINE, P. A.; REZENDE, G. H.; MORAES, M. F. D.; MENDES, E. M. A. M.; MACEDO, D.; MOREIRA, F. A.; OLIVEIRA, A. C. P. de. Effects of early or late prenatal immune activation in mice on behavioral and neuroanatomical abnormalities relevant to schizophrenia in the adulthood. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [s. l.], v. 58, p. 1-8, May 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122258/>. Acesso em: 16 set. 2024.

DE BRUM, G. F.; BOCHI, G. V. Are Advanced Oxidation Protein Products (AOPPs) levels altered in neuropsychiatric disorders? An integrative review. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 61, n. 11, p. 9043-9059, Nov. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38580854/>. Acesso em: 28 set. 2024.

DE LEON, J. Reflections on the complex history of the concept of Clozapine-Induced Inflammation during titration. **Psychiatria Danubina**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 411-421, Fall 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36256975/>. Acesso em: 18 set. 2024.

DELANEY, S.; FALLON, B.; ALAEDINI, A.; YOLKEN, R.; INDART, A.; FENG, T.; WANG, Y.; JAVITT, D. Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 206, p. 440-443, Apr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414721/>. Acesso em: 18 nov. 2024.

DELAY, J.; DENIKER, P.; HARL, J. M. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). **Annales Medico-Psychologiques**, Paris, v. 110, n. 21, p. 112-117, June 1952. Disponível em: <https://scispace.com/papers/therapeutic-use-in-psychiatry-of-phenothiazine-of-central-1eq3768jjc>. Acesso em: 4 set. 2024.

DENG, H.; HE, L.; WANG, C.; ZHANG, T.; GUO, H.; ZHANG, H.; SONG, Y.; CHEN, B. Altered gut microbiota and its metabolites correlate with plasma cytokines in schizophrenia inpatients with aggression. **BMC psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 629, Sep. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36167540/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

DENG, L.; WEI, W.; QIAO, C.; YIN, Y.; LI, X.; YU, H.; JIAN, L.; MA, X.; ZHAO, L.; WANG, Q.; DENG, W.; GUO, W.; LI, T. Dynamic aberrances of substantia nigra-relevant coactivation patterns in first-episode treatment-naïve patients with schizophrenia. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 54, n. 10, p. 2527-2537, July 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38523252/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

DRAPER, H. H.; SQUIRES, E. J.; MAHMOODI, H.; WU, J.; AGARWAL, S.; HADLEY, M. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. **Free Radical Biology & Medicine**, [s. l.], v. 15, n.

4, p. 353-363, Oct. 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8225017/>. Acesso em: 19 out. 2024.

FADEN, J.; CITROME, L. Resistance is not futile: treatment-refractory schizophrenia - overview, evaluation and treatment. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 11-24, Jan. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30407873/>. Acesso em: 10 set. 2024.

FOLEY, É. M.; GRIFFITHS, S. L.; MURRAY, A.; ROGERS, J.; CORSI-ZUELLI, F.; HICKINBOTHAM, H.; WARWICK, E.; WILSON, M.; KASER, M.; MURRAY, G. K.; DEAKIN, B.; JADON, D.; SUCKLING, J.; BARNES, N. M.; UPTHEGROVE, R.; KHANDAKER, G. M.; COLLABORATION, P. Protocol for the Psychosis Immune Mechanism Stratified Medicine (PIMS) trial: a randomised double-blind placebo-controlled trial of single-dose tocilizumab in patients with psychosis. **BMJ Open**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. e067944, Mar. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963796/>. Acesso em: 15 set. 2024.

FOUNTOULAKIS, K. N.; DRAGIOTI, E.; THEOFILIDIS, A. T.; WIKILUND, T.; ATMATZIDIS, X.; NIMATOUDIS, I.; THYS, E.; WAMPERS, M.; HRANOV, L.; HRISTOVA, T.; APTALIDIS, D.; MILEV, R.; IFTENE, F.; SPANIEL, F.; KNYTL, P.; FURSTOVA, P.; FROM, T.; KARLSSON, H.; WALTA, M.; SALOKANGAS, R. K. R.; AZORIN, J-M.; BOUNIARD, J.; MONTANT, J.; JUCKEL, G.; HAUSSLEITER, I. S.; DOUZENIS, A.; MICHOPoulos, I.; FERENTINOS, P.; SMYRNIS, N.; MANTONAKIS, L.; NEMES, Z.; GONDA, X.; VAJDA, D.; JUHASZ, A.; SHRIVASTAVA, A.; WADDINGTON, J.; POMPILI, M.; COMPARELLI, A.; CORIGLIANO, V.; RANCANS, E.; NAVICKAS, A.; HILBIG, J.; BUKELSKIS, L.; STEVOVIC, L. I.; VODOPIC, S.; ESAN, O.; OLADELE, O.; OSUNBOTE, C.; RYBAKOWSKI, J. K.; WOJCIAK, P.; DOMOWICZ, K.; FIGUEIRA, M. L.; LINHARES, L.; CRAWFORD, J.; PANFIL, A-L.; SMIRNOVA, D.; IZMAILOVA, O.; LECIC-TOSEVSKI, D.; TEMMINGH, H.; HOWELLS, F.; BOBES, J.; GARCIA-PORTILLA, M. P.; GARCÍA-ALVAREZ, L.; ERZIN, G.; KARADAĞ, H.; SOUSA, A. de; BENDRE, A.; HOSCHL, C.; BREDICEAN, C.; PAPAVA, I.; VUKOVIC, O.; PEJUSKOVIC, B.; RUSSELL, V.; ATHANASIADIS, L.; KONSTA, A.; STEIN, D.; BERK, M.; DEAN, O.; TANDON, R.; KASPER, S.; HERT, M. de. Staging of schizophrenia with the use of PANSS: an international multi-center study. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 681-697, Nov. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563956/>. Acesso em: 4 out. 2024.

