



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ivo Afonso Madeira Simões

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Inflamação como mecanismo fisiopatológico e alvo terapêutico na Esquizofrenia”, referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Paulo Monteiro e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ivo Afonso Madeira Simões

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Inflamação como mecanismo fisiopatológico e alvo terapêutico na Esquizofrenia”, referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação do Dr. Paulo Monteiro e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

Eu, Ivo Afonso Madeira Simões, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015245200, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia, intitulada “A Inflamação como mecanismo fisiopatológico e alvo terapêutico na Esquizofrenia”, apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de “Estágio Curricular”.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizadas, se encontram referenciadas na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas considerações.

Coimbra, 02 de setembro de 2020,



(Ivo Afonso Madeira Simões)

## **Agradecimentos**

À minha Irmã Adriana pelo dom da vida dela e pelo dom da vida que me outorga, pela bênção de a poder amar e servir, por ser parte de mim e por ser o meu maior orgulho e herança.

Aos meus Pais, Ana e Nelson, que apesar de não poderem ouvir com alvura os meus anseios e inseguranças nunca me impediram de sonhar e sobre mim consignam o seu amor na medida do entendimento que lhes é exequível.

À minha Tia Lúcia pela simplicidade, humildade e acolhimento, à minha Tia e Madrinha Anabela pela intrepidez, determinação e resiliência e ao meu Tio e Padrinho José Luís e ao meu Tio José Carlos pelo auxílio, atenção e firmeza que lhes deferem.

Às minhas Primas, Andreia e Anália, por terem sido as minhas primeiras Irmãs.

Aos meus Avós, Isaura, Ascenso, Carmina e Júlio, e aos meus Bisavós, Emília e João, por me guardarem e velarem pela minha Família, pela aceção esperançosa da saudade que me inflama e pela mansidão, resignação e serenidade que me instruíram.

À minha Namorada Maria pelo amor, respeito, contemplação, consagração, partilha e comunhão e pelo sorriso onde se encerram todos os sonhos do mundo.

À minha Orientadora, Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes, pelo respeito pela aceção do vocábulo “Professor” e pelo exemplo ímpar de idoneidade e mestria na arte de ensinar. Agradeço-lhe o coração solidário, o trato, a disponibilidade, a prontidão e o rigor. Obrigado por veicular exigência, pedagogia e paixão à docência no ensino superior.

Aos colaboradores da Farmácia São José pela hospitalidade, aprendizagem, motivação e confiança. Uma particular gratificação à Dra. Carla Oliveira e ao Dr. João Marques pela amizade e auxílio, aos meus colegas de estágio, especialmente à Carla e à Carolina pela leveza, amabilidade e regozijo e ao Dr. Paulo Monteiro pela integridade, modéstia, sabedoria e pelo exemplo de sacerdócio de bata branca vestida.

Ao meu Padrinho Nuno pela disponibilidade, vigilância e altruísmo. Obrigado pela presença tenaz, pela compreensão desmesurada e por seres amigo e irmão.

Aos meus Afilhados pela confiança não raras vezes incorrespondida, pela compleição descontraída e pelo temperamento jovial, e de modo particular ao Filipe pela espontaneidade, responsabilidade e pelo escrupuloso sentido de justiça.

À Ana, à Ana Filipa, à Carla e à Elisabete pela amizade inabalável, pela maturidade acurada e pela pujante inteção, e de modo especial à Ana e à Carla pelo refúgio e pela partilha do pão e da palavra.

À minha Madrinha Ana e ao meu Padrinho João pelos exemplos de bondade, temperança e frugalidade e pelo exemplo enquanto casal enamorado.

Aos meus Amigos de Curso pela afabilidade, aos meus Amigos e Colegas de casa pela amabilidade e jucundidade, e de modo particular à Carolina e à Tatiana pela constância e afeto, e aos meus Amigos do Ensino Básico e Secundário pelas idiosincrasias quiméricas isentas de responsabilidade, porém, repletas de júbilo e alegria, e especialmente à Ana Beatriz, à Beatriz, à Bruna, à Catarina, ao Duarte, ao Jorge, ao Marco, ao Miguel, ao Pedro e à Sara.

Ao corpo não docente da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) pelo auxílio, afinidade, gentileza e complacência.

