

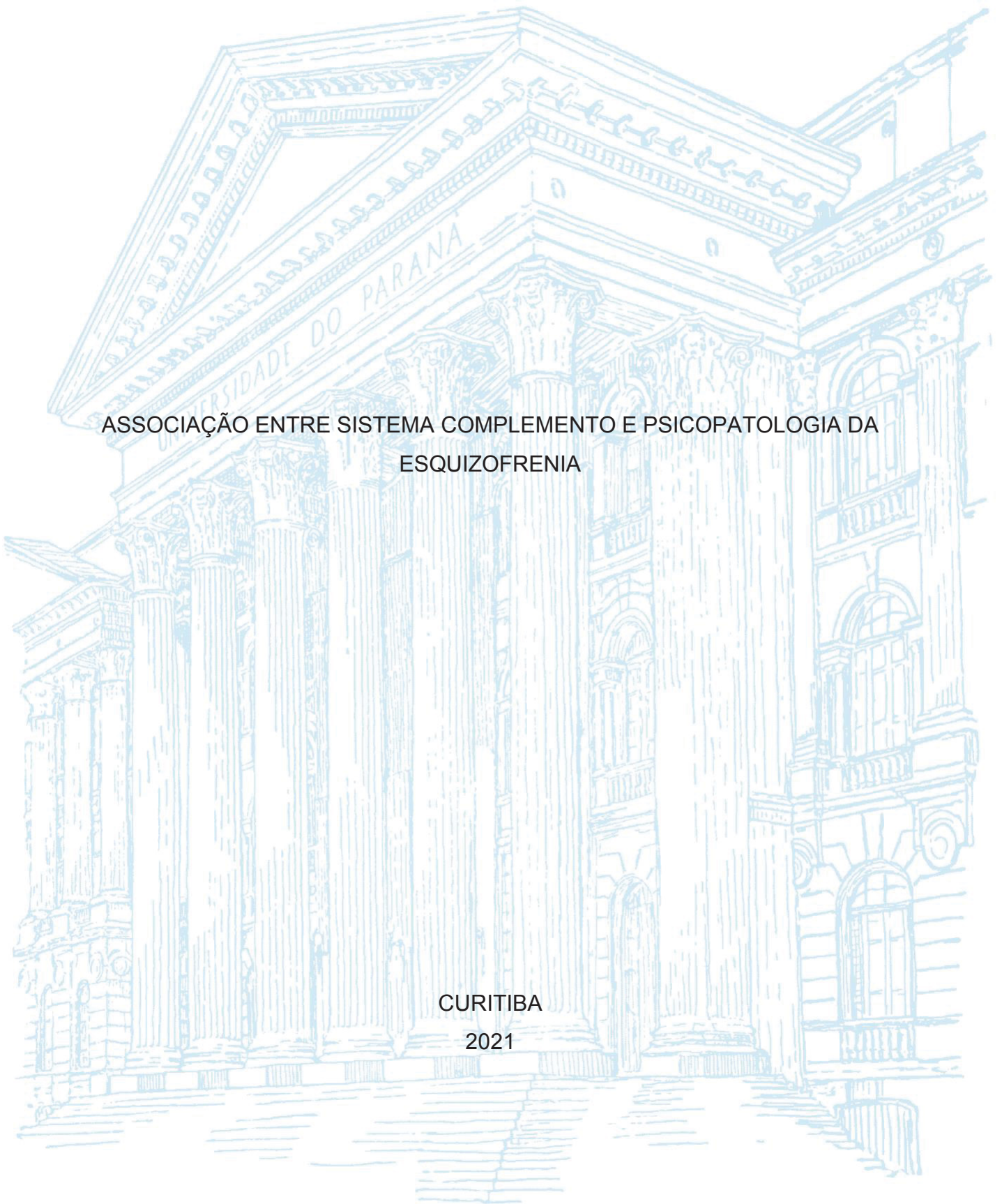
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DIEGO FABIAN KARVAT GRACIA

ASSOCIAÇÃO ENTRE SISTEMA COMPLEMENTO E PSICOPATOLOGIA DA
ESQUIZOFRENIA

CURITIBA

2021



DIEGO FABIAN KARVAT GRACIA

ASSOCIAÇÃO ENTRE SISTEMA COMPLEMENTO E PSICOPATOLOGIA DA
ESQUIZOFRENIA

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna, no curso de Pós Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda

CURITIBA

2021

G731 Gracia, Diego Fabian Karvat
Associação entre sistema complemento e psicopatologia da esquizofrenia [recurso eletrônico] / Diego Fabian Karvat Gracia. – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Raffael Massuda

1. Esquizofrenia. 2. Psicopatologia. 3. Proteínas do sistema complemento. 4. Complemento C3. 5. Lectinas. I. Massuda, Raffael. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WM 203



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

ATA Nº08

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRE EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia vinte e seis de fevereiro de dois mil e vinte e um às 09:00 horas, na sala <https://bit.ly/3pLxzXI>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação do mestrando **DIEGO FABIAN KARVAT GRACIA**, intitulada: **"ASSOCIAÇÃO ENTRE SISTEMA COMPLEMENTO E PSICOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA."**, sob orientação do Prof. Dr. RAFFAEL MASSUDA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: RAFFAEL MASSUDA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), RAFAEL MORENO FERRO DE ARAÚJO (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI), GUSTAVO MANOEL SCHIER DÓRIA (PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE - UFPR). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, RAFFAEL MASSUDA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 26 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 10:59:30.0

RAFFAEL MASSUDA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 11:10:40.0

RAFAEL MORENO FERRO DE ARAÚJO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 11:11:49.0

GUSTAVO MANOEL SCHIER DÓRIA

Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE -UFPR)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 77799

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 77799



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de DIEGO FABIAN KARVAT GRACIA intitulada: "ASSOCIAÇÃO ENTRE SISTEMA COMPLEMENTO E PSICOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA.", sob orientação do Prof. Dr. RAFFAEL MASSUDA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Fevereiro de 2021.

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 10:59:30.0

RAFFAEL MASSUDA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 11:10:40.0

RAFAEL MORENO FERRO DE ARAÚJO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DO VALE DO TAQUARI)

Assinatura Eletrônica

26/02/2021 11:11:49.0

GUSTAVO MANOEL SCHIER DÓRIA

Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE -UFPR)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 77799

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 77799

RESUMO

A Esquizofrenia é um transtorno crônico grave que afeta cerca de um por cento da população mundial. Disfunções no sistema complemento têm sido relacionadas à etiopatogenia da Esquizofrenia. Estudos prévios relacionaram o aumento de marcadores inflamatórios com a gravidade da esquizofrenia. Analisamos quarenta e nove pacientes ambulatoriais do Programa de Atenção ao Paciente com Transtorno Psicótico-PROAP do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) com diagnóstico de Esquizofrenia de acordo com a Entrevista Estruturada para o DSM-5 (SCID-V). Foram excluídos aqueles com condições que interferem em marcadores inflamatórios assim como pacientes com abuso/dependência de álcool ou outras substâncias ilícitas, tabagistas e aqueles com diagnóstico clínico de retardo mental grave. Exploramos a relação entre a psicopatologia da esquizofrenia e os níveis séricos de Proteína-C Reativa, C3 e ativação da via das lectinas (MBL e ficolinas), controlando para idade, sexo, dose diária de antipsicóticos e índice de massa corporal (IMC). Nosso estudo encontrou uma correlação negativa significativa entre a ativação da ficolinas e o escore total da PANSS. Também encontramos uma correlação positiva entre o IMC e os níveis séricos de C3 e PCR. Nossos achados sugerem que um déficit dos mecanismos de remoção de células apoptóticas e necróticas poderia estar diretamente relacionado a uma maior gravidade da esquizofrenia. Além disso, nossos achados reforçam a importância do controle de variáveis de confusão durante a avaliação de biomarcadores da esquizofrenia, principalmente o IMC.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Psicopatologia. Sistema Complemento. Componente 3 do complemento. Via das lectinas.

ABSTRACT

Schizophrenia is a serious chronic disorder that affects about one percent of the world population. Dysfunctions in the complement system have been related to the etiopathogenesis of Schizophrenia. Previous studies have linked the increase in inflammatory markers with the severity of schizophrenia. We analyzed forty-nine outpatients from the Programa de Atenção ao Paciente com Transtorno Psicótico-PROAP do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) diagnosed with Schizophrenia according to the Structured Interview for DSM-5 (SCID- V). Those with conditions that interfere with inflammatory markers as well as patients with abuse/dependence on alcohol or other illegal substances, smokers more than 10 cigarettes/day, and those with a clinical diagnosis of severe mental retardation were excluded. We explored the relationship between schizophrenia psychopathology and the serum levels of Reactive C-Protein, C3, and activation of the lectin pathway (MBL and Ficolins), controlling for age, sex, daily dose of antipsychotics, and body mass index (BMI). Our study found a negative correlation between the activation of ficolins and the total PANSS score. We also found a positive correlation between BMI and serum C3 and CRP serum levels. Our findings suggest that a deficit in the mechanisms for removing apoptotic and necrotic cells could be directly related to the greater severity of schizophrenia. Moreover, our data reinforce the importance of controlling confounding variables when assessing schizophrenia biomarkers, especially BMI.

Keywords: Schizophrenia. Psychopathology. Complement System. Complement component 3. Lectin pathway.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 AS VIAS DO SISTEMA COMPLEMENTO	20
FIGURA 2 ELIMINAÇÃO SINÁPTICA PELA MICRÓGLIA NO DESENVOLVIMENTO NORMAL E PATOLÓGICO	22
FIGURA 3 DIAGRAMAS DE DISPERSÃO ENTRE ATIVAÇÃO DAS FICOLINAS E O ESCORE TOTAL DA PANSS (A), NÍVEIS SÉRICOS DE PCR E IMC CRP (B) E NÍVEIS SÉRICOS DE C3 E IMC (C).....	36
FIGURA 4 VIAS DE COMUNICAÇÃO ENTRE A PERIFERIA E O CÉREBRO	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA E NÍVEIS DE BIOMARCADORES.....	34
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 PSICOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA.....	12
2.2 HIPÓTESE INFLAMATÓRIA DA ESQUIZOFRENIA.....	14
2.3 VISÃO GERAL DO SISTEMA COMPLEMENTO	17
2.4 SISTEMA COMPLEMENTO E SISTEMA NERVOSO CENTRAL	20
2.4.1 SISTEMA COMPLEMENTO NA ESQUIZOFRENIA	22
3 OBJETIVO DA PESQUISA	26
3.1 OBJETIVOS GERAIS	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4 MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1 ÉTICA.....	27
4.2 PARTICIPANTES	27
4.3 INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	27
4.3.1 Protocolo de Inclusão-PROAP/HC-UFPR.....	27
4.3.2 Teste de Dependência de Nicotina de Fargerström	28
4.3.3 Escala das Síndromes Positiva e Negativa	28
4.3.4. Escala de Performance Social e Pessoal	29
4.3.5 Entrevista Estruturada para o DSM-5 – Versão Clínica	29
4.3.6 Escala Calgary de depressão para esquizofrenia	29
4.4 BIOMARCADORES	30
4.4.1 Ensaio funcional de ativação da via das lectinas pela MBL e pelas ficolinas... 31	
4.4.2 Elisa <i>in house</i> para C3.....	32
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	37
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico grave com uma prevalência mundial de cerca de 0,3 a 0,7% (MARI; LEITÃO, 2000; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016). Está entre as 25 condições que causam mais incapacidade no mundo, causando profundos efeitos no indivíduo afetado, seus familiares, cuidadores e na sociedade como um todo. Grande parte dos prejuízos ocasionados pela esquizofrenia deve-se ao seu início precoce e a persistência dos sintomas ao longo da vida do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Embora o surgimento dos antipsicóticos tenha revolucionado o cuidado desses pacientes, sua eficácia limitada mostra a necessidade de um melhor entendimento da fisiopatologia da doença e o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos (INSEL, 2010). Nesse sentido, nas últimas décadas, tem havido crescente interesse na relação entre a inflamação, sistema imune e a esquizofrenia.

A “hipótese imunológica” da esquizofrenia tem sido apoiada por estudos genéticos e epidemiológicos, bem como estudos transversais em amostras de sangue e cérebro (SEKAR *et al.*, 2016; WOO *et al.*, 2020). No entanto, apesar dos avanços conquistados ainda temos mais perguntas do que respostas sobre a fisiopatologia da esquizofrenia. A relação entre gravidade da esquizofrenia e marcadores inflamatórios necessita ser melhor explorada pois os poucos resultados disponíveis até o momento são inconsistentes, refletindo a diversidade metodológica entre os estudos, o controle insuficiente de fatores de confusão que influenciam processos imunológicos e tamanhos de amostra pequenos.