FUNDAÇÃO DE APOIO À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO. **Projeto Pumas**. São Paulo, 13 abr. 2023. Disponível em: <https://fapunifesp.edu.br/projeto-pumas>. Acesso em: 15 set. 2024.

GAMMON, D.; CHENG, C.; VOLKOVINSKAIA, A.; BAKER, G. B.; DURSUN, S. M. Clozapine: why is it so uniquely effective in the treatment of a range of neuropsychiatric disorders? **Biomolecules**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 1030, July. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356654/>. Acesso em: 25 set. 2024.

GANNON, J. M.; KELLY, D. L.; BESCH, A.; THAKUR, T.; KHURANA, N.; SHURIN, M. R.; SHURIN, G. V.; BRAR, J. S.; CIHAKOVA, D.; TALOR, M. V.; CHENGAPPA, K. N. R. Racial differences in S100b levels in persons with schizophrenia. **The Psychiatric Quarterly**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 137-145, Mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34356654/>.

[nih.gov/31786729/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31786729/). Acesso em: 22 nov. 2024.

GILLESPIE, B.; PANTHI, S.; SUNDRAM, S.; HILL, R. A. The impact of maternal immune activation on GABAergic interneuron development: a systematic review of rodent studies and their translational implications. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 156, p. 105488, Jan. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042358/>. Acesso em: 17 out. 2024.

GIRGIS, R. R.; CIARLEGLIO, A.; CHOO, T.; HAYNES, G.; BATHON, J. M.; CREMERS, S.; KANTROWITZ, J. T.; LIEBERMAN, J. A.; BROWN, A. S. A randomized, double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Tocilizumab, an Interleukin-6 Receptor Antibody, for residual symptoms in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 1317-1323, May 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29090685/>. Acesso em: 15 set. 2024.

GREEN, L. C.; TANNENBAUM, S. R.; GOLDMAN, P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. **Science**, New York, v. 212, n. 4490, p. 56-58, Apr. 1981. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6451927/>. Acesso em: 23 jul. 2024.

GUIDARA, W.; MESSEDI, M.; NAIFAR, M.; MAALEJ, M.; GRAYAA, S.; OMRI, S.; THABET, J. B.; MAALEJ, M.; CHARFI, N.; AYADI, F. Predictive value of oxidative stress biomarkers in drug-free patients with schizophrenia and schizo-affective disorder. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 293, p. 113467, Nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198042/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

GURUNG, J.; BERA, N. K.; LAMA, M.; SINGH, B. Association of TLR-4 896A/G, TLR-4 1196C/T, and TLR-9 C/T polymorphism with schizophrenia in Indian Bengalee patient. **Indian Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 579-587, Nov./Dec. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36714667/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HANSEN, N.; MALCHOW, B. Monoclonal antibody therapy in autoantibody-associated psychotic disorders and schizophrenia: narrative review of past and current clinical trials. **Psychiatria Danubina**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 8-15, Spring 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37060587/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

HIPPIUS, H. A historical perspective of clozapine. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 60, Suppl. 12, p. 22-23, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10372606/>. Acesso em: 23 set. 2024.

HOWES, O. D.; MCCUTCHEON, R.; AGID, O.; BARTOLOMEIS, A. de; VAN BEVEREN, N. J. M.; BIRNBAUM, M. L.; BLOOMFIELD, M. A. P.; BRESSAN, R. A.; BUCHANAN, R. W.; CARPENTER, W. T.; CASTLE, D. J.; CITROME, L.; DASKALAKIS, Z. J.; DAVIDSON, M.; DRAKE, R. J.; DURSUN, S.; EBDROP, B. H.; ELKIS, H.; FALKAI, P.; FLEISCHACKER, W. W.; GADELHA, A.; GAUGHRAN, F.; GLENTHØJ, B. Y.; GRAFF-GUERRERO, A.; HALLAK, J. E. C.; HONER, W. G.; KENNEDY, J.; KINON, B. J.; LAWRIE, S. M.; LEE, J.; LEWEKE, F. M.; MACCABE, J. H.; MCNABB, C. B.; MELTZER, H.; MOLLER, H.-J.; NAKAJIMA, S.; PANTELIS, C.; MARQUES, T. R.; REMINGTON, G.; ROSSELL, S. L.; RUSSELL, B. R.; SIU, C. O.; SUZUKI, T.; SOMMER, I. E.; TAYLOR, D.; THOMAS, N.; ÜÇÖK, A.; UMBRICH, D.; WALTERS, J. T. R.; KANE, J.; CORRELL, C. U. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and

Resistance in Psychosis (TRRIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. **The American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 174, n. 3, p. 216-229, Mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919182/>. Acesso em: 20 ago. 2024.