Ao Instituto Universitário Justiça e Paz (IUJP), ao Núcleo de Explicações Voluntárias (NEXT), ao Fundo Solidário (FS), ao Serviço Pastoral do Ensino Superior de Coimbra (SPES), ao Voluntariado de Verão na Casa de Saúde do Telhal e às Pessoas que os constituem pela dádiva da consciência da nossa humanidade, do sofrimento, da nossa responsabilidade fraternal e da esperança. Uma particular gratulação ao Padre Paulo pela inteligência pragmática e serviçal e à Professora Margarida pela índole missionária, filantropa e indulgente.

Ao Centro Universitário Manuel da Nóbrega (CUMN), ao Grupo de Aprofundamento da Fé (GAPE), à Missão País, às Missões Familiares Católicas e às Pedras Vivas que os edificam pela graça da consciência da nossa amada fragilidade e pequenez, pelo entendimento da compleição sacramental das nossas vidas e pelo aumento da sede e da Fé. Uma particular gratificação ao Padre Duarte pela inteligência inocente, alegre e apaixonada e ao Padre Nuno pelo intelecto refinado, eloquente e vanguardista.

A Deus, pelo olhar que sobre nós repousa desde o dia em que nos sonhou.

O meu profundo Obrigado

# Índice

## Parte I Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	8
Introdução.....	9
Farmácia São José.....	10
Análise SWOT.....	10
1.Pontos Fortes.....	10
1.1.Sentido de iniciativa e autonomia.....	10
1.2.Interesse pela aprendizagem.....	11
1.3.Empatia, cordialidade e humildade.....	11
2.Pontos Fracos.....	12
2.1.Parco domínio da língua inglesa.....	12
2.2.Timidez e insegurança.....	12
3.Oportunidades.....	13
3.1.Organização e dinamismo da equipa.....	13
3.2.Prestação de diversos serviços.....	14
3.3.Variedade de produtos.....	15
3.4.Formações.....	15
3.5.Preparação de manipulados.....	16
4.Ameaças.....	17
4.1.Período pandémico.....	17
4.2.Elevado número de estagiários.....	17
4.3.Sifarma 2000® e módulo de atendimento.....	18
4.4.Constantes atualizações de preços.....	18
4.5.Lacunas no conhecimento.....	19
Casos Práticos.....	20
Caso Clínico 1.....	20
Caso Clínico 2.....	21
Conclusão.....	22
Bibliografia.....	23

## Parte II Monografia

### A Inflamação como mecanismo fisiopatológico e alvo terapêutico na Esquizofrenia

Resumo.....	25
Abstract.....	26
Abreviaturas.....	27
Introdução.....	29

I.Sistema imunológico e inflamação .....	33
2.Inflamação como mecanismo fisiopatológico da esquizofrenia .....	34
2.1.Citocinas e esquizofrenia .....	39
2.2.Citocinas e alterações na neurotransmissão .....	44
2.3.Microglia e esquizofrenia.....	47
2.4.Sistema do complemento e esquizofrenia.....	49
3.Terapia farmacológica antipsicótica na esquizofrenia.....	52
4.Fármacos moduladores do processo inflamatório e esquizofrenia.....	58
Conclusão.....	64
Bibliografia .....	65

## **Parte I**

### **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

**Farmácia São José**

## Abreviaturas

<b>AINE</b>	Anti-inflamatório não esteroide
<b>CD</b>	Código deontológico
<b>CHUC</b>	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
<b>COVID-19</b>	Do inglês, <i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>FSJ</b>	Farmácia São José
<b>IVA</b>	Imposto sobre o valor acrescentado
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento não sujeito a receita médica
<b>MSRM</b>	Medicamento sujeito a receita médica
<b>OF</b>	Ordem dos Farmacêuticos
<b>PIC</b>	Preço inscrito na cartonagem
<b>PVP</b>	Preço de venda ao público
<b>SARS-CoV-2</b>	Do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
<b>SWOT</b>	Do inglês, <i>Strengths, Weaknesses, Opportunitites, Threats</i>
<b>UC</b>	Universidade de Coimbra