Nesse sentido, o presente estudo pretende explorar a associação de marcadores inflamatórios relacionados ao sistema complemento com a gravidade da esquizofrenia. Nossa hipótese é de que há uma correlação positiva entre inflamação e gravidade da esquizofrenia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PSICOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

A Esquizofrenia é uma síndrome complexa com uma combinação heterogênea de sintomas. A avaliação dimensional da esquizofrenia pode ser reunida em cinco domínios psicopatológicos: sintomas positivos, sintomas negativos, sintomas de desorganização, sintomas cognitivos e sintomas de humor (BARCH *et al.*, 2013; KAHN *et al.*, 2015; REININGHAUS; PRIEBE; BENTALL, 2013; WICKHAM *et al.*, 2001).

Os sintomas positivos geralmente não são encontrados em indivíduos saudáveis e incluem principalmente distorções da realidade (alucinações e delírios). Tendem a agudizar e remitir, embora alguns pacientes exibem sintomas psicóticos residuais crônicos (WEARNE; CORNISH, 2018). Os tratamentos atuais mostram uma maior eficácia nos sintomas positivos em relação aos outros domínios psicopatológicos.

A ausência ou redução de comportamentos que são normalmente presentes na população geral são a característica definidora dos sintomas negativos. São eles a expressão reduzida de emoção, prejuízo da motivação, retraimento social, dificuldade no pensamento abstrato, falta de espontaneidade e fluência, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; SARKAR, 2015). A gravidade dos sintomas negativos está relacionada a um pior prognóstico e pior qualidade de vida (MILEV *et al.*, 2005; NØRHOLM, 2003). Além disso, a gravidade dos sintomas negativos mais do que os sintomas positivos predizem a conversão para psicose em pacientes de risco. Quando comparados aos sintomas positivos, são mais persistentes e mais difíceis de tratar. Cerca de 30 a 50% dos pacientes em primeiro episódio psicótico (PEP) apresentam sintomas negativos persistentes. Além disso, aqueles que apresentam sintomas negativos no PEP apresentam pior funcionamento em comparação com aqueles sem sintomas negativos (SARKAR, 2015).

Os sintomas de desorganização na esquizofrenia englobam a desorganização do pensamento e o comportamento motor grosseiramente desorganizado. A desorganização do pensamento costuma ser inferida a partir do discurso do indivíduo e refere-se à fragmentação da natureza lógica, progressiva e

direcionada ao objetivo do processo de pensamento normal e pode variar em gravidade desde associações frouxas, nas quais o discurso pode mover-se rapidamente através de vários tópicos, até uma fala tão gravemente desorganizada que é quase incompreensível (comumente chamada de “salada de palavras”). Durante os períodos prodrômicos ou residuais da esquizofrenia pode ocorrer uma desorganização menos grave do pensamento ou do discurso. A desorganização do comportamento freqüentemente ocorre simultaneamente com a desorganização do pensamento e pode ser manifestar de várias formas, desde o comportamento “tolo e pueril”, afeto incongruente ou vestimenta marcadamente inadequada até a agitação imprevisível. Os problemas podem ser observados em qualquer forma de comportamento orientado a um objetivo, levando a dificuldades na realização de atividades de vida diária, como preparar uma refeição ou manter a higiene. O pensamento e o comportamento desorganizados são hereditários, mais proeminentes durante as exacerbações agudas, relativamente persistentes e associados a piores desfechos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; SCHULTZ; NORTH; SHIELDS, 2007; TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009).

Os déficits cognitivos são uma característica central da esquizofrenia e não apenas o resultado da interferência de sintomas positivos ou efeitos colaterais dos antipsicóticos. Os principais domínios cognitivos afetados pela Esquizofrenia são: memória de trabalho, atenção/vigilância, aprendizagem verbal e memória, aprendizado visual e memória, raciocínio e resolução de problemas, velocidade de processamento e cognição social. Esses déficits estão presentes em todas as fases da doença, incluindo pacientes de alto risco, tendem a piorar com o início dos sintomas positivos e a se estabilizar ao longo da doença (CARBON; CORRELL, 2014; GREEN *et al.*, 2004).

Os principais sintomas de humor na esquizofrenia incluem depressão e ansiedade. A presença de depressão é frequente e pode ocorrer em todas as fases da esquizofrenia. A prevalência de depressão na esquizofrenia varia substancialmente entre os estudos (SIRIS, 1991, 2000). De acordo com dados internacionais, as estimativas de prevalência são de que cerca de 50% dos pacientes com esquizofrenia vão apresentar episódio depressivo durante o curso da doença (BUCKLEY *et al.*, 2009). No Brasil, as taxas variam de 27 a 56% entre os diferentes estudos (ARAÚJO; PETRIBÚ; BASTOS, 2002; BRESSAN *et al.*, 1998; CARDOSO *et al.*, 2007). Ao contrário do que inicialmente se pensava, os sintomas

depressivos estão associados à pior resposta às medicações, pior desempenho social, maiores taxas de recaída e hospitalizações mais prolongadas (BRESSAN, 2000; CONLEY *et al.*, 2007). Além disso, a depressão é o principal fator relacionado ao suicídio na esquizofrenia (KASCKOW; GOLSHAN; ZISOOK, 2014).

Os sintomas de ansiedade podem ocorrer em até 65% dos pacientes com esquizofrenia, e podem atingir o limiar para o diagnóstico de vários transtornos de ansiedade comórbidos. O transtorno de ansiedade mais prevalente nos pacientes com esquizofrenia é o transtorno de ansiedade social, com uma prevalência de 14,9%, seguido pelo transtorno de estresse pós-traumático (12,4%), transtorno obsessivo-compulsivo (12,1%), transtorno de ansiedade generalizada (10,9%), transtorno do pânico (9,8%), fobia simples (7,9%) e, finalmente, a agorafobia (5,4%). Os sintomas de ansiedade predominam em pacientes do sexo feminino e idade mais jovem e parecem ter um impacto negativo no curso e prognóstico da esquizofrenia (TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009; TEMMINGH; STEIN, 2015).

2.2 HIPÓTESE INFLAMATÓRIA DA ESQUIZOFRENIA

O conceito moderno de inflamação compreende a resposta imune inata a estímulos prejudiciais, como patógenos, lesões e estresse metabólico. O processo de inflamação geralmente sinaliza e ativa o sistema imunológico para se defender contra essas ameaças, com o objetivo de minimizar os danos aos tecidos e prevenir a disseminação sistêmica. Portanto, a função final da inflamação, em qualquer caso, é restaurar o estado homeostático ótimo (ANTONELLI; KUSHNER, 2017). Normalmente, quando o estímulo que iniciou a ativação imune é retirado ou tratado adequadamente, a resposta inflamatória aguda diminui efetivamente. Em contraste, no contexto da esquizofrenia, há evidências de uma ativação crônica de baixo grau da inflamação e do sistema imunológico e a mensuração dessa inflamação/ativação imunológica requer o uso de marcadores como as citocinas (moléculas sinalizadoras do sistema imune que regulam a inflamação e a resposta imune), muitas das quais tem sido estudadas como potenciais biomarcadores da esquizofrenia (MILLER *et al.*, 2011; MONGAN *et al.*, 2018; PEDRINI *et al.*, 2012; UPTHEGROVE; MANZANARES-TESON; BARNES, 2014).

Metanálise conduzida por Miller *et al.* (2011) encontrou uma relação entre citocinas inflamatórias e exacerbações da esquizofrenia. Segundo seus achados a

interleucina-6(IL-6) foi considerada um marcador de estado na esquizofrenia, ou seja, aumenta durante as fases agudas da psicose e normaliza com o tratamento. Já, o TNF-alfa seria marcador de traço, permanecendo elevado nos períodos de exacerbação e após o tratamento antipsicótico (MILLER *et al.*, 2011). O aumento da IL-6 é um dos achados com evidências científicas mais robustas no estudo dos marcadores inflamatórios da esquizofrenia (POTVIN *et al.*, 2008; SASAYAMA *et al.*, 2011).

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, sintetizada principalmente pelo fígado. O maior estímulo para induzir sua síntese inclui a interleucina-6 e a interleucina-1. De modo geral, os níveis de PCR refletem o nível de IL-6 circulante e correlacionam-se com a inflamação. Elevações > 10mg/L estão frequentemente associadas com infecções, algumas doenças inflamatórias ou malignidade, embora em algumas pessoas isso possa ocorrer devido a uma causa genética. Elevações entre 3 e 10mg/L geralmente são produzidas por inflamação de baixo grau e, em pessoas saudáveis, níveis de Proteína-C reativa (PCR) < 3mg/L são considerados normais. No entanto, ensaios com PCR ultrasensível, capazes de detectar níveis tão baixos quanto 0,1mg/L, já estão sendo utilizados para estratificação de doença cardiovascular (BLACK *et al.*, 2004; CLOS; MOLD, 2004; WINDGASSEN *et al.*, 2011), comorbidade comum dos quadros depressivos e dos transtornos psicóticos (KHANDAKER, 2014).

Embora seja crescente o número de pesquisas com marcadores inflamatórios nos transtornos psiquiátricos, poucos estudos têm utilizado os níveis de Proteína-C reativa. Em uma recente meta-análise com 767 pacientes com esquizofrenia e transtornos relacionados e 745 controles, os níveis de PCR foram significativamente aumentados nos pacientes comparados com os controles, com um tamanho de efeito de 0,45 (95% IC, 0,34-0,55, $p < 0,001$). O mesmo estudo também encontrou uma prevalência de 28% de níveis elevados de PCR nos pacientes com esquizofrenia e transtorno relacionados (MILLER BJ, CULPEPPER N, 2014).

Uma coorte envolvendo 4585 participantes, após controlar para vários fatores confundidores, encontrou que níveis séricos elevados de IL-6 na infância estão associados com um aumento do risco de desenvolver depressão e psicose na juventude. Apesar da correlação significativa entre os níveis de IL-6 e Proteína-C

Reativa encontrada no estudo, não houve associação entre os níveis de PCR e os desfechos avaliados (KHANDAKER, 2014).

A relação entre citocinas inflamatórias e os domínios psicopatológicos da esquizofrenia necessita ser melhor investigada. Apenas um estudo com 39 participantes investigou a associação entre biomarcadores séricos (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF-alfa) e sintomas depressivos e psicóticos em pacientes com esquizofrenia. Os níveis de BDNF se correlacionaram positivamente com sintomas depressivos da Escala Calgary de Depressão na Esquizofrenia (ECDE) (coeficiente de correlação: 0,464; $p=0,004$). Os níveis de BDNF não se relacionaram com nenhuma citocina ou escore da PANSS. Os níveis de IL-1beta mostraram uma relação positiva com o escore total da PANSS (coeficiente de correlação: 0,374; $p=0,023$) e nenhuma citocina avaliada se correlacionou com sintomas depressivos da ECDE. Os autores concluem que os sintomas depressivos e psicóticos estão relacionados a perfis diferentes de biomarcadores (SOUZA *et al.*, 2011).

Dados provenientes de estudos em pacientes sem esquizofrenia corroboram a relação entre citocinas inflamatórias e sintomas de humor. Penninx *et al.* (2003), demonstrou que pessoas com níveis elevados de IL-6, TNF-alfa e Proteína-C reativa apresentam aumento significativo do risco de apresentar humor deprimido (PENNINX *et al.*, 2003). Aumentos no TNF-alfa indicam atividade inflamatória em pacientes deprimidos e em pacientes com esquizofrenia na ausência de outros transtornos inflamatórios (AL-HAKEIM; AL-RAMMAHI; AL-DUJAILI, 2015). Já os tratamentos antidepressivos parecem afetar os níveis de TNF-alfa e a atividade do sistema imune. O TNF-alfa regula a recaptura da serotonina, a expressão do BDNF e provavelmente atue de forma diferentes nas diversas fases da depressão (ELLER *et al.*, 2009; FITZGERALD *et al.*, 2006).

Apesar das evidências crescentes apontando uma associação entre inflamação e esquizofrenia, os mecanismos pelos quais essa inflamação levaria a sintomas psicóticos ainda não estão totalmente elucidados, embora diversos mecanismos tenham sido propostos. As citocinas inflamatórias parecem estar envolvidas no crescimento, sobrevivência, diferenciação e reparação neuronal através de alterações no eixo hipotálamo hipófise, expressão de BDNF dentre outros mecanismos (ARAUJO; ARAUJO, 2009; BAUER, 2009; DANTZER *et al.*, 2010). Além disso, alterações do sistema imunológico podem afetar a neurotransmissão

propagada através de sistemas dopaminérgicos, noradrenérgicos, estrógenos e glutamatérgico (MILLER; MALETIC; RAISON, 2009; NORBERT MÜLLER, 2017).

Outras linhas de pesquisa têm investigado as origens da inflamação na esquizofrenia. Nesse sentido, diversos fatores de risco ambientais têm sido relacionados com a esquizofrenia. Exposição pré-natal ao vírus influenza e a outros patógenos, alterações da permeabilidade intestinal, complicações obstétricas, desnutrição e uso de substâncias psicoativas estão entre os fatores que se relacionam a um aumento do risco de esquizofrenia (BROWN, ALAN J; DERKIS, 2015; KHANDAKER *et al.*, 2013). O trauma psicológico na infância também tem sido relacionado com risco aumentado de psicose e evidências tem apontado um aumento de marcadores inflamatórios nesses indivíduos (HARDY, 2017). É interessante notar que a via comum desses fatores de risco ambientais é uma ativação do sistema imune dando origem a uma resposta inflamatória (BAILEY *et al.*, 2018).