HSIEH, W.-L.; LI, I.-H.; LIU, W.-I. Effects of empowerment-based illness management on the medication adherence and recovery of persons with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Mental Health Nursing**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 1008-1024, Aug. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788653/>. Acesso em: 27 jun. 2024.

IBARRA, H. **La Esquizofrenia de Kraepelin al DSM-V**. Santiago de Chile: Editorial Mediterraneo, 2012.

JAUHAR, S.; JOHNSTONE, M.; MCKENNA, P. J. Schizophrenia. **Lancet**, [London, England], v. 399, n. 10323, p. 473-486, Jan. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35093231/>. Acesso em: 12 out. 2024.

JEON, S.; KIM, S. H.; SHIN, S. Y.; LEE, Y. H. Clozapine reduces Toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory responses through inhibition of calcium/calmodulin-dependent Akt activation in microglia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 81, p. 477-487, Feb. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431901/>. Acesso em: 28 set. 2024.

JUCHNOWICZ, D.; DZIKOWSKI, M.; ROG, J.; WASZKIEWICZ, N.; KARAKULA, K. H.; ZALEWSKA, A.; MACIEJCZYK, M.; KARAKULA-JUCHNOWICZ, H. Pro/Antioxidant State as a potential biomarker of schizophrenia. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 18, Sept. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575267/>. Acesso em: 17 jul. 2024.

KANE, J.; HONIGFELD, G.; SINGER, J.; MELTZER, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 45, n. 9, p. 789-796, Sept. 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3046553/>. Acesso em: 23 nov. 2024.

KIM, J.-H.; KIM, S.-Y.; LEE, J.; OH, K.-J.; KIM, Y.-B.; CHO, Z.-H. Evaluation of the factor structure of symptoms in patients with schizophrenia. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 197, n. 3, p. 285-289, May 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364933/>. Acesso em: 16 out. 2024.

KOSE, M.; PARIANTE, C. M.; DAZZAN, P.; MONDELLI, V. The role of peripheral inflammation in clinical outcome and brain imaging abnormalities in psychosis: a systematic review. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 12, p. 612471, Feb. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679475/>. Acesso em: 16 out. 2024.

KOZŁOWSKA, E.; BRZEZIŃSKA-BŁASZCZYK, E.; AGIER, J.; WYSOKIŃSKI, A.; ŻELECHOWSKA, P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 138, p. 380-387, June 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33957300/>. Acesso em: 15 set. 2024.

KRAEPELIN, E. **La demencia precoz**. Buenos Aires: Editorial Polemos, 2008.

KUNSELMAN, A. R. A brief overview of pilot studies and their sample size justification. **Fertility and Sterility**, [s. l.], v. 121, n. 6, p. 899-901, June 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38331310/>. Acesso em: 15 set. 2024.

LALLY, J.; MALOUDI, S.; KRIVVOY, A.; MURPHY, K. C. Simple schizophrenia: a forgotten diagnosis in psychiatry. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, [s. l.], v. 207, n. 9, p. 721-725, Sept. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8425132/>. Acesso em: 26 out. 2024.

LANGHE, U.; SINGH, S. Targeting S100B Protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 265-277, Feb. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8033985/>. Acesso em: 29 set. 2024.

LASSENIOUS, M. I.; PIETILÄINEN, K. H.; KAARTINEN, K.; PUSSINEN, P. J.; SYRJÄNEN, J.; FORSBLOM, C.; PÖRSTI, I.; RISSANEN, A.; KAPRIO, J.; MUSTONEN, J.; GROOP, P.-H.; LEHTO, M. Bacterial - activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 1809-1815, Aug. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636801/>. Acesso em: 15 set. 2024.

LEBOYER, M.; GODIN, O.; TERRO, E.; BOUKOUACI, W.; LU, C.-L.; ANDRE, M.; AOUIZERATE, B.; BERNA, F.; BARAU, C.; CAPDEVIELLE, D.; CLAUSSE-KOBAYASHI, J.; CHEREAU, I.; D'AMATO, T.; DUBERTRET, C.; DUBREUCQ, J.; FOND, G.; LAOUAMRI, H.; LEIGNIER, S.; LANCON, C.; LLORCA, P.-M.; MALLET, J.; LE CORVOISIER, P.; MISDRAHI, D.; PASSERIEUX, C.; REY, R.; PIGNON, B.; URBACH, M.; SZOKE, A.; SCHÜRHOFF, F.; TAMOUZA, R.; FACE-SZ (FONDAMENTAL ACADEMIC CENTERS OF EXPERTISE FOR SCHIZOPHRENIA) GROUPS. Immune signatures of treatment-resistant schizophrenia: a FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) study. **Schizophrenia Bulletin Open**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. sgab012, Apr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34901861/>. Acesso em: 23 nov. 2024.

LEUNG, J. G.; ZHANG, L.; MARKOTA, M.; ELLINGROD, V. L.; GERBERI, D. J.; BISHOP, J. R. A systematic review of clozapine-associated inflammation and related monitoring. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 43, n. 12, p. 1364-1396, Dec. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37842767/>. Acesso em: 20 set. 2024.