## Introdução

De acordo com as normas postuladas no 44.º Artigo da diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013<sup>1</sup>, e em concernência com as diretrizes orientadoras do estágio curricular patente no atual plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), definidas em Diário da República<sup>2</sup>, o título de mestre em Ciências Farmacêuticas concedido pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) sanciona uma formação de 5 anos e a realização de um estágio em farmácia de oficina, de compleição obrigatória, sob a orientação do Diretor(a) Técnico(a) da mesma, ou sob a tutoria de um(a) Farmacêutico(a) por ele(a) designado(a). Acresce ainda mencionar a relevância do estágio curricular no que concerne à complementação da formação académica, teórica e prática, providenciada durante os 9 semestres cursados nas instalações da FFUC, e no atinente à aquisição de competências concernentes ao exercício da profissão farmacêutica no setor da farmácia de oficina. Deste modo, a realização do estágio curricular assevera a integração dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, incitando as faculdades técnicas e científicas vinculadas à prática farmacêutica e consciencializando os estudantes do elevado grau de responsabilidade que o exercício da profissão encerra, do dever ético de a exercer com a maior diligência e mestria, e da necessidade de uma regular atualização no que diz respeito ao setor da farmácia de oficina e do medicamento. Assim sendo, o estágio enceta a transposição do conhecimento académico para o contexto laboral em farmácia de oficina, fomentando a idoneidade profissional neste setor e promovendo a capacitação dos estudantes no que concerne ao suprimento das necessidades da população, em geral, e do doente, em particular. Por conseguinte, de modo a concluir o 2.º ciclo de estudos do MICF, realizei o estágio curricular na Farmácia São José (FSJ), em Coimbra, entre os dias 06 de janeiro e 03 de julho de 2020 (com interrupção entre os dias 20 de março e 03 de maio de 2020, atendendo à suspensão do estágio decretada pela Universidade de Coimbra (UC)), sob orientação do Diretor Técnico da farmácia, nomeadamente, o Dr. Paulo Monteiro.

O presente relatório de estágio encontra-se conceptualizado e redigido de acordo com os pressupostos de uma análise SWOT. Concludentemente, esta análise detém como objetivo fulcral avaliar duas dimensões, nomeadamente a dimensão interna, descrita pelos pontos fortes (*Strengths*) e pelos pontos fracos (*Weaknesses*), e a dimensão externa, explanada nas oportunidades (*Opportunities*) e nas ameaças (*Threats*). Em suma, esta análise pretende avaliar criticamente a minha postura enquanto estagiário, atentando nas minhas singularidades formativas e idiossincráticas (dimensão interna), bem como discriminar os fatores externos que influíram positivamente e negativamente o estágio curricular (dimensão externa).

## **Farmácia São José**

A FSJ, primordialmente localizada nos Arcos do Jardim, em Coimbra, obteve o primeiro alvará em junho de 1949, segundo a direção técnica da Dra. Maria Prazeres Monteiro. Presentemente, a FSJ localiza-se na Avenida Calouste Gulbenkian e, como tal, encontra-se circunjacente ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), à Maternidade Doutor Bissaya Barreto (rede CHUC), ao Centro de Saúde de Celas, ao Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil e a inúmeros consultórios médicos privados. Por conseguinte, atendendo aos 70 anos de história da FSJ, à proximidade das instituições e organismos suprarreferidos e à qualidade da equipa técnica da farmácia, a FSJ caracteriza-se por uma elevada profusão de utentes e por uma colossal heterogeneidade no que concerne à literacia e ao poder económico dos seus beneficiários. Acresce ainda mencionar que a FSJ possui um período de atividade alargado, funcionando semanalmente, de segunda a sábado, e assegurando um período de atividade de 24 horas nos dias de serviço permanente.

## **Análise SWOT**

### **I. Pontos Fortes**

#### **I.1. Sentido de iniciativa e autonomia**

Atendendo ao elevado número de estagiários, à usual profusão de utentes na farmácia e ao volume de trabalho da equipa técnica da FSJ, o sentido de iniciativa e a autonomia são fatores preponderantes no que concerne à proficiência do período de estágio. De modo a evitar a perturbação do trabalho dos colaboradores da FSJ durante determinados períodos críticos na farmácia, o sentido de iniciativa e a aquisição de autonomia revelaram-se fulcrais para o desenvolvimento da responsabilidade profissional e para a prossecução regular das atividades e funções da equipa técnica da FSJ. Por conseguinte, o grupo de estagiários no qual me encontrava inserido procurava realizar múltiplas incumbências de forma dinâmica e autónoma, com vista a explorar as potencialidades do programa informático utilizado na FSJ, o *Sifarma 2000*<sup>®</sup>, discutir e assimilar conhecimentos técnicos, bem como científicos, de modo crítico e autodidata e analisar meticulosamente os procedimentos delineados pela FSJ, de forma a propor e promover alterações logísticas e espaciais na farmácia. Contudo, importa salientar que a despeito do sentido de iniciativa e autonomia suprarreferidos, as incumbências e os trabalhos mais delicados e exigentes eram precedidos de autorização por parte de um dos colaboradores da farmácia, sendo somente culminados após a verificação dos mesmos, igualmente conduzida por elementos da equipa técnica da FSJ.