Em paralelo a esses achados, dados provenientes de estudos de associação entre fenótipos e genótipos mostraram uma relação entre o complexo principal de histocompatibilidade, ou MHC (do inglês *major histocompatibility complex*) e a esquizofrenia. O Complexo principal de histocompatibilidade no cromossomo 6p representa uma região única do genoma, contendo genes que codificam antígenos leucocitários humanos (HLA) e muitos outros envolvidos no funcionamento imunológico (MCGUFFIN; POWER, 2013). Estudos posteriores realizaram um mapeamento mais preciso e encontraram três regiões independentes de associação. Uma dessas regiões parece ser o gene do componente 4 (C4) do sistema complemento (SEKAR *et al.*, 2016; WOO *et al.*, 2020).

Portanto, o conjunto dessas evidências sugere que, em pelo menos um grupo de pacientes, a esquizofrenia tem associação com atividade inflamatória de origem genética e/ou infecciosa e/ou um fenômeno autoimune, além disso, o sistema complemento parece ser um mediador entre fatores genéticos e ambientais relacionados ao surgimento da esquizofrenia (NIMGAONKAR *et al.*, 2017).

2.3 VISÃO GERAL DO SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento é formado por mais de 40 proteínas solúveis que estão distribuídas no plasma e expressas na superfície das células. No contexto da

resposta imune, funcionam como uma cascata sequencial de zimogênios que atuam na defesa imunológica contra patógenos e na remoção de células danificadas (DRUART; LE MAGUERESSE, 2019; MERLE *et al.*, 2015). Vários componentes do complemento são produzidos na forma biologicamente inativa, o que lhes permite coexistir no plasma ou serem produzidos pelas mesmas células, sem interagir uns com os outros e induzir uma ativação desnecessária e indesejada. Além do seu papel central na imunidade inata e na mediação da resposta imune adaptativa, o sistema complemento está envolvido em outras cascatas e processos como a da coagulação, reparo tecidual, angiogênese, placentação, sobrevivência de células tumorais e nos estados patológicos humanos (SARMA; WARD, 2011).

Tradicionalmente, a ativação e propagação do complemento têm sido descrita como ocorrendo em três diferentes vias: a clássica, a alternativa e a via das lectinas. Cada via é ativada por um mecanismo molecular diferente, resultando em uma alteração conformacional ou em uma clivagem do componente a jusante, que é ativado e ganha a capacidade de ativar o componente subsequente na cascata.

Nos indivíduos saudáveis, a via alternativa está permanentemente ativada em baixo grau. Assim, ocorre espontaneamente a transformação do componente 3 (C3) inativo em C3 ativo, processo chamado de “tick-over”, mecanismo que se propõe a monitorar a invasão de patógenos. Além dessa função sentinela a via alternativa também serve como um loop de amplificação para as vias clássica e alternativa. Até 80% do C3 depositado durante a ativação do complemento através da via clássica ou das lectinas pode ser o resultado do loop de amplificação da via alternativa (BRODSKY; MERRILL, 2018; MERLE *et al.*, 2015).

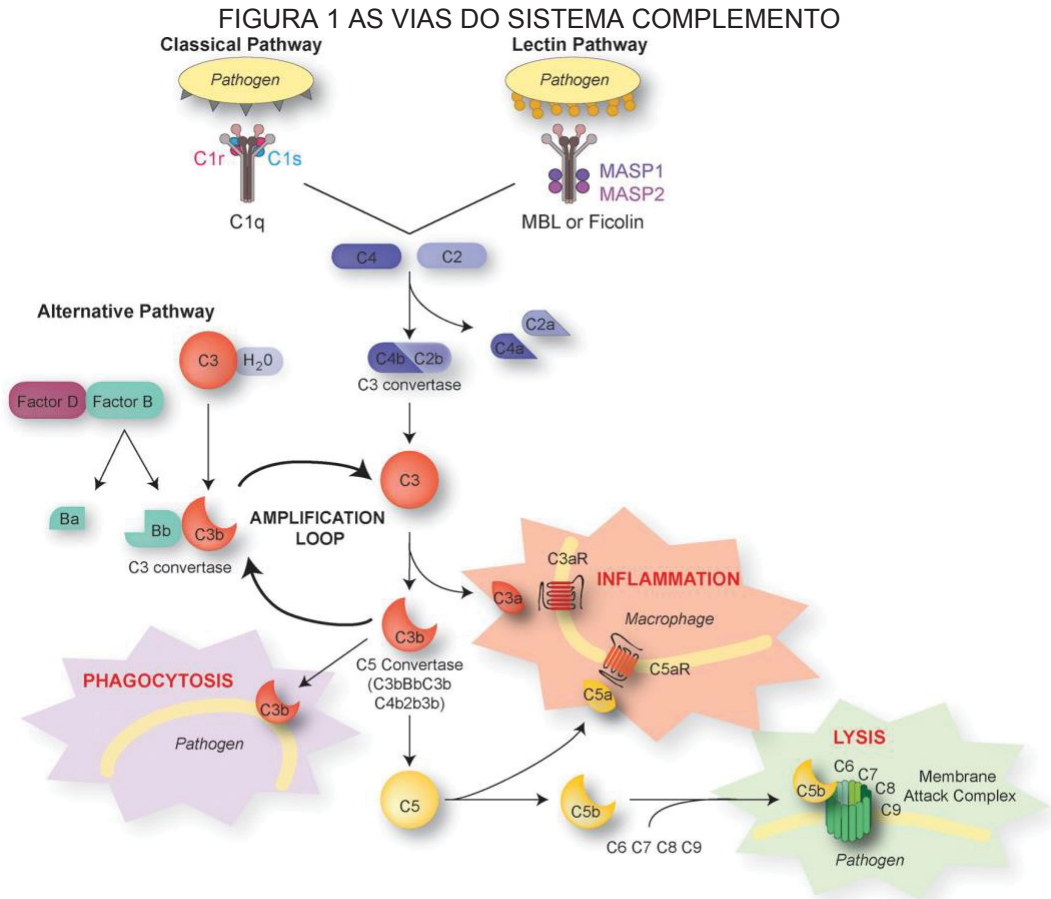
Na via clássica a molécula de reconhecimento é a C1q que pode se ligar a mais de 100 moléculas alvo diferentes, incluindo complexos imunológicos IgG e IgM e pentraxinas ligadas à superfície [proteína C reativa (PCR), pentraxina 3 (PTX-3)]. A C1q é inicialmente parte do complexo C1, que também compreende duas moléculas C1r e duas C1s. A ligação de C1q ao seu alvo resulta em uma mudança conformacional de C1q que ativa C1r, que por sua vez cliva e ativa as duas moléculas C1s do complexo C1 para formar a serino-protease C1s ativada. A forma ativada de C1s agora tem a capacidade de clivar C4 e C2, cujos produtos de clivagem se combinam para formar a C3 convertase C4b2b que ativa C3.

A via das lectinas tem sido descrita como um sistema que reconhece porções de carboidratos associadas a patógenos. Esses açúcares raramente estão

presentes nas proteínas do hospedeiro e nas superfícies celulares, mas são frequentemente expressos em bactérias, vírus e células que estão morrendo. Essa via é ativada através das proteínas da lectina de ligação à manose (MBL) ou ficolinas que fornecem uma base para a ativação das serino-proteases associadas MASP-1, MASP-2 e MASP-3 (BRODSKY; MERRILL, 2018; SARMA; WARD, 2011). Quando a MBL ou as ficolinas se ligam a um alvo as proteases são ativadas. A MASP-2 ativa o complemento e a MASP-1 pode ter um envolvimento menor na ativação do complemento. O papel da MASP-3 ainda não está totalmente esclarecido, mas parece estar relacionado à inibição da via das lectinas (MERLE *et al.*, 2015). A MASP-2 cliva e ativa as proteínas C2 e C4, gerando assim a C3 convertase (MAYILYAN; WEINBERGER; SIM, 2008).

Como um sistema complexo, o sistema complemento tem uma interação profunda com marcadores inflamatórios e a potencial inter-relação entre a Proteína C Reativa (PCR) e a via das lectinas tem sido recentemente estudada. Essa interação colaborativa parece auxiliar no descarte seguro de células hospedeiras lesadas e/ou apoptóticas, evitando respostas inflamatórias excessivas e danos aos tecidos (NAUTA *et al.*, 2003; ŚWIERZKO; CEDZYŃSKI, 2020; WANG; WU; SHUAI, 2021).

O C3 é o componente central do complemento e todas as vias confluem para o ponto de clivagem do C3 inativo, resultando na formação dos fragmentos bioativos: C3a que possui função inflamatória e C3b que é uma opsonina e pode se ligar e marcar qualquer superfície na sua proximidade. A C3b, juntamente com outros fatores pode montar a C5 convertase, o que permite a ativação posterior da cascata do complemento, levando, em última análise, a geração do fragmento quimiotático C5a e formação do complexo terminal do complemento C5b-9, também denominado complexo de ataque à membrana, que leva a destruição de microorganismos (MERLE *et al.*, 2015; VEERHUIS; NIELSEN; TENNER, 2011). As vias do sistema complemento estão resumidas na figura 1.



FONTE: Druart; Le Magueresse, 2019.

Em condições fisiológicas a ativação do complemento é limitada. Por outro lado, na presença de patógenos a ativação do complemento é máxima gerando um ambiente pró-inflamatório, contribuindo para a geração de uma resposta imune adaptativa e a rápida eliminação do patógeno. Tanto a estimulação ineficiente quanto a estimulação excessiva do sistema complemento está associadas ao surgimento de várias doenças como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Esclerose Múltipla e Doença de Alzheimer (MAYILYAN; WEINBERGER; SIM, 2008; MERLE *et al.*, 2015).

2.4 SISTEMA COMPLEMENTO E SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema complemento tem sido associado ao desenvolvimento, homeostase e regeneração do sistema nervoso central (SNC) tanto no período pré-natal quanto pós-natal (CARPANINI; TORVELL; MORGAN, 2019).

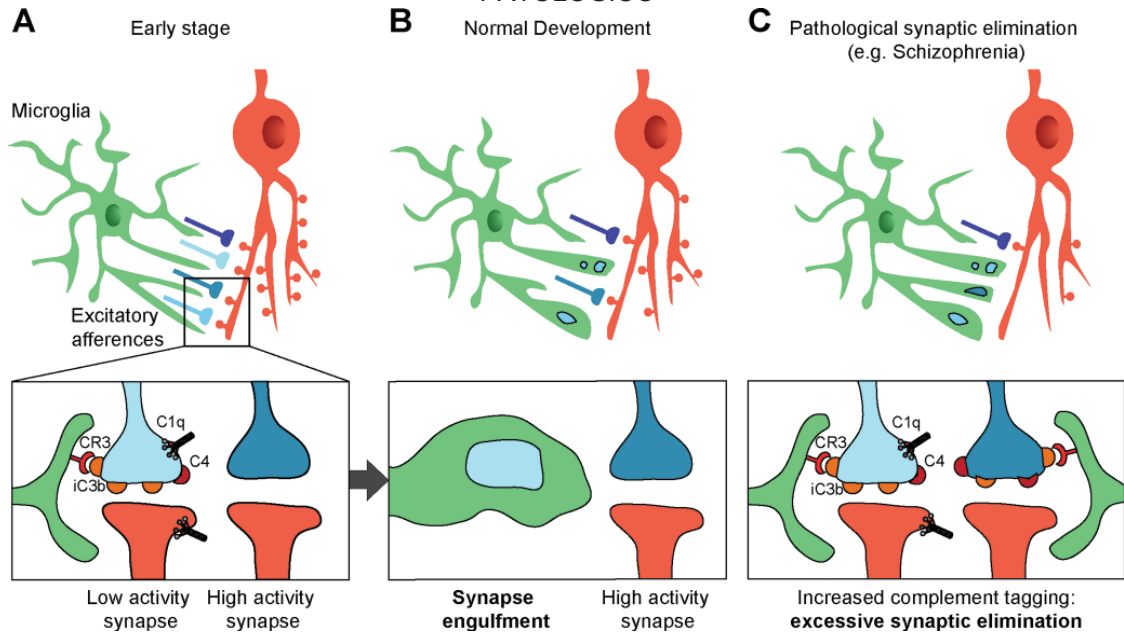
O principal local de produção do complemento é o fígado. No entanto, crescentes evidências indicam que componentes do sistema complemento são

expressos no SNC e podem ter suas expressões aumentadas frente a sinais inflamatórios (HOSOKAWA *et al.*, 2003; THOMAS *et al.*, 2000). Durante a inflamação, não apenas a micróglia e os astrócitos, mas também os neurônios, oligodendrócitos e células endoteliais do cérebro podem expressar componentes do sistema complemento. Os astrócitos compreendem cerca de 70% das células do cérebro, formando redes sinciciais ao redor dos neurônios. Em condições normais, sua principal função é homeostática, fornecendo energia aos neurônios e suporte neurotrófico além de tamponar íons e neurotransmissores. Por outro lado, durante estados inflamatórios produzem citocinas proinflamatórias, são capazes de fagocitar e podem até mesmo apresentar antígenos às células do sistema imune adaptativo. No entanto, a aquisição dessa imunocompetência é gerada às custas de um comprometimento de suas funções homeostáticas (CARPANINI; TORVELL; MORGAN, 2019).