LI, H.; HUANG, Y.; LIANG, L.; LI, H.; LI, S.; FENG, Y.; FENG, S.; WU, K.; WU, F. The relationship between the gut microbiota and oxidative stress in the cognitive function of schizophrenia: a pilot study in China. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 267, p. 444-450, May 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38643725/>. Acesso em: 20 set. 2024.

LINDENMAYER, J. P.; GROCHOWSKI, S.; HYMAN, R. B. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 229-234, Feb. 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7766534/>. Acesso em: 24 set. 2024.



LIZANO, P.; PONG, S.; SANTARRIAGA, S.; BANNAL, D.; KARMACHARYA, R. Brain microvascular endothelial cells and blood-brain barrier dysfunction in psychotic disorders. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 28, n. 9, p. 3698-3708, Sept. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730841/>. Acesso em: 28 ago. 2024.

LONG, Y.; WANG, Y.; SHEN, Y.; HUANG, J.; LI, Y.; WU, R.; ZHAO, J. Minocycline and antipsychotics inhibit inflammatory responses in BV-2 microglia activated by LPS via regulating the MAPKs/JAK-STAT signaling pathway. **BMC psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 514, July 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37464316/>. Acesso em: 27 ago. 2024.

LU, Y.-C.; YEH, W.-C.; OHASHI, P. S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. **Cytokine**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 145–151, May 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18304834/>. Acesso em: 23 nov. 2024.

MACÊDO, D. S.; SANDERS, L. L. O.; CANDEIAS, R. das; MONTENEGRO, C. de F.; LUCENA, D. F. de; CHAVES FILHO, A. J. M.; SEEMAN, M. V.; MONTE, A. S. 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. sgaa062, Jan. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/schizbullopen/article/1/1/sgaa062/5974406>. Acesso em: 12 set. 2024.

MAES, M. The gold standard diagnosis of schizophrenia is counterproductive: Towards Quantitative Research and Diagnostic Algorithmic Rules (RADAR) and their Derived Qualitative Distinct Classes. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 24, n. 20, p. 1799-1815, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38644707/>. Acesso em: 15 set. 2024.

MAES, M.; SIRIVICHAYAKUL, S.; MATSUMOTO, A. K.; MICHELIN, A. P.; SEMEÃO, L. de O.; PEDRÃO, J. V. de L.; MOREIRA, E. G.; BARBOSA, D. S.; CARVALHO, A. F.; SOLMI, M.; KANCHANATAWAN, B. Lowered antioxidant defenses and increased oxidative toxicity are hallmarks of deficit schizophrenia: a nomothetic network psychiatry approach. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 57, n. 11, p. 4578-4597, Nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754898/>. Acesso em: 13 out. 2024.

MANI, V.; ALSHAMMERI, B. S. Aripiprazole attenuates cognitive impairments induced by lipopolysaccharide in rats through the regulation of neuronal inflammation, oxidative stress, and apoptosis. **Medicina**, Kaunas, Lithuania, v. 60, n. 1, p. 46, Dec. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38256307/>. Acesso em: 29 set. 2024.

MARTINS, P. L. B.; MOURA, I. A.; MENDES, G.; RIBEIRO, V. C. A. F.; ARNAUD, A.; GAMA, C. S.; MAES, M.; MACEDO, D. S.; PINTO, J. P. Immunoinflammatory and oxidative alterations in subjects with schizophrenia under clozapine: a meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 73, p. 82-95, Aug. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37148631/>. Acesso em: 15 set. 2024.

MASSUDA, R.; GAMA, C. S.; BELMONTE-DE-ABREU, P.; ELKIS, H.; LUCENA, D. F. de; BRESSAN, R.; NOTO, C.; GADELHA, A. Clozapine prescription trends in Brazil in the last decade. **Brazilian Journal of Psychiatry**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 635-638, Oct. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36327429/>. Acesso em: 15 set. 2024.

MCNEILL, R. V.; KEHRWALD, C.; BRUM, M.; KNOPF, K.; BRUNKHORST-KANAAN, N.; ETYEMEZ, S.; KONERY, C.; BITTNER, R. A.; FREUDENBERG, F.; HERTERICH, S.; REIF, A.; KITTEL-SCHNEIDER, S. Uncovering associations between mental illness diagnosis, nitric oxide synthase gene variation, and peripheral nitric oxide concentration. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 101, p. 275-283, Mar. 2022. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35041938/>. Acesso em: 18 dez. 2024.

MESSINA, A.; CONCERTO, C.; RODOLICO, A.; PETRALIA, A.; CARACI, F.; SIGNORELLI, M. S. 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, p. 957, June 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37371435/>. Acesso em: 15 set. 2024.

MILLER, B. J.; DIAS, J. K.; LEMOS, H. P.; BUCKLEY, P. F. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 275-276, Feb. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930525/>. Acesso em: 15 set. 2024.

MISHARA, A. L. Klaus Conrad (1905–1961): delusional mood, psychosis, and beginning schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 9-13, Jan. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19965934/>. Acesso em: 28 set. 2024.

MIYATA, J.; SASAMOTO, A.; EZAKI, T.; ISOBE, M.; KOCHIYAMA, T.; MASUDA, N.; MORI, Y.; SAKAI, Y.; SAWAMOTO, N.; TEL, S.; UBUKATA, S.; ASO, T.; MURAI, T.; TAKAHASHI, H. Associations of conservatism and jumping to conclusions biases with aberrant salience and default mode network. **Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 78, n. 5, p. 322-331, May 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38414202/>. Acesso em: 28 out. 2024.

MONGAN, D.; RAMESAR, M.; FÖCKING, M.; CANNON, M.; COTTER, D. 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, Aug. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31368253/>. Acesso em: 23 out. 2024.

MONTE, A. S.; MELLO, B. S. F.; BORELLA, V. C. M.; ARAUJO, T. da S.; SILVA, F. E. R. da; SOUSA, F. C. F. de; OLIVEIRA, A. C. P. de; GAMA, C. S.; SEEMAN, M. V.; VASCONCELOS, S. M. M.; LUCENA, D. F. de; MACÊDO, D. Two-hit model of schizophrenia induced by neonatal immune activation and peripubertal stress in rats: study of sex differences and brain oxidative alterations. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 331, p. 30-37, July 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527693/>. Acesso em: 25 set. 2024.

MOSTAFA, M.; ELWASIFY, M.; FATHY, A. A.; ABDELSALAM, M. Toll-Like Receptor 4 Gene polymorphisms and susceptibility to schizophrenia: a case-control study. **Immunological Investigations**, [s. l.], v. 51, n. 7, p. 2009-2024, Oct. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35815676/>. Acesso em: 18 ago. 2024.

MOTAMED, M.; KARIMI, H.; MOGHADDAM, H. S.; BOROUJENI, S. T.; SANATIAN, Z.; HASANZADEH, A.; ARDAKANI, M.-R. K.; AKHONDZADEH, S. Risperidone

combination therapy with adalimumab for treatment of chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **International Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 92-101, May 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258035/>. Acesso em: 23 nov. 2024.

NUR, S.; ADAMS, C. E. Chlorpromazine versus reserpine for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. CD012122, Apr. 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10350329/pdf/CD012122.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2024.

O'DONNELL, M.; TEASDALE, S. B.; CHUA, X.-Y.; HARDMAN, J.; WU, N.; CURTIS, J.; SAMARAS, K.; BOLTON, P.; MORRIS, M. J.; WEICKERT, C. S.; PURVES-TYSON, T.; EL-ASSAAD, F.; JIANG, X.-T.; HOLD, G. L.; EL-OMAR, E. The role of the microbiome in the metabolic health of people with schizophrenia and related psychoses: cross-sectional and pre-post lifestyle intervention analyses. **Pathogens**, [s. l.], v. 11, n. 11, p. 1279, Nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36365032/>. Acesso em: 24 set. 2024.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 351-358, June 1979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36810/>. Acesso em: 10 out. 2024.

OVERALL, J.; GORHAM, D. The brief psychiatric rating scale. **Psychological Reports**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 799-812, 1962. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2466/pr0.1962.10.3.799>. Acesso em: 10 out. 2024.

PACHECO, V. C.; OLIVEIRA NETO, E. M. de. Em torno do prognóstico atual das parafrenias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 398-406, dez. 1947. Disponível em: <https://www.arquivosdeneuropsiquiatria.org/article/em-torno-do-prognostico-atual-das-parafrenias/>. Acesso em: 13 jun. 2024.

PALANIYAPPAN, L.; PARK, M. T. M.; JEON, P.; LIMONGI, R.; YANG, K.; SAWA, A.; THÉBERGE, J. Is there a glutathione centered redox dysregulation subtype of schizophrenia? **Antioxidants**, Basel, v. 10, n. 11, p. 1703, Oct. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8615159/>. Acesso em: 18 nov. 2024.

PATLOLA, S. R.; DONOHOE, G.; MCKERNAN, D. P. Counting the toll of inflammation on schizophrenia - a potential role for Toll-like Receptors. **Biomolecules**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1188, July 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37627253/>. Acesso em: 20 jul. 2024.

PEI, H.; JIANG, S.; LIU, M.; YE, G.; QIN, Y.; LIU, Y.; DUAN, M.; YAO, D.; LUO, C. Simultaneous EEG-fMRI investigation of rhythm-dependent thalamo-cortical circuits alteration in schizophrenia. **International Journal of Neural Systems**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 2450031, July 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38623649/>. Acesso em: 17 out. 2024.

PENG, A.; CHAI, J.; WU, H.; BAI, B.; YANG, H.; HE, W.; ZHAO, Y. New therapeutic targets and drugs for schizophrenia beyond dopamine D2 receptor antagonists. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 20, p. 607-620, Mar. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38525480/>. Acesso em: 23 jun. 2024.

PENG, X.; LUO, Z.; HE, S.; ZHANG, L.; LI, Y. Blood-brain barrier disruption by lipopolysaccharide and sepsis-associated encephalopathy. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 768108, Nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34804998/>. Acesso em: 15 set. 2024.

PINTO, J. P.; GASPAR, D. M.; BARROSO, N. S. C. Os tratamentos da loucura e a história dos antipsicóticos. **Diálogos Interdisciplinares em Psiquiatria e Saúde Mental**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. e10915-e10915, out. 2023. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/dipsm/article/view/10915/10085>. Acesso em: 23 jun. 2024.