Em relação a implicação do sistema complemento no neurodesenvolvimento, estudos recentes têm apontado a participação da via das lectinas na migração neuronal durante o desenvolvimento do neocortex. Normalmente há a expressão das proteínas C3, MASP1 e MASP2 no neocortex em desenvolvimento e a ausência dessas proteínas tem sido relacionada a uma migração neuronal desordenada e alterações na espessura da camada cortical cerebral (COULTHARD; HAWKSWORTH; WOODRUFF, 2018).

Já a via clássica do complemento tem sido relacionada com o processo de poda neuronal. Entende-se como poda neural a perda sináptica relacionada à idade e a eliminação de sinapses relacionadas a lesão axonal. C1q é o fator inicial da via clássica do complemento que leva à clivagem do componente central, C3. A clivagem de C3 resulta na produção da opsonina, C3b, que se liga às membranas próximas, atuando como um sinal para a micróglia circundante. Nesse sentido, o sistema complemento marca as sinapses redundantes para eliminação pela micróglia. Essa ação da micróglia é essencial para o desenvolvimento cerebral normal e plasticidade sináptica e, portanto, uma desregulação do sistema complemento causada por uma doença pode causar danos duradouros ao sistema nervoso central (COULTHARD; HAWKSWORTH; WOODRUFF, 2018; DRUART; LE MAGUERESSE, 2019). A figura 2 representa o mecanismo de poda neuronal mediado pelo sistema complemento.

FIGURA 2 ELIMINAÇÃO SINÁPTICA PELA MICRÓGLIA NO DESENVOLVIMENTO NORMAL E PATOLÓGICO



FONTE: Druart; Le Magueresse, 2019.

Tendo em vista a implicação do sistema complemento nas diversas etapas do desenvolvimento neuronal a sua disfunção tem sido relacionado com algumas doenças neurodesenvolvimentais, dentre elas a Esquizofrenia (COULTHARD; HAWKSWORTH; WOODRUFF, 2018; DRUART; LE MAGUERESSE, 2019).

2.4.1 SISTEMA COMPLEMENTO NA ESQUIZOFRENIA

Os estudos que avaliam o sistema complemento na esquizofrenia são marcados pela heterogeneidade metodológica. De maneira geral, os estudos podem avaliar o sistema complemento através dos níveis séricos das proteínas envolvidas em sua cascata ou através da atividade de suas vias.

Dois estudos comparando os níveis de C3 em pacientes com esquizofrenia crônica, transtorno de humor bipolar e controles saudáveis, encontraram níveis séricos significativamente maiores de C3 nos pacientes com esquizofrenia comparados aos outros grupos. Os níveis de C4 não diferiram entre os grupos. De acordo com os autores a ativação do complemento se daria pela via alternativa uma vez que não houve aumento dos níveis de C4. Além disso, uma possível explicação para essas diferenças nos níveis de C3 seria a longa duração da esquizofrenia em comparação com o padrão episódico do transtorno de humor bipolar (FERNANDES *et al.*, 2010; SÓRIA *et al.*, 2010).

Outros pesquisadores tem estudado alterações na atividade das vias do sistema complemento, contribuindo no entendimento de que o sistema imune está envolvido na etiopatogenia da esquizofrenia (LI *et al.*, 2012; MAYILYAN; WEINBERGER; SIM, 2008). Um estudo conduzido Mayilyan *et al.* (2006) com 45 portadores de esquizofrenia e 62 controles sadios encontrou níveis similares de MBL e atividade da MASP-1 entre os grupos. No entanto, a atividade da MASP-2 ligada à MBL, e portanto, a capacidade de ativação do complemento mediada pela MBL e MASP-2 está aumentada em pacientes esquizofrênicos em comparação aos controles sadios. Esses achados amparam a ideia de que uma desregulação do sistema complemento está envolvida na esquizofrenia (MAYILYAN *et al.*, 2006). Apesar do crescente interesse na relação entre disfunções no sistema complemento e a esquizofrenia o comportamento imunoinflamatório durante o curso da doença e sua relação com a gravidade da doença tem sido pouco explorado (MONGAN *et al.*, 2020).

Um recente estudo investigou se as proteínas do sistema complemento estão alteradas nas diferentes fases da esquizofrenia. Para isso foram avaliados os níveis de C3, C4 e C1q de 183 pacientes (83 controles sadios, 10 em risco ultra-alto, 40 em primeiro episódio psicótico e 50 com esquizofrenia crônica). Os resultados indicaram que um aumento da atividade do complemento pode estar particularmente aumentado no início da psicose (LASKARIS *et al.*, 2017).

Em uma amostra mista Berger *et al.* (1997) avaliou 56 pacientes (12 com depressão, 32 com esquizofrenia e 12 controles) buscando estabelecer uma relação entre gravidade da doença e aumento de biomarcadores, avaliando a atividade inflamatória no estado agudo da doença e após a remissão. A IL-6 esteve aumentada tanto na agudização da depressão quanto esquizofrenia comparada aos controles. Depois da remissão, os níveis de IL-6 diminuíram e não foram diferentes dos controles (BERGER, 1997).

Mao *et al.* (2016) em um estudo de caso-controle com 40 pacientes e 40 controles saudáveis investigaram a relação entre fatores imunes e comportamento agressivo em pacientes com esquizofrenia. Os autores encontraram níveis plasmáticos de C3 diminuídos em relação aos controles sadios ($p=0,024$) e os níveis de C3 estiveram inversamente relacionados com a gravidade da doença mensurada através da PANSS ($p=0,03$). Não foi encontrada correlação entre os escores da escala negativa da PANSS e os níveis de C3, IL-17, IL-23, TGF- β 1 ($p>0,05$). O

estudo conclui que a deficiência de complemento encontrada pode ser devido a um consumo excessivo de C3 semelhante ao que ocorre em outras doenças autoimunes e que a gravidade dos sintomas foi positivamente relacionada com a deficiência nos níveis de C3 (MAO *et al.*, 2016).

Um estudo conduzido por Ali *et al.* (2017) que incluiu 44 pacientes com esquizofrenia e 55 controles saudáveis, investigou se o estresse oxidativo, marcadores imunoinflamatórios e os níveis da metaloproteinase da matriz-9 (MMP-9) estariam envolvidos na patogênese da esquizofrenia. Dentre outros achados, o estudo encontrou que as concentrações de C3, PCR e IL-6 foram significativamente maiores em pacientes do que nos controles. As concentrações de C4 não diferiram entre os grupos, sugerindo novamente uma ativação por intermédio da via alternativa do complemento (ALI *et al.*, 2017). Esse estudo não encontrou uma relação significativa entre C3, C4 e os escores da PANNS. Por outro lado a PANNS mostrou uma correlação positiva significativa com os níveis de interleucina-6 e a Proteína-C Reativa (ALI *et al.*, 2017).

O estudo de Morera *et al.* (2007), avaliou os níveis de ceruloplasmina, C3 e C4 em 15 pacientes com esquizofrenia paranoide buscando estabelecer uma relação entre marcadores inflamatórios e psicopatologia na esquizofrenia, utilizando a PANSS. Nenhum item da escala positiva apresentou uma correlação positiva com as proteínas de fase aguda avaliadas. Apenas dois itens (déficit de atenção e esquivia social ativa) da escala de psicopatologia geral se correlacionaram positivamente e significativamente com as proteínas de fase aguda mensuradas. Do total de sete itens da escala negativa, cinco deles (afetividade embotada, contato pobre, retraimento social passivo/apático, falta de espontaneidade e fluência e pensamento estereotipado) mostraram uma correlação positiva e significativa com a ceruloplasmina, C3 e C4 (MORERA *et al.*, 2007).

Outros estudos com amostras de pacientes não esquizofrênicos mostram evidências da relação entre sintomas depressivos, inflamação e sistema complemento. Um recente estudo conduzido por Pillai *et al.* (2019) encontrou níveis diminuídos de C3 no líquido de pacientes idosos deprimidos comparados a controles saudáveis. Somam-se a isso, crescentes evidências de que citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-6, IL 1 beta e TNF-alfa estão elevadas em pacientes com depressão (DOWLATI *et al.*, 2010; HANNESTAD; DELLAGIOIA; BLOCH, 2011; NA *et al.*, 2014; PILLAI *et al.*, 2019). É possível que alguns sintomas da depressão não melhorem

completamente devido a elevações sustentadas dessas citocinas. Isso é corroborado pelo estudo de Yoshimura *et al.* (2009) em que os níveis de IL-6 foram associados à refratariedade ao tratamento antidepressivo (YOSHIMURA *et al.*, 2009).

Recente metanálise conduzida por Mongan *et al.* (2020) encontrou resultados inconsistentes em relação a disfunção do complemento na esquizofrenia. Não foram encontradas diferenças significativas entre casos e controles quando foi avaliada a atividade da via clássica, C3 e C4 e resultados conflitantes foram encontrados em 2 estudos da atividade da via alternativa. Os autores fazem uma interessante análise sobre os motivadores desses resultados inconsistentes. Em primeiro lugar os autores apontam a escassez de estudos para várias proteínas do sistema complemento. Além disso, os métodos de mensuração também variam consideravelmente entre os estudos limitando sua capacidade de comparação. Diferenças no manuseio, processamento e armazenamento das amostras também são relevantes. Desenhos de estudos diferentes também podem ter contribuído para essa heterogeneidade. Grupos controle não representativos são um exemplo disso. Muitos estudos também não controlaram para importantes variáveis confundidoras como IMC, idade, tabagismo, uso de substâncias psicoativas, uso de antipsicóticos e comorbidades clínicas. Grande parte dos estudos possuem tamanhos de amostra insuficientes para mostrar diferenças consistentes. Outro ponto é que as alterações do sistema complemento podem ocorrer apenas no início do transtorno e estarem quiescentes no momento do diagnóstico (geralmente muitos anos após o início dos sintomas) e, portanto, não detectáveis nesse momento em comparação com os controles. A alta heterogeneidade estatística encontrada na metanálise não foi totalmente explicada pela variação entre os estudos no uso de antipsicóticos, estado de hospitalização e metodologia do ensaio. Uma possível explicação para essa heterogeneidade seria de que a disfunção imunológica da esquizofrenia ocorreria em apenas uma subpopulação de pacientes, possivelmente mais graves (MONDELLI *et al.*, 2015; MONGAN *et al.*, 2019). Esses pacientes seriam menos propensos a responder aos tratamentos atuais e poderiam ser beneficiados de terapias imunomodulatórias associadas (CHO *et al.*, 2019).

3 OBJETIVO DA PESQUISA

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Verificar se existe associação entre psicopatologia da esquizofrenia e os níveis séricos de Proteína-C Reativa, C3 e ativação da via das lectinas (MBL e ficolinas).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Avaliar sintomas positivos, negativos, de psicopatologia geral, depressivos e a funcionalidade de pacientes com esquizofrenia;

2) Avaliar níveis séricos de Proteína-C Reativa ultrasensível, C3 e ativação da via das lectinas (MBL e ficolinas) em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia; e,

3) Estabelecer associação entre o perfil inflamatório e imunológico de pacientes com esquizofrenia e a gravidade da doença controlando para índice de massa corporal (IMC), idade, dose diária de antipsicótico e sexo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR (CAAE: 78740017.3.0000.0096). Todos os participantes forneceram seu consentimento informado por escrito antes da inclusão no estudo.

4.2 PARTICIPANTES

Foram selecionados pacientes ambulatoriais do Programa de Atenção ao Paciente com Transtorno Psicótico-PROAP (SAM 22) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de Esquizofrenia estabelecido por psiquiatras de acordo com a Entrevista Estruturada para o DSM-5 (SCID-V).

Foram excluídos aqueles com condições que interferem em marcadores inflamatórios como HIV, alergias, condições reumatológicas ou imunológicas e pacientes submetidos a tratamentos imunomodulatórios. Também foram excluídos pacientes com abuso/dependência de álcool ou outras substâncias ilícitas, tabagistas de mais de 10 cigarros/dia e aqueles com diagnóstico clínico de deficiência intelectual grave.

Todos os pacientes estavam sob tratamento psicofarmacológico.

4.3 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Os instrumentos utilizados para avaliação das variáveis clínicas e demográficas foram:

4.3.1 Protocolo de Inclusão-PROAP/HC-UFPR

Questionário desenvolvido pela equipe do Programa de Atenção ao Paciente Psicótico (PROAP). Inclui perguntas sobre dados sócio-demográficos, classificação

socioeconômica (ABIPEME), histórico de fatores de risco, dados clínicos e avaliação retrospectiva de sintomas psicóticos.