PITA, J.; MOREIRA, V. Contribuições de Kraepelin, Bleuler e Bergson para a fenomenologia clínica da esquizofrenia de Minkowski. **Psicologia USP**, [s. l.], v. 31, p. e180008, jul. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusp/a/T95NhFhGXxSXhB6wWhBfHCP/>. Acesso em: 18 set. 2024.

PONSFORD, M. J.; PECORARO, A.; JOLLES, S. Clozapine-associated secondary antibody deficiency. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 553-562, Dec. 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567398/>. Acesso em: 15 set. 2024.

RADENOVIC, L.; SELAKOVIC, V. Differential effects of NMDA and AMPA/kainate receptor antagonists on nitric oxide production in rat brain following intrahippocampal injection. **Brain Research Bulletin**, [s. l.], v. 67, n. 1-2, p. 133-141, Sept. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140172/>. Acesso em: 25 set. 2024.

RANTALA, M. J.; LUOTO, S.; BORRÁZ-LEÓN, J.; KRAMS, I. Schizophrenia: the new etiological synthesis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 142, p. 104894, Nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36256663/>. Acesso em: 18 out. 2024.

RIBEIRO, B. M. M.; CARMO, M. R. S. do; FREIRE, R. S.; ROCHA, N. F. M.; BORELLA, V. C. M.; MENEZES, A. T. de; MONTE, A. S.; GOMES, P. X. L.; SOUSA, F. C. F. de; VALE, M. L.; LUCENA, D. F. de; GAMA, C. S.; MACÊDO, D. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 151, n. 1-3, p. 12-19, Dec. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24257517/>. Acesso em: 26 set. 2024.

RUBIO, J. M.; KANE, J. M. How and when to use clozapine. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 141, n. 3, p. 178-189, Mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31603988/>. Acesso em: 15 set. 2024.

SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. (ed.). **The American Psychiatric Association publishing textbook of psychopharmacology**. 5. ed. Arlington, TX, USA: American Psychiatric Association Publishing, 2017.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical Biochemistry**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 192-205, Oct. 1968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4973948/>. Acesso em: 15 set. 2024.

SINCLAIR, D. J.; ZHAO, S.; QI, F.; NYAKYOMA, K.; KWONG, J. S.; ADAMS, C. E. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. CD011847, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6424225/>. Acesso em: 18 set. 2024.

ŚMIERCIĄK, N.; KRZYŚCIAK, W.; SZWAJCA, M.; SZCZĘSNY-MALYSIAK, E.; KIJ, A.; CHŁOPICKI, S.; PILECKI, M. Improvement in clinical symptoms in patients with the first episode of psychosis is associated with a decrease in systemic nitric oxide availability. A pilot study. **Psychiatria Polska**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 541-554, June 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34460880/>. Acesso em: 15 set. 2024.

SOLMI, M.; SEITIDIS, G.; MAVRIDIS, D.; CORRELL, C. U.; DRAGIOTI, E.; GUIMOND, S.; TUOMINEN, L.; DARGEL, A.; CARVALHO, A. F.; FORNARO, M.; MAES, M.; MONACO, F.; SONG, M.; SHIN, J. I.; CORTESE, S. 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, July 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-023-02138-4>. Acesso em: 23 jun. 2024.

SOMMER, I. E.; WITTE, L. de; BEGEMANN, M.; KAHN, R. S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 73, n. 4, p. 414-419, Apr. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22225599/>. Acesso em: 15 set. 2024.

SUN, H.-L.; BAI, W.; LI, X.-H.; HUANG, H.; CUI, X.-L.; CHEUNG, T.; SU, Z.-H.; YUAN, Z.; NG, C. H.; XIANG, Y.-T. Schizophrenia and inflammation research: a bibliometric analysis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 907851, June 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757702/>. Acesso em: 26 set. 2024.

TANG, H.; PANG, S.; WANG, M.; XIAO, X.; RONG, Y.; WANG, H.; ZANG, Y. Q. TLR4 activation is required for IL-17-induced multiple tissue inflammation and wasting in mice. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 185, n. 4, p. 2563-2569, Aug. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631308/>. Acesso em: 23 set. 2024.

TSAMAKIS, K.; GALINAKI, S.; ALEVYZAKIS, E.; HORTIS, I.; TSIPTSIOS, D.; KOLLINTZA, E.; KYMPOUROPOULOS, S.; TRIANTAFYLLOU, K.; SMYRNIS, N.; RIZOS, E. Gut microbiome: a brief review on its role in schizophrenia and first episode of psychosis. **Microorganisms**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 1121, May 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744639/>. Acesso em: 12 ago. 2024.

USTA, A.; KILIÇ, F.; DEMİRDAŞ, A.; IŞIK, Ü.; DOĞUÇ, D. K.; BOZKURT, M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 271, n. 4, p. 767-773, June 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564127/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

VASCONCELOS, G. S.; SANTOS JR., M. A. dos; MONTE, A. S.; SILVA, F. E. R. da; LIMA, C. N. de C.; LIMA NETO, A. B. M.; MEDEIROS, I. da S.; TEIXEIRA, A. L.; LUCENA, D. F. de; VASCONCELOS, S. M. M.; MACEDO, D. S. Low-dose candesartan prevents schizophrenia-like behavioral alterations in a neurodevelopmental two-hit model of schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, [s. l.], v.

111, p. 110348, Dec. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33984421/>. Acesso em: 15 set. 2024.

WAGNER, E.; KANE, J. M.; CORRELL, C. U.; HOWES, O.; SISKIND, D.; HONER, W. G.; LEE, J.; FALKAI, P.; SCHNEIDER-AXMANN, T.; HASAN, A. Clozapine combination and augmentation strategies in patients with schizophrenia - recommendations from an international expert survey among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) working group. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 1459-1470, Dec. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421188/>. Acesso em: 23 jun. 2024.

WAGNER, E.; SIAFIS, S.; FERNANDO, P.; FALKAI, P.; HONER, W. G.; ROH, A.; SISKIND, D.; LEUCHT, S.; HASAN, A. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders - a systematic quantitative meta-review. **Translational Psychiatry**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 487, Sept. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34552059/>. Acesso em: 10 out. 2024.

WANG, A. M.; PRADHAN, S.; COUGHLIN, J. M.; TRIVEDI, A.; DUBOIS, S. L.; CRAWFORD, J. L.; SEDLAK, T. W.; NUCIFORA JR., F. C.; NESTADT, G.; NUCIFORA, L. G.; SCHRETLEN, D. J.; SAWA, A.; BARKER, P. B. Assessing brain metabolism with 7-T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in patients with first-episode psychosis. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 314-323, Mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624573/>. Acesso em: 15 set. 2024.

WANG, C.; ZHANG, T.; HE, L.; FU, J.-Y.; DENG, H.-X.; XUE, X.-L.; CHEN, B.-T. Bacterial translocation associates with aggression in schizophrenia inpatients. **Frontiers in Systems Neuroscience**, [s. l.], v. 15, p. 704069, Sept. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/systems-neuroscience/articles/10.3389/fnsys.2021.704069/full>. Acesso em: 23 set. 2024.

WASIAK, J.; GAWLIK-KOTELNICKA, O. Intestinal permeability and its significance in psychiatric disorders - a narrative review and future perspectives. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 448, p. 114459, June 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37121278/>. Acesso em: 15 set. 2024.

WOLBACH JR., A. B.; MINER, E. J.; ISBELL, H. Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline and LSD-25. **Psychopharmacologia**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 219-223, May 1962. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14007905/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

WU, S.; ZHOU, Y. Monoclonal antibody precision therapy targeting inflammation for bipolar disorder: a narrative review. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, [s. l.], v. 14, Feb. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38322010/>. Acesso em: 15 set. 2024.

YANG, H.; ZHANG, C.; YANG, M.; LIU, J.; ZHANG, Y.; LIU, D.; ZHANG, X. Variations of plasma oxidative stress levels in male patients with chronic schizophrenia. Correlations with psychopathology and matrix metalloproteinase-9: a case-control study. **BMC Psychiatry**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 20, Jan. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10765744/>. Acesso em: 18 set. 2024.

YANG, M.; WANG, C.; ZHAO, G.; KONG, D.; LIU, L.; YUAN, S.; CHEN, W.; FENG, C.; LI, Z. Comparative analysis of the pre- and post-medication effects of antipsychotic agents on the blood-based oxidative stress biomarkers in patients with schizophrenia: a meta-analysis.

**Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 340-352, Feb. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10190148/>. Acesso em: 15 set. 2024.

YOUNG, M. A.; MELTZER, H. Y. The relationship of demographic, clinical, and outcome variables to neuroleptic treatment requirements. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 88-101, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102797/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

ZHENG, P.; ZENG, B.; LIU, M.; CHEN, J.; PAN, J.; HAN, Y.; LIU, Y.; CHENG, K.; ZHOU, C.; WANG, H.; ZHOU, X.; GUI, S.; PERRY, S. W.; WONG, M.-L.; LICINIO, J.; WEI, H.; XIE, P. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. **Science Advances**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. eaau8317, Feb. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775438/>. Acesso em: 15 set. 2024.

ZHENG, Y.-F.; ZHOU, X.; CHANG, D.; BHUYAN, D. J.; ZHANG, J. P.; YU, W.-Z.; JIANG, X.-S.; SETO, S. W.; YEON, S. Y.; LI, J.; LI, C. G. A novel tri-culture model for neuroinflammation. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 156, n. 2, p. 249-261, Jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891068/>. Acesso em: 25 set. 2024.

ZHU, F.; GUO, R.; WANG, W.; JU, Y.; WANG, Q.; MA, Q.; SUN, Q.; FAN, Y.; XIE, Y.; YANG, Z.; JIE, Z.; ZHAO, B.; XIAO, L.; YANG, L.; ZHANG, T.; LIU, B.; GUO, L.; HE, X.; CHEN, Y.; CHEN, C.; GAO, C.; XU, X.; YANG, H.; WANG, J.; DANG, Y.; MADSEN, L.; BRIX, S.; KRISTIANSEN, K.; JIA, H.; MA, X. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenia-like abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 2905-2918, Nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391545/>. Acesso em: 12 set. 2024.

ZWEIGNER, J.; GRAMM, H. J.; SINGER, O. C.; WEGSCHEIDER, K.; SCHUMANN, R. R. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. **Blood**, [s. l.], v. 98, n. 13, p. 3800-3808, Dec. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11739189/>. Acesso em: 15 set. 2024.