4.3.2 Teste de Dependência de Nicotina de Fargerström

O Teste de Dependência de Nicotina de Fargerström é um teste validado e traduzido para o português utilizado para rastreamento de dependência física ao tabaco. Consiste em seis perguntas simples, às quais são atribuídos valores que podem variar de zero a três. A avaliação da somatória dos pontos permitirá avaliar o grau de dependência à nicotina (BARBISAN J, 2007; MENESES-GAYA; ZUARDI; LOUREIRO, 2009).

4.3.3 Escala das Síndromes Positiva e Negativa

A Escala das Síndromes Positiva e Negativa (do inglês Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) possui trinta itens que correspondem aos sintomas positivos, negativos e de psicopatologia geral da esquizofrenia, validados para o português (HIGUCHI *et al.*, 2014). Para avaliação de cada um dos itens é realizada uma entrevista clínica ancorada com duração de aproximadamente 45 minutos que considera os dados observados durante a entrevista e o relato de familiares ou profissionais que acompanham o paciente. Toda informação obtida é referente a sintomatologia dos últimos 7 dias (KAY SR, FISZBEIN A, 1987).

O escore total da PANSS varia de 30 a 210 pontos. Em uma comparação entre os escores da PANSS e da Escala de Impressão Clínica Global (do inglês Clinical Global Impression Scale - CGI), ser “pouco doente” corresponde à pontuação de 58 na PANSS; “moderadamente doente” corresponde à pontuação de 75 na PANSS; “marcadamente doente” corresponde à pontuação de 95 na PANSS e “gravemente doente” corresponde à pontuação de 116 na PANSS (LEUCHT *et al.*, 2005)

No Brasil, os estudos que avaliaram a confiabilidade da escala encontraram bons níveis em relação à escala positiva, porém alguns itens da escala negativa não alcançaram uma boa concordância entre examinadores. Apesar disso, a Escala das Síndromes Positiva e Negativa é um dos instrumentos mais utilizados no mundo para avaliação de sintomas psicóticos (VESSONI, 1993).

4.3.4. Escala de Performance Social e Pessoal

A Escala de Performance Social e Pessoal (PSP) foi desenvolvida para avaliar o desempenho social e pessoal independentemente da sintomatologia. Foi traduzida e adaptada para o português. A PSP considera quatro áreas de desempenho social e individual: atividade socialmente úteis; relações pessoais e sociais; cuidados pessoais e comportamentos inconvenientes e agressivos. A escala PSP avalia o grau de dificuldade que um paciente apresenta nesses quatro domínios no período de um mês. Pode ser aplicada por diferentes profissionais após um período curto de treinamento sem perder a confiabilidade. Os escores variam de zero a 100% de funcionamento. Escores de 71 a 100 indicam ausência de dificuldades ou dificuldades leves; de 31 a 70 indicam graus variados de dificuldade; de 1 a 30 indicam atividade que requer suporte intensivo ou supervisão. A PSP possui características favoráveis à sua utilização na prática clínica como facilidade e rapidez na aplicação e boa confiabilidade entre avaliadores (DE SÁ; DE SOUZA, 2007; MENEZES *et al.*, 2012).

4.3.5 Entrevista Estruturada para o DSM-5 – Versão Clínica

A entrevista estruturada para o DSM-5-Versão Clínica é uma entrevista semiestruturada para realizar diagnósticos em adultos de acordo com Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5). A versão do clínico (SCID-5-CV) abrange os diagnósticos mais comumente vistos em contextos clínicos: transtornos depressivos e bipolares, espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, transtornos por uso de substâncias, transtornos de ansiedade (transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade social, transtorno de ansiedade generalizada), transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e transtorno de ajustamento.

4.3.6 Escala Calgary de depressão para esquizofrenia

A escala Calgary de Depressão na Esquizofrenia (ECDE) foi traduzida e validada para o português, apresentando altos coeficientes de confiabilidade entre

examinadores, de consistência interna, de validade concorrente e de validade discriminante, sendo, portanto, um instrumento válido para se aferir depressão em pacientes com esquizofrenia em nosso meio (BRESSAN *et al.*, 1998). A escala é composta por nove itens, cada um composto por descritores que vão de zero a três e indicam sintomas ausentes, leves, moderados ou graves. Os itens compreendem: depressão, desesperança, auto depreciação, ideias de culpa, depressão matinal, acordar cedo, pensamentos suicidas, depressão observada e o último item é baseado nas observações durante toda a entrevista. Considera-se em episódio depressivo aqueles pacientes com escores maiores do que sete (ADDINGTON; ADDINGTON; MATICKA-TYNDALE, 1993; ADDINGTON; ADDINGTON; SCHISSEL, 1990).

Um estudo realizado por Addington *et al.* (1992), avaliou a ECDE e a comparou com a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, o Inventário de Depressão de Beck e uma medida de depressão derivada da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve. Esse estudo demonstrou que o ECDE é unidimensional, tendo a mesma validade para pacientes ambulatoriais e não ambulatoriais. Além disso, evidenciou que a escala possui alta consistência interna, sendo uma escala parcimoniosa e confiável para avaliar depressão tanto em pacientes em estágios agudos quanto residuais da esquizofrenia (ADDINGTON *et al.*, 1992; ADDINGTON; ADDINGTON; ATKINSON, 1996).

4.4 BIOMARCADORES

Foram coletadas amostras periféricas de 5mL de sangue por venopunção antecubital no mesmo dia da entrevista clínica. O sangue foi imediatamente centrifugado a 4000g por 10 minutos e o plasma armazenado a -80°C até a dosagem dos biomarcadores. Os soros de 10 pacientes foram armazenados a -20°C e foram excluídos da análise funcional para evitar possível viés de aferição.

O método utilizado para avaliar os níveis de PCR foi a imunonefelometria, método reprodutível e capaz de medir a PCR com baixos limites de detecção. O ensaio funcional de ativação da via das lectinas e o método adotado para a dosagem sérica de C3 são detalhadamente descritos a seguir.

4.4.1 Ensaio funcional de ativação da via das lectinas pela MBL e pelas ficolinas

A ativação da via das lectinas foi avaliada na presença de manana ou BSA-NAc, quantificando-se a presença de moléculas de C4 por ELISA (BAVIA *et al.*, 2019). Placas de poliestireno foram sensibilizadas com 100 µl/poço de solução de manana (10 µg/mL, Sigma) ou BSA-NAc (25µg/mL, Promega), em tampão carbonato (0.1M NaHCO₃, 0.1M Na₂CO₃, pH 9,6) por 16 h à 4°C. As placas foram lavadas com PBS-T 0,05%, bloqueadas com 1% de BSA em PBS por 1h a 37°C. Após as lavagens as placas foram incubadas por 1h a 37°C com 100 µl/poço de soro humano normal (SHN) em diferentes diluições (para ativação via MBL: 1:50, 1:67, 1:89, 1:118, 1/157, 1/209 e para ativação via ficolinas: 1:10, 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320) em tampão HEPES/NaCl⁺⁺ (HEPES 10mM, 150mM NaCl, 1mM MgCl₂, 2mM CaCl₂, 0.1% gelatina, pH 7.4) como curva padrão. A atividade da via da lectina do soro padrão fornece o valor arbitrário de 1 unidade por mL (ou 1000 mUA/mL). Assim, cada diluição do SHN corresponde a 1000, 750, 563, 422, 316, 237, 178 e 133 mUA/mL, respectivamente. As amostras foram diluídas 1:80 e 1:30 para os ensaios de ativação da via das lectinas pela MBL e pelas ficolinas, respectivamente. Após lavadas, as placas foram incubadas por 1 h a 37 °C com o anticorpo anti-C4 humano (Calbiochem, policlonal feito em cabra) diluído 1/4000 em PTB (PBS/0,05% Tween/ 1% BSA). Depois da incubação, as placas foram lavadas novamente e incubadas por 1 h a 37 °C com o anticorpo conjugado com fosfatase alcalina (anti-IgG policlonal anti-cabra, Calbiochem) diluído 1/30000 em PTB. A revelação foi feita após três lavagens, usando-se o substrato PNPP (p-Nitrophenyl Phosphate, Disodium Salt, Calbiochem) (1 mg/mL) diluído em tampão de revelação (1M dietanolamina, 0.5mM MgCl₂, pH9.8). Após 15 min. à 37°C, foi realizada a primeira leitura da absorbância a 405 nm, e mais duas leituras a cada 15 minutos. Para o cálculo final das unidades arbitrárias usamos a média das três leituras.

De maneira geral, com o ensaio funcional da via das lectinas observamos a deposição de C4 na placa. Isso significa que as ficolinas (1,2 e 3) ligaram-se a BSA-NAc e isso levou a ativação das MASPs, que por sua vez clivou C4 em C4a e C4b. C4b se ligou covalentemente na placa e C4a foi liberado para o sobrenadante. Assim, está sendo avaliado o complexo Ficolinas (1,2 e 3) /MASP/C4b. De maneira análoga ocorre para a MBL. Só que a MBL se ligou a manana e após a ativação das MASPs teremos o complexo MBL/MASP/C4b.

4.4.2 Elisa *in house* para C3

Neste ensaio os poços da placa de poliestireno foram sensibilizados com 100 µl de anticorpo policlonal anti-C3 humano feito em cabra (3.4ug/mL, Sigma Cat. C-7761) em tampão carbonato (0.1M NaHCO₃, 0.1M Na₂CO₃, pH 9,6) por 16 h à 4°C. Em seguida, lavou-se a placa com PBS-T 0,05% por 3 vezes e depois foi adicionado 300 µl/poço da solução de bloqueio PBS-T com 5% de leite desnatado incubando-se a 37°C por 30min. Após novas lavagens, foram aplicados, 100 µl/poço das amostras na placa diluídas 1:96000 em PBS-T e incubou-se por 1 h a 37 °C. Como curva padrão empregamos uma diluição seriada na razão ½ do controle cuja concentração de C3 é 110mg/dL. Em seguida, lavou-se a placa novamente e foram empregados 100 µl do anticorpo secundário anti-C3 humano feito em cabra conjugado à peroxidase (Cappel Cat.# 55237 Lot.#07618) na diluição 1:24000 em PBS-T com 5% de leite desnatado, seguido por incubação por 1 h a 37 °C. Na sequência, lavou-se novamente a placa e aplicaram-se 100 µl do revelador TBM (KPL Cat.53-00-03) e incubou-se a placa por 10min a temperatura ambiente no escuro. A reação foi parada com a adição de 100uL/poço de HCl 1N. Absorbância foi lida a 450 nm.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando os programas IBM SPSS Statistics for Mac, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. e JAMOVI, versão 1.6.9.0. Para estimar o poder estatístico foi utilizado o programa G*Power versão 3.1.9.6.

Os dados descritivos foram expressos em média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e frequências para variáveis categóricas. Para nossa análise, utilizamos modelos de regressão linear múltipla. As variáveis dependentes foram níveis séricos de PCR, níveis séricos de C3, ativação das ficolinas e ativação da MBL. Dentro de cada variável dependente, usamos separadamente os escores da ECDE, da PANSS e da PSP como variáveis independentes para evitar colinearidade. As covariáveis incluídas nos modelos foram IMC, idade, dose diária de antipsicótico em equivalentes de clorpromazina e sexo. Essas variáveis foram associadas a aumentos de marcadores inflamatórios em outros estudos (MONGAN *et al.*, 2020; WOO *et al.*, 2020).

Nenhum dos pressupostos da regressão linear foram violados. Os resíduos nos modelos de regressão foram testados com o teste de Shapiro-Wilk. A possível autocorrelação de dados foi analisada com o teste de Durbin-Watson. A multicolinearidade foi avaliada usando a Estatística de Tolerância e o Fator de Inflação da Variância (VIF). A linearidade e a homocedasticidade foram avaliadas inspecionando visualmente os gráficos e calculando a distância de Cook. Dados individuais com resíduos padronizados maiores que 3, ou com distância de Cook maior que 1, foram excluídos da análise da regressão. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Do total de 62 pacientes inicialmente avaliados para inclusão no estudo, dois não preencheram os critérios para diagnóstico de esquizofrenia, dez eram tabagistas e um apresentava Hepatite C.

A amostra final foi constituída de 49 participantes, dos quais 17 (34%) eram mulheres e 32 (66%) eram homens. A idade média da amostra foi de $41 \pm 13,6$ anos. Os escores médios da PANSS, ECDE e PSP foram $61,2 \pm 16,4$, $1,85 \pm 3,27$ e $55,1 \pm 17,9$, respectivamente. A escolaridade média foi de $9,4 \pm 3,7$ anos e a média do IMC foi de $27,2 \pm 5,41 \text{ kg/m}^2$. A dose diária média de antipsicótico foi de 549 ± 265 mg em equivalentes de clorpromazina. A média do IMC foi de $27,3 \pm 5,45 \text{ kg/m}^2$. Quatro participantes (8,2%) tiveram escore da ECDE acima de 7. Foram excluídos da análise dois dados discrepantes com resíduos padronizados maiores que 3, identificados na análise da regressão da ativação das ficolinas e na da PCR. Não foram identificados dados discrepantes na regressão da ativação da MBL nem na de C3.