## 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 ( ) Ultrarresistente 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.

**Qual a 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 - 2.488,00 a 6.220,00; 4 ( ) De 2 a 4 salários - 1244,00 a 2.488,00; 5 ( ) Até 2 salários mínimos - até 1244,00; 88 ( ) NSR; 99 ( ) NQR.

**Residência:** ( ) Capital; ( ) Interior

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

**Endereço:** \_\_\_\_\_

**Telephone:** \_\_\_\_\_

**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 Medicacões:** ( ) Sim; ( ) Não.

**Medicamentos em uso:** \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ Tempo de 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 estarão lhe 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 a sua integridade física, psíquica e moral. Nenhum dos procedimentos utilizados oferece riscos a sua dignidade.

**4. CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Apenas os membros do grupo de pesquisa terão conhecimento das respostas, 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 (se aplicável)	Data	Assinatura
Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura

## ANEXO A – ESCALA DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA BREVE (BPRS)

### ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA, BPRS - FOLHA DE RESPOSTA

Paciente:

Idade:

Sexo:

Escore: 0 (Não relatado), 1 (Muito leve), 2 (Leve), 3 (Moderado),  
4 (Moderadamente grave), 5 (Grave), 6 (Muito grave)

Paciente:

Data:

Entrevistador:

Fase:

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. Início da entrevista: Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação):

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)?

#### 1 Relato do paciente

**PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA:** Grau de preocupação com 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

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?

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

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?).

0 Não relatado.

1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.

2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso.

3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso.

4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso.

5 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.

## 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 pontuadas deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

0 Não observado.

1 Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.

2 Leve: Como acima, porém mais frequente.

3 Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.

4 Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.

5 Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado.

6 Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista.

(Não pontuar se explicado pela desorientação.)

## 4 Observação do paciente

**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.

0 Não observado.

1 Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.

2 Leve.

3 Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.

4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente.

5 Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado.

6 Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação).

5 Relato do paciente

**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 sentimento de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.

Pergunta-guia

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?).

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.

6 Observação do paciente

**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).

0 Não relatado.

1 Muito leve: Fica ocasionalmente agitado.

2 Leve: Fica ocasionalmente agitado.

3 Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa.

4 Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.

5 Grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.

6 Muito grave: Anda de maneira frenética.

7 Observação do paciente

**MANEIRISMOS E POSTURA:** Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da

0 Não relatado.

1 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).

2 Leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).

3 Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.

4 Moderadamente grave: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.

5 Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.

6 Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.

#### 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

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?

0 Não relatado.

1 Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.

2 Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.

3 Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.

4 Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).

5 Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.

6 Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.

#### 9 Relato do paciente

**HUMOR DEPRESSIVO:** Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

#### Pergunta-guia

Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)

0 Não relatado.

1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.

2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.

3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.

4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.

5 Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.

Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.

#### 10 Relato do paciente

**HOSTILIDADE:** Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.

#### Pergunta-guia

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?)

0 Não relatado.

1 Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.

2 Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada.

3 Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada.

4 Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva.

5 Grave: Expressou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.

6 Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.

#### 11 Relato do paciente

**DESCONFIANÇA:** Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.

#### Pergunta-guia

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?)

0 Não relatado.

1 Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.

2 Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.

3 Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras.

4 Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes.

5 Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado).

6 Muito grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado).



## 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

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?)

0 Não relatado.

1 Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.

2 Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.

3 Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vozes travam uma longa conversa).

4 Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.

5 Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).

6 Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).

## 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.

0 Não relatado.

1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.

2 Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.

3 Moderado: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.

4 Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente.

5 Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta.

6 Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.

## 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.

0 Não relatado.

1 Muito leve: Não parece motivado.

2 Leve: Parece evasivo em certos assuntos.

3 Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.

4 Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.

5 Grave: Recusa-se a responder a algumas questões.

6 Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.

#### 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

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?

0 Não relatado.

1 Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.

2 Leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.

3 Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.

4 Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.

5 Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus).

6 Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).

#### 16 Observação do paciente

**AFETO EMBOTADO:** Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

0 Não relatado.

1 Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.

2 Leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.

3 Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente.

4 Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada).

5 Grave: Profundo achatamento de afeto.

6 Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.

#### 17 Observação do paciente

**EXCITAÇÃO:** Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaniaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

0 Não relatado.

- 1 Muito leve: Significação clínica duvidosa.
- 2 Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo.
- 3 Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo.
- 4 Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico.
- 5 Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista.
- 6 Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.

#### 18 Observação do paciente

**DESORIENTAÇÃO:** Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

#### Pergunta-guia

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?

0 Não relatado.

- 1 Muito leve: Parece um pouco confuso.
- 2 Leve: Parece um pouco confuso.
- 3 Moderado: Indica 1992.
- 4 Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está.
- 5 Grave: Não faz ideia de onde está.
- 6 Muito grave: Não sabe quem é.

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



## PARECER CONSUBSTANCIADO 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. E espera-se com a presente pesquisa encontrar marcadores que seriam 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 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

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-6344

CEP: 60.430-275

E-mail: oomepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



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 analisadas: 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:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



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 metabólica, 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; anuência das 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_1866408_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

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br



UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



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	DeclaracaoSaulo.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	DeclaracaoconcordanciaDavi.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	Autorizacao fisiologia.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

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8344

**E-mail:** comepe@ufc.br