As características clínicas e demográficas da amostra e os níveis dos biomarcadores estão sumarizados na tabela 1.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA AMOSTRA E NÍVEIS DE BIOMARCADORES.

	Esquizofrenia (n=50)
IDADE	41 (13,6) anos
IMC	27,2 (5,41) kg/m^2
MEDICAÇÃO*	549 (265) mg
ESCOLARIDADE	9,4 (3,7) anos
ESCORE DA PSP	55,1 (17,9)
ESCORE ECDE	1,85 (3,27)
ESCORE DA PANSS	61,2 (16,4)
NÍVEL SÉRICO DA PCR	0,337 (0,314) mg/dL
ATIVAÇÃO DAS FICOLINAS	302 (637) mUA/mL
ATIVAÇÃO DA MBL	621 (413) mUA/mL
NÍVEL SÉRICO DE C3	102 (29,7) mg/dL

FONTE: O Autor (2021).

NOTA: Dados apresentados como média (desvio padrão). Os soros de 10 pacientes foram excluídos da análise funcional.

LEGENDA: *Dose diária de antipsicótico em equivalentes de Clorpromazina (LEUCHT *et al.*, 2016).

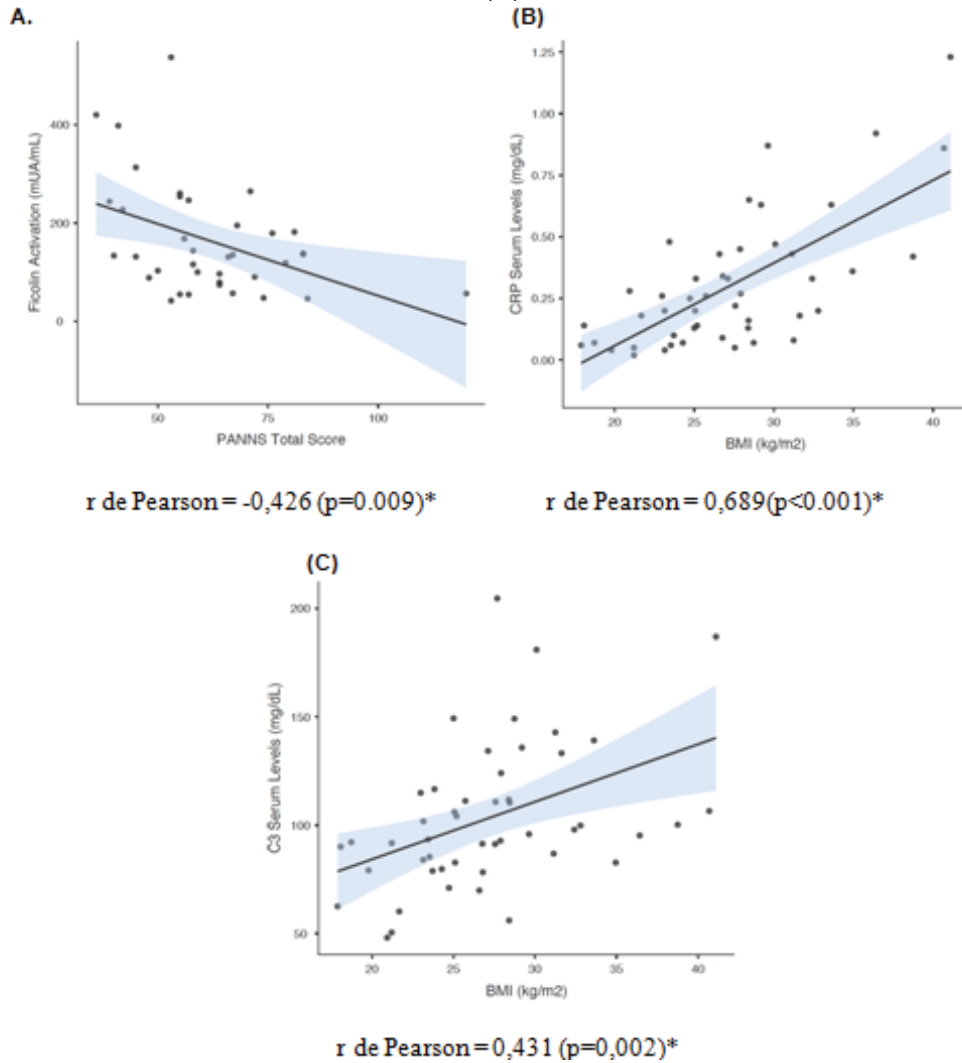
A ativação das ficolinas apresentou uma associação negativa com o escore total da PANSS ($F(5,31) = 2,577$, $p < 0,05$) com um $R^2 = 0,294$ e um β para a PANSS = $-3,286$, $p < 0,01$, com um poder estatístico de 80%). Nenhuma outra covariável apresentou uma associação significativa com a ativação das ficolinas (idade $\beta = -0,307$, $p = 0,834$; sexo $\beta = 29,18$, $p = 0,438$; IMC $\beta = -5,688$, $p = 0,096$; dose diária de antipsicótico $\beta = 0,019$, $p = 0,793$). A ECDE ($\beta = -0,141$, $p = 0,998$) e a PSP ($\beta = 1,087$, $p = 0,356$) também não foram associadas a ativação das ficolinas.

O IMC apresentou uma associação significativa com os níveis séricos de C3 ($\beta = 3,087$, $p < 0,001$) e PCR ($\beta = 0,034$, $p < 0,001$). Nenhuma outra covariável foi associada aos níveis de C3 ($F(5,43) = 3,111$, $p = 0,017$) com um $R^2 = 0,266$ (idade $\beta = 0,143$, $p = 0,682$; sexo $\beta = 14,745$, $p = 0,142$; IMC $\beta = 3,097$, $p = 0,001^*$; dose diária de antipsicótico $\beta = 0,027$, $p = 0,118$ e PANNS $\beta = 0,025$, $p = 0,118$, com um poder estatístico de 76%) e PCR ($F(5,40) = 8,796$, $p < 0,000011$) com um $R^2 = 0,524$ (idade $\beta = -0,004$, $p = 0,147$; sexo $\beta = -0,006$, $p = 0,932$; IMC $\beta = 0,035$, $p < 0,001$, com um poder estatístico de 77%; dose diária de antipsicótico $\beta = -0,000123$, $p = 0,294$ e PANNS $\beta = 0,004$, $p = 0,073$). A ECDE ($\beta = -0,006$, $p = 0,531$) e a PSP ($\beta = -0,002$, $p = 0,231$) não foram associadas aos níveis de PCR e os níveis de C3 também não foram associados a ECDE ($\beta = -1,926$, $p = 0,171$) e PSP ($\beta = 0,117$, $p = 0,656$).

A ativação da MBL não se associou com nenhuma covariável ($F(5,33) = 0,720$, $p = 0,613$) com um $R^2 = 0,098$ (idade $\beta = -8,267$, $p = 0,141$; sexo $\beta = -14,442$, $p = 0,921$; IMC $\beta = 2,953$, $p = 0,822$; dose diária de antipsicótico $\beta = 0,057$, $p = 0,840$ e PANNS $\beta = -2,716$, $p = 0,560$). A ECDE ($\beta = -24,859$, $p = 0,249$) e a PSP ($\beta = 5,272$, $p = 0,200$) também não foram associadas à ativação da MBL.

A figura 3 representa o diagrama de dispersão as principais correlações encontradas, sem controle das covariáveis.

FIGURA 3 DIAGRAMAS DE DISPERSÃO ENTRE ATIVAÇÃO DAS FICOLINAS E O ESCORE TOTAL DA PANSS (A), NÍVEIS SÉRICOS DE PCR E IMC CRP (B) E NÍVEIS SÉRICOS DE C3 E IMC (C).



FONTE: O Autor (2021).

LEGENDA: *sem controle para covariáveis.

6 DISCUSSÃO

Os principais resultados da nossa pesquisa foram uma associação negativa significativa entre a ativação das ficolinas e o escore total da PANSS. Além disso, encontramos uma associação positiva significativa entre o IMC e os níveis séricos de C3 e PCR. De acordo com nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a correlacionar a ativação das ficolinas com a gravidade da esquizofrenia.

Estudos prévios mostram alterações na via das lectinas em pacientes com esquizofrenia comparados a controles saudáveis. Mayilyan *et al.* (2006), comparando uma amostra de pacientes com esquizofrenia crônica e controles sadios encontraram níveis similares de MBL e atividade da MASP-1 entre os grupos. No entanto, a atividade da MASP-2 ligada à MBL, e portanto, a capacidade de ativação do complemento mediada pela MBL e MASP-2 está aumentada em pacientes esquizofrênicos em comparação aos controles sadios (MAYILYAN *et al.*, 2006). O mesmo grupo de pesquisadores avaliou o comportamento da via das lectinas em pacientes com esquizofrenia crônica agudizados comparados a controles sadios. Atividades significativamente maiores dos complexos MBL-MASP-1 e MBL-MASP-2 foram detectados nos pacientes agudizados. Além disso a atividade da via das lectinas iniciada pela MASP-MBL mostrou-se aumentada. Comparada com os controles, os pacientes com esquizofrenia em episódio agudo tiveram aumento de mais de 40% na L-ficolina sérica e 15% na atividade de L-ficolina-MASP-2. Nesse estudo, a atividade da L-Ficolin-MASP-1 não foi detectável (MAYILYAN *et al.*, 2007). Outro interessante estudo conduzido por Boyajyan *et al.* (2013) mostrou níveis aumentados de H-Ficolina em pacientes com esquizofrenia crônica e em primeiro episódio psicótico. A H-ficolina é um complexo relacionado a ativação da via das lectinas e um marcador de apoptose (BOYAJYAN *et al.*, 2013).

Pesquisas nas últimas duas décadas tem mostrado que as ficolinas fazem parte de um poderoso sistema de remoção de células apoptóticas e restos celulares. A associação inversa encontrada entre a ativação das ficolinas e a gravidade de doença mensurada pela PANSS pode estar relacionada ao aumento da atividade inflamatória em pacientes esquizofrênicos mais sintomáticos. Essa inflamação pode ser responsável pelo acúmulo de detritos celulares e células apoptóticas, gerando consumo excessivo dos componentes da via das lectinas. Esses achados

corroboram a nossa hipótese inicial de que há uma correlação positiva entre inflamação e gravidade da esquizofrenia.

A apoptose é uma forma de morte celular programada que freqüentemente ocorre sem inflamação. É um processo de homeostase celular normal e em indivíduos saudáveis todos os dias bilhões de células morrem por esse mecanismo. No entanto, algumas condições inflamatórias podem exceder a capacidade fisiológica de depuração de células apoptóticas, resultando na liberação de conteúdo inflamatório e tóxico, levando a graves danos teciduais e exposição a autoantígenos (NAUTA *et al.*, 2003; WANG; WU; SHUAI, 2021). Esse desequilíbrio na remoção das células apoptóticas tem sido demonstrado no Lúpus Eritematoso Sistêmico, uma doença que pode apresentar sintomas neuropsiquiátricos, semelhantes à esquizofrenia (Wang *et al.*, 2021). É interessante notar que a esquizofrenia e as doenças autoimunes compartilham fatores de risco semelhantes que incluem uma interação entre fatores ambientais, como infecções e estresse, juntamente com fatores genéticos da região do antígeno leucocitário humano (HLA) (Jeppesen e Benros, 2019). No caso da esquizofrenia, ainda não está claro se as alterações no processo de limpeza celular são um evento primário determinado geneticamente e que ocorre nas fases iniciais do neurodesenvolvimento ou se são um mecanismo sobreposto à inflamação crônica de outra origem.

Nossos resultados mostraram também uma associação entre IMC e os níveis séricos de PCR e C3, o que está de acordo com diversos estudos com amostras de pacientes sem transtorno psiquiátrico (CIANFLONE *et al.*, 2005; GABRIELSSON *et al.*, 2003). Os adipócitos são uma importante fonte de produção de C3 além daquela produzida pelo fígado em resposta a IL-1 e em macrófagos ativado. Está bem estabelecido que o tecido adiposo produz todos os fatores da via alternativa do sistema complemento e diversas citocinas como o TNF-alfa e a IL-6 (ARONSON *et al.*, 2004; GABRIELSSON *et al.*, 2003). Estima-se que cerca de 25% da IL-6 sistêmica seja produzida pelo tecido adiposo. Uma vez que a síntese de PCR pelo fígado é predominantemente regulada pela IL-6, acredita-se que a IL-6 proveniente do tecido adiposo contribua para o aumento da PCR em indivíduos obesos (VISSER *et al.*, 1999). Apesar dessas evidências, a maioria dos estudos que investiga as proteínas do sistema complemento e/ou citocinas na esquizofrenia não tem controlado seus resultados para o IMC, o que compromete, em parte, a validade desses resultados.

Estudos prévios encontraram níveis elevados de IL-6 durante a agudização tanto da depressão quanto da esquizofrenia e normalização dos níveis de IL-6 após a remissão dos sintomas (BERGER, 1997; PAE *et al.*, 2006). Nesse sentido os níveis de PCR podem se comportar como um marcador de estado na esquizofrenia, ou seja, aumentam durante o período de agudização e normalizam com o tratamento antipsicótico. Esses achados estariam de acordo com nosso estudo que não encontrou uma associação entre os níveis de PCR e gravidade de doença e uma amostra de pacientes crônicos.

Esse padrão de alteração de citocinas na fase aguda e na fase estável podem ser atribuíveis tanto aos diferentes estágios da doença como à influência do tratamento antipsicótico (MILLER *et al.*, 2011). Nossos resultados não encontram uma associação entre os biomarcadores analisados e a dose de antipsicóticos. Os efeitos dos antipsicóticos na inflamação tem apresentado resultados mistos na literatura, mostrando aumento, diminuição ou inalteração do estado inflamatório após o tratamento antipsicótico. É possível que diferentes antipsicóticos tenham influências distintas sobre o sistema imune. Algumas evidências tem sugerido que os antipsicóticos podem ter uma ação anti-inflamatória direta e uma atividade pró-inflamatória indireta relacionada ao ganho de peso (SONG *et al.*, 2014). Outro ponto a ser destacado é que a disfunção imunológica da esquizofrenia ocorreria em apenas uma subpopulação de pacientes, possivelmente mais graves (MONDELLI *et al.*, 2015; MONGAN *et al.*, 2019). Esses pacientes seriam menos propensos a responder aos tratamentos atuais e poderiam ser beneficiados de terapias imunomodulatórias associadas (CHO *et al.*, 2019).

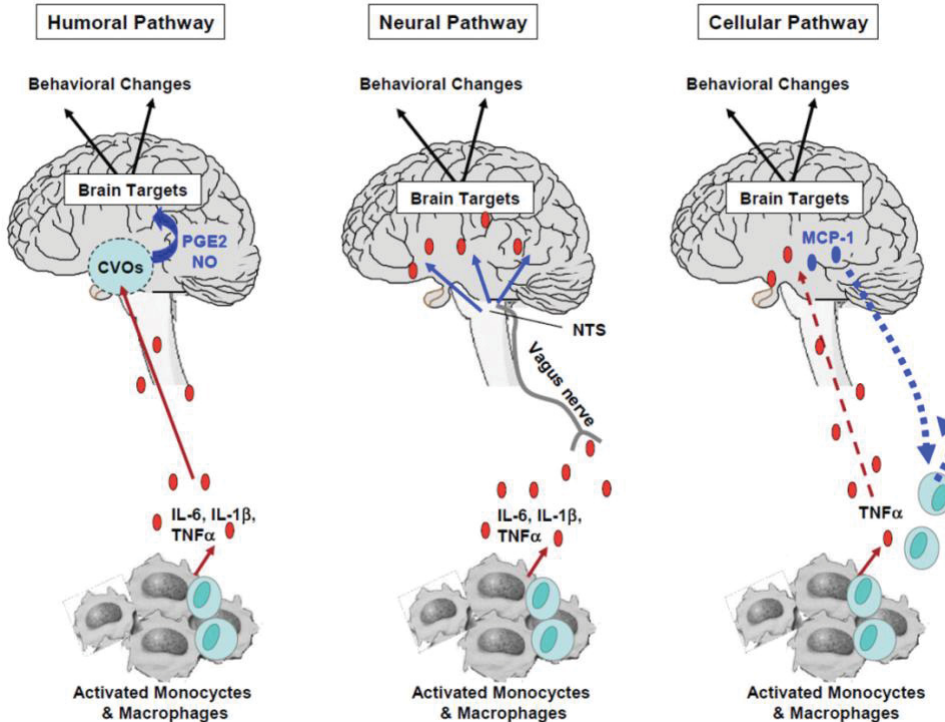
Em relação aos níveis séricos de C3 e gravidade de doença, os estudos anteriores também mostraram resultados inconsistentes. MAO *et al.* (2016) encontraram níveis plasmáticos de C3 diminuídos em relação aos controles saudáveis e níveis de C3 inversamente relacionados com a gravidade da doença mensurada através da PANSS. Nesse sentido a esquizofrenia estaria relacionada a um consumo excessivo de C3 (MAO *et al.*, 2016). O estudo de Souza *et al.* (2011), não encontrou relação entre citocinas inflamatórias, entre elas a IL-6, e os escores da ECDE, embora tenha sido encontrada correlação entre IL1-beta e os escores da PANNS (Souza *et al.*, 2011). Nossos achados estão parcialmente de acordo com o estudo de Ali *et al.* (2017) que não encontrou uma correlação significativa entre os níveis de C3 e o escore da PANSS. Por outro lado, esse mesmo estudo encontrou

uma associação positiva entre o escore da PANNS e os níveis de IL-6 e PCR (ALI *et al.*, 2017). Em conjunto esses dados sugerem que diferentes perfis psicopatológicos podem se relacionar com diferentes biomarcadores. Essa hipótese foi testada e verificada em um estudo que mostrou que pacientes esquizofrênicos paranóides produzem menos IL-10 do que esquizofrênicos não paranóides, e portanto, do ponto de vista imunológico, são mais semelhantes aos controles saudáveis (CAZZULLO *et al.*, 1998).

Nosso estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas. O pequeno tamanho de amostra limita a capacidade de generalização dos nossos resultados e impossibilitou a análise de subgrupos em relação ao uso de diferentes antipsicóticos (p. ex. clozapina) e sua interferência nos biomarcadores analisados. Essa limitação é ainda mais acentuada em relação ao ensaio funcional.

Outro ponto que deve ser salientado é de que foi realizada a mensuração de marcadores periféricos. Os estudos sorológicos das proteínas do complemento podem não refletir a atividade cerebral do complemento, uma vez que a maioria das proteínas do complemento não atravessa a barreira hematoencefálica intacta. No entanto, estudos tem indicado uma disfunção da barreira hematoencefálica na esquizofrenia que poderia facilitar a passagem bidirecional de proteínas do complemento entre SNC e periferia (ALEKSOVSKA *et al.*, 2014; POLLAK *et al.*, 2018). Além disso, Miller *et al.* (2011) propuseram três vias pelos quais as citocinas periféricas poderiam acessar o cérebro. Através da via humoral citocinas pró-inflamatórias poderiam acessar o cérebro através de regiões de vazamento da barreira hematoencefálica como o plexo coroide e órgãos cunventriculares. Na via neural, as citocinas pró-inflamatórias poderiam estimular fibras aferentes primárias do nervo vago e essas fibras levariam informações ao cérebro através do núcleo do trato solitário e área postrema. Por fim, na via celular as citocinas pró-inflamatórias são capazes de estimular a micróglia a produzir proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1), que por sua vez é responsável pelo recrutamento de monócitos para o cérebro (CAPURON; MILLER, 2011). A figura 3 resume as vias de comunicação entre a periferia e o cérebro.

FIGURA 4 VIAS DE COMUNICAÇÃO ENTRE A PERIFERIA E O CÉREBRO



FONTE: Capuron; Miller, 2011.

LEGENDA: CVO – Órgãos circunventriculares; NTS – Núcleo do Trato Solitário.

Outra limitação diz respeito ao desenho do estudo que por ser transversal não permite o estabelecimento de relações de causalidade. Além disso, a ausência de um grupo controle não permitiu estabelecer comparações entre perfis inflamatórios de pacientes com esquizofrenia e controles saudáveis. Por fim, a baixa incidência de sintomas depressivos na nossa amostra também não pode ser desconsiderada.

Apesar dessas limitações, o controle de variáveis confundidoras e a investigação da via das lectinas, até então pouco explorada, são os principais pontos fortes do nosso estudo. Nesse sentido, o avanço no entendimento do papel sistema complemento na esquizofrenia abre a possibilidade para o desenvolvimento de novas terapias direcionadas ao complemento, semelhantes ao que tem ocorrido em outras doenças neurológicas. Essas terapias têm o potencial de modificar ou atrasar o curso da doença, protegendo o cérebro das cascatas autoinflamatórias em curso e, em alguns casos, promover a regeneração.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos avaliando biomarcadores do sistema complemento e a gravidade da esquizofrenia são escassos e não permitem conclusões. Em especial, a via das lectinas nos pacientes com esquizofrenia tem sido pouco explorada. Nosso estudo apresentou dados que sugerem uma relação entre gravidade da esquizofrenia e ficolinas. Além disso, ressaltou a importância do IMC como variável de confusão nos estudos que envolvem biomarcadores inflamatórios.

Estudos com tamanhos de amostra maiores, maior rigor metodológico, desenhos de estudo longitudinais, estratificação de pacientes por estado clínico, mensuração simultânea de diversos marcadores inter-relacionados, padronização metodológica e estudos com líquido cefalorraquidiano são a direção para o estabelecimento de perfis inflamatórios mais consistentes relacionados a esquizofrenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDINGTON, D. *et al.* Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. **Schizophrenia research**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 201–8, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1571313>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

ADDINGTON, D.; ADDINGTON, J.; ATKINSON, M. A psychometric comparison of the Calgary depression scale for schizophrenia and the Hamilton depression rating scale. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 19, n. 2–3, p. 205–212, 1996. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0920996495000704>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

ADDINGTON, D.; ADDINGTON, J.; MATICKA-TYNDALE, E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. **The British journal of psychiatry. Supplement**, [s. l.], n. 22, p. 39–44, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8110442>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

ADDINGTON, D.; ADDINGTON, J.; SCHISSEL, B. A depression rating scale for schizophrenics. **Schizophrenia research**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 247–51, 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278986>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

AL-HAKEIM, H. K.; AL-RAMMAHI, D. A.; AL-DUJAILI, A. H. IL-6, IL-18, sIL-2r, and TNF proinflammatory markers in depressed and patients with schizophrenia patients who are free of overt inflammation. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.044>>.

ALEKSOVSKA, K. *et al.* Systematic review and meta-Analysis of circulating S100B blood levels in schizophrenia. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 9, 2014.

ALI, F. T. *et al.* Redox dysregulation, immuno-inflammatory alterations and genetic variants of BDNF and MMP-9 in schizophrenia: Pathophysiological and phenotypic implications. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 188, p. 98–109, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.016>>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)**. [s.l: s.n.].

ANTONELLI, M.; KUSHNER, I. It ' s time to redefine inflammation. [s. l.], p. 8–13, 2017.

ARAUJO, E. G. De; ARAUJO, A. Neuronal Cell Survival The Role of Interleukins. [s. l.], v. 64, p. 57–64, 2009.

ARAÚJO, F. S. De; PETRIBÚ, K.; BASTOS, O. Characterization of depressive syndrome in schizophrenic outpatients. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 18–25, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-

44462002000100007&lng=en&tling=en>. Acesso em: 5 set. 2017.

ARONSON, D. *et al.* Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. **International Journal of Obesity**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 674–679, 2004.

BAILEY, T. *et al.* Childhood trauma is associated with severity of hallucinations and delusions in psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 1111–1122, 2018.

BARBISAN J, M. W. Use of the Fagerström Test for Nicotine Dependence As an Instrument To Measure Nicotine Dependence. **Rev HCPA**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 31–36, 2007.

BARCH, D. M. *et al.* Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: Relevance to DSM-5. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 150, n. 1, p. 15–20, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.027>>.

BAUER, S. Cytokine Control of Adult Neural Stem Cells. [s. l.], v. 56, p. 48–56, 2009.

BAVIA, L. *et al.* Inhibitory Effect of Supercritical Extracts from *Arctium lappa* L. on the Lectin Pathway of the Complement System. **Chemistry and Biodiversity**, [s. l.], v. 16, n. 12, 2019.

BERGER, M. Interleukin-6- (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia : comparison between the acute state and after remission. [s. l.], p. 228–233, 1997.

BLACK, S. *et al.* Minireviews: C-reactive Protein. [s. l.], p. 48487–48490, 2004.

BOYAJYAN, A. S. *et al.* Markers of apoptotic dysfunctions in schizophrenia. **Molecular Biology**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 587–591, 2013.

BRESSAN, R. A. *et al.* Versão brasileira da escala Calgary de depressão para esquizofrenia. **Rev. psiquiatr. clín. (São Paulo)**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 344–51, 1998. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=236713&indexSearch=ID>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

BRESSAN, R. A. A depressão na esquizofrenia. **Rev Bras Psiquiatr**, [s. l.], v. 22, n. Supl I, p. 27–30, 2000.

BRODSKY, R. A.; MERRILL, S. A. **Complement system**. Tenth Edit ed. [s.l.] : Elsevier Inc., 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-31696-5.00023-1>>.

BROWN, ALAN J; DERKIS, E. J. Prenatal Infections and Schizophrenia. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 1700, 2015.

BUCKLEY, P. F. *et al.* Psychiatric comorbidities and schizophrenia. **Schizophrenia**

bulletin, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 383–402, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011234>>. Acesso em: 19 ago. 2017.

CAPURON, L.; MILLER, A. H. Immune system to brain signaling. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 130, n. 2, p. 226–238, 2011.

CARBON, M.; CORRELL, C. U. Thinking and acting beyond the positive: The role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. **CNS Spectrums**, [s. l.], v. 19, n. S1, p. 38–52, 2014.

CARDOSO, C. S. *et al.* Depressão na esquizofrenia: prevalência e relação com a qualidade de vida. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 23, n. 9, p. 2035–2048, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000900012&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 5 set. 2017.

CARPANINI, S. M.; TORVELL, M.; MORGAN, B. P. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System. [s. l.], v. 10, n. March, p. 1–17, 2019.

CAZZULLO, C. L. *et al.* Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 947–957, 1998.

CHO, M. *et al.* Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 53, n. 8, p. 742–759, 2019.

CIANFLONE, K. *et al.* Adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 are altered in obesity in very young children. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], v. 62, n. 5, p. 567–572, 2005.

CLOS, T. W. Du; MOLD, C. C-Reactive Protein. [s. l.], p. 261–277, 2004.

CONLEY, R. R. *et al.* The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 90, n. 1–3, p. 186–197, 2007.

COULTHARD, L. G.; HAWKSWORTH, O. A.; WOODRUFF, T. M. Complement: The Emerging Architect of the Developing Brain. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 373–384, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.03.009>>.

DANTZER, R. *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates. [s. l.], v. 9, n. 1, p. 46–56, 2010.

DE SÁ, A. R.; DE SOUZA, M. C. Avaliação do comprometimento funcional na esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, [s. l.], v. 34, n. SUPPL. 2, p. 164–168, 2007.

DOWLATI, Y. *et al.* A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **BPS**, [s. l.], v. 67, n. 5, p. 446–457, 2010. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.09.033>>.

DRUART, M.; LE MAGUERESSE, C. Emerging Roles of Complement in Psychiatric Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 10, n. August, p. 1–13, 2019.

ELLER, T. *et al.* Soluble interleukin-2 receptor and tumor necrosis factor levels in depressed patients in Estonia. **Medicina Kaunas Lithuania**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 971–977, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20173400>>.

FERNANDES, B. S. *et al.* Complement system in bipolar disorders and schizophrenia: C3 and C4. **Bipolar Disorders**, [s. l.], v. 12, n. May 2015, p. 18–19, 2010.

FITZGERALD, P. *et al.* Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 37–43, 2006.

GABRIELSSON, B. G. *et al.* High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. **Obesity Research**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 699–708, 2003.

GREEN, M. F. *et al.* Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 56, n. 5, p. 301–307, 2004.

HANNESTAD, J.; DELLAGIOIA, N.; BLOCH, M. The Effect of Antidepressant Medication Treatment on Serum Levels of Inflammatory Cytokines : A Meta-Analysis. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 36, n. 12, p. 2452–2459, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.132>>.

HARDY, A. Pathways from trauma to psychotic experiences: A theoretically informed model of posttraumatic stress in psychosis. **Frontiers in Psychology**, [s. l.], v. 8, n. MAY, p. 1–20, 2017.

HIGUCHI, C. H. *et al.* Factor structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in Brazil: Convergent validation of the brazilian version. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 336–339, 2014.

HOSOKAWA, M. *et al.* Expression of complement messenger RNAs and proteins by human oligodendroglial cells. **Glia**, [s. l.], v. 42, n. 4, p. 417–423, 2003.

INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. **Nature**, [s. l.], v. 468, n. 7321, p. 187–193, 2010.

KAHN, R. S. *et al.* Schizophrenia. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 1, n. November, 2015.

KASCKOW, J.; GOLSHAN, S.; ZISOOK, S. Does age moderate the relationship between depressive symptoms and suicidal ideation in middle-aged and older patients with schizophrenia and subthreshold depression? **The American journal of**

geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 437–41, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567374%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3530621>>.

KAY SR, FISZBEIN A, O. L. The Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. **Schizophr Bull.**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 261–276, 1987.

KHANDAKER, G. M. *et al.* Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: A systematic review of population-based studies. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 239–257, 2013.

KHANDAKER, G. M. Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 71, n. 10, p. 1121–1128, 2014.

LASKARIS, L. *et al.* 66. Increased C3 and C4 Proteins in Serum of FEP and UHR Patients: Implications for Inflammatory Subtyping in SCZ. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 81, n. 10, p. S27–S28, 2017.

LEUCHT, S. *et al.* What does the PANSS mean? **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 79, n. 2–3, p. 231–238, 2005.

LEUCHT, S. *et al.* Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. S90–S94, 2016.

LI, Y. *et al.* Label-free quantitative proteomic analysis reveals dysfunction of complement pathway in peripheral blood of schizophrenia patients: Evidence for the immune hypothesis of schizophrenia. **Molecular BioSystems**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 2664–2671, 2012.

MAO, L. *et al.* Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia. **Psychiatry Research**, [s. l.], v. 246, p. 700–706, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.061>>.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 22, n. suppl 1, p. 15–17, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000500006&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 5 set. 2017.

MAYILYAN, K. R. *et al.* Increased complement classical and mannan-binding lectin pathway activities in schizophrenia. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 404, n. 3, p. 336–341, 2006.

MAYILYAN, K. R. *et al.* MBL and L-ficolin components of the complement activation lectin pathway in schizophrenia. **Molecular Immunology**, [s. l.], v. 44, n. 16, p. 3940, 2007.

MAYILYAN, K. R.; WEINBERGER, D. R.; SIM, R. B. The complement system in

schizophrenia. **Drug News and Perspectives**, [s. l.], v. 21, n. 4, p. 200–210, 2008.

MCGUFFIN, P.; POWER, R. A. Schizophrenia as a human leukocyte antigen-associated disease revisited. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 170, n. 8, p. 821–823, 2013.

MENESES-GAYA, I. C. De; ZUARDI, A. W.; LOUREIRO, R. As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina *. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], 2009.

MENEZES, A. K. P. M. *et al.* Personal and Social Performance (PSP) scale for patients with schizophrenia: translation to Portuguese, cross-cultural adaptation and interrater reliability. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s. l.], v. 61, n. 3, p. 176–180, 2012.

MERLE, N. S. *et al.* Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 6, n. JUN, p. 1–30, 2015.

MILEV, P. *et al.* Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 162, n. 3, p. 495–506, 2005. Disponível em: <<http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.162.3.495>>.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. [s. l.], v. 65, n. 9, p. 732–741, 2009.

MILLER, B. J. *et al.* Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. [s. l.], v. 70, n. 7, p. 663–671, 2011.

MILLER BJ, CULPEPPER N, R. M. C-Reactive Protein Levels in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis. **Clin Schizophr Relat Psychoses**, [s. l.], v. Jan;7(4), p. 223–30, 2014.

MONDELLI, V. *et al.* Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 1162–1170, 2015.

MONGAN, D. *et al.* Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. **Early Intervention in Psychiatry**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 385–397, 2018.

MONGAN, D. *et al.* Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. **Early Intervention in Psychiatry**, [s. l.], n. July, p. 1–13, 2019.

MONGAN, D. *et al.* Peripheral complement proteins in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of serological studies. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 222, n. xxxx, p. 58–72, 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.036>>.

MORERA, A. L. *et al.* Acute phase proteins as biological markers of negative psychopathology in paranoid schizophrenia. **Actas Espanolas de Psiquiatria**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 249–252, 2007.

NA, K. *et al.* Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 48, p. 79–85, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.006>>.

NAUTA, A. J. *et al.* Recognition and clearance of apoptotic cells: A role for complement and pentraxins. **Trends in Immunology**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 148–154, 2003.

NESVÅG, R. *et al.* Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: Effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 98, n. 1–3, p. 16–28, 2008.

NIMGAONKAR, V. L. *et al.* The complement system: A gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1554–1561, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/mp.2017.151>>.

NORBERT MÜLLER. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. Vol 19 . N, p. 55–64, 2017.

NØRHOLM, V. Quality of life for schizophrenic patients. **Nordic Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 161–162, 2003.

OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10039, p. 86–97, 2016.

PAE, C. U. *et al.* Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 666–671, 2006.

PEDRINI, M. *et al.* Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 819–824, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.019>>.

PENNINX, B. W. J. H. *et al.* Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health, Aging and Body Composition study. **Biological psychiatry**, [s. l.], v. 54, n. 5, p. 566–72, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946885>>.

PILLAI, A. *et al.* Complement component 3 levels in the cerebrospinal fluid of cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder. **Biomarkers in Neuropsychiatry**, [s. l.], v. 1, p. 100007, 2019. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.bionps.2019.100007>>.

POLLAK, T. A. *et al.* The blood–brain barrier in psychosis. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 79–92, 2018. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30293-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30293-6)>.

POTVIN, S. *et al.* Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 801–808, 2008.

REININGHAUS, U.; PRIEBE, S.; BENTALL, R. P. Testing the psychopathology of psychosis: Evidence for a general psychosis dimension. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 39, n. 4, p. 884–895, 2013.

SARKAR, S. Conceptualization and treatment of negative symptoms in schizophrenia. **World Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 352, 2015.

SARMA, J. V.; WARD, P. A. The complement system. **Cell and Tissue Research**, [s. l.], v. 343, n. 1, p. 227–235, 2011.

SASAYAMA, D. *et al.* Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. **Journal of Psychiatric Research**, [s. l.], v. 45, n. 11, p. 1439–1444, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.06.003>>.

SCHULTZ, S. H.; NORTH, S. W.; SHIELDS, C. G. Schizophrenia: A review. **American Family Physician**, [s. l.], v. 75, n. 12, p. 1821–1829, 2007.

SEKAR, A. *et al.* Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. **Nature**, [s. l.], v. 530, n. 7589, p. 177–183, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature16549>>.

SIRIS, S. G. Diagnosis of secondary depression in schizophrenia: implications for DSM-IV. **Schizophrenia bulletin**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 75–98, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2047791>>. Acesso em: 5 set. 2017.

SIRIS, S. G. Depression in schizophrenia: Perspective in the era of “atypical” antipsychotic agents. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 157, n. 9, p. 1379–1389, 2000.

SONG, X. *et al.* Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 231, n. 2, p. 319–325, 2014.

SÓRIA, L. dos S. *et al.* Increased serum levels of C3 and C4 in patients with schizophrenia compared to eutymic patients with bipolar disorder and healthy. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 205, 2010.

SOUZA, C. *et al.* Association of biomarkers and depressive symptoms in schizophrenia. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 505, n. 3, p. 282–285, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.042>>.

ŚWIERZKO, A. S.; CEDZYŃSKI, M. The Influence of the Lectin Pathway of Complement Activation on Infections of the Respiratory System. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, n. October, p. 1–11, 2020.

TANDON, R.; NASRALLAH, H. A.; KESHAVAN, M. S. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 110, n. 1–3, p. 1–23, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>>.

TEMMINGH, H.; STEIN, D. J. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. **CNS Drugs**, [s. l.], v. 29, n. 10, p. 819–832, 2015.

THOMAS, A. *et al.* Expression of a complete and functional complement system by human neuronal cells in vitro. **International Immunology**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 1015–1023, 2000.

UPTHEGROVE, R.; MANZANARES-TESON, N.; BARNES, N. M. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 155, n. 1–3, p. 101–108, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.005>>.

VEERHUIS, R.; NIELSEN, H. M.; TENNER, A. J. Complement in the brain. **Molecular Immunology**, [s. l.], v. 48, n. 14, p. 1592–1603, 2011.

VESSONI, A. Adaptação e estudo da confiabilidade da escala de avaliação das síndromes positiva e negativa para esquizofrenia no Brasil. [s. l.], 1993. Disponível em: <<http://vml029.epm.br/handle/11600/12262>>. Acesso em: 6 ago. 2017.

VISSER, M. *et al.* Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. [s. l.], 1999.

WANG, P.; WU, Q.; SHUAI, Z.-W. Emerging role of ficolins in autoimmune diseases. **Pharmacological Research**, [s. l.], v. 163, p. 105266, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105266>>.

WEARNE, T. A.; CORNISH, J. L. A comparison of methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: A review of positive, negative, and cognitive symptomatology. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 9, n. OCT, 2018.

WICKHAM, H. *et al.* Familiality of symptom dimensions in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 47, n. 2–3, p. 223–232, 2001.

WINDGASSEN, E. B. *et al.* C-Reactive Protein and High-Sensitivity C-Reactive Protein: An Update for Clinicians. [s. l.], v. 123, n. 1, p. 114–119, 2011.

WOO, J. J. *et al.* The complement system in schizophrenia: where are we now and what's next? **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 114–130, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0479-0>>.

YOSHIMURA, R. *et al.* Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with

SSRI- or SNRI-refractory depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 722–726, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.03.020>>.