## **1.2. Interesse pela aprendizagem**

Atentando nas numerosas lacunas de conhecimento resultantes da adoção do plano de estudos vigente do MICF da FFUC, o interesse pela aprendizagem constitui um fator fulcral no atinente à proficiência do estágio curricular e no que concerne à aquisição de competências laborais, bem como conhecimentos técnicos e científicos, de modo a complementar a formação académica providenciada pelo MICF. Assim sendo, durante este período curricular o grupo de estagiários no qual me encontrava inserido revelou empenho e entusiasmo na execução das incumbências que nos foram propostas e evidenciou uma exacerbada dedicação e interesse pela aprendizagem das inúmeras funções e serviços realizados genericamente numa farmácia e pelos procedimentos específicos executados na FSJ. Para além disso, importa ressaltar a disponibilidade e afabilidade da equipa técnica da farmácia, assim como o auxílio e o sentido pedagógico dos demais colaboradores, que ininterruptamente nos incentivaram a adquirir competências nos diversos setores vinculados às práticas desenvolvidas em farmácia de oficina e a potenciar as nossas qualidades enquanto estagiários e futuros profissionais de saúde.

## **1.3. Empatia, cordialidade e humildade**

A profissão farmacêutica deve pautar-se pelo cumprimento dos pressupostos deontológicos postulados pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) e pela observância do rigor e diligências estipulados pelos restantes estatutos por ela definidos. Em concernência com os direitos e deveres gerais dos farmacêuticos, expressos no Código Deontológico<sup>3</sup> (CD) vinculado a estes profissionais de saúde, o farmacêutico deve consciencializar-se do elevado grau de responsabilidade que a sua profissão encerra, do dever ético de a exercer com a maior competência e providência, e contribuir de modo profícuo para a realização dos objetivos da política de saúde. Por conseguinte, a escuta, a empatia, a cordialidade e a humildade devem alicerçar o labor farmacêutico e, predominantemente, o setor da farmácia de oficina, uma vez que constituem as ferramentas necessárias para a articulação da competência técnica da classe farmacêutica e a proficiência da sua profissão junto dos utentes da farmácia. Deste modo, importa ressaltar que, não raras vezes, os utentes apresentam-se emocionalmente fragilizados e insurretos, contudo, o farmacêutico deve atentar na dignidade humana e nos firmamentos deontológicos associados à sua prática profissional, encarando os utentes de forma holística e respondendo às suas necessidades de modo empático, proficiente e diligente. Acresce ainda referir que durante o período de estágio fui confrontado com utentes emocionalmente perturbados e debilitados, o que me permitiu desenvolver competências no que concerne à eficiência do atendimento e aconselhamento farmacêuticos em situações delicadas.

## **2. Pontos Fracos**

### **2.1. Parco domínio da língua inglesa**

O domínio da língua inglesa constitui, presentemente, uma competência fulcral no que concerne ao setor farmacêutico. Por conseguinte, no atinente à farmácia de oficina, a língua inglesa afigura-se essencial de modo a comunicar fluentemente com os utentes com parco domínio da língua portuguesa e veicular, proficuamente, a informação relativa a um determinado produto ou serviço. Assim sendo, e apesar de ter atendido um número reduzido de utentes estrangeiros ou com deficiências linguísticas a nível da língua portuguesa, as lacunas concernentes ao meu parco domínio da língua inglesa contribuíram de modo pejorativo para a proficiência dos aconselhamentos prestados durante o período de estágio e culminaram, não raras vezes, na necessidade de auxílio por parte de um colega estagiário ou por parte de colaboradores da FSJ fluentes na língua inglesa. Deste modo, a despeito do esforço colocado nestes atendimentos, considero que o meu parco domínio da língua inglesa desconceituou a classe farmacêutica, bem como a FSJ, contribuindo nefastamente para a proficiência do estágio.

### **2.2. Timidez e insegurança**

Não obstante a disponibilidade e a afabilidade dos colaboradores da FSJ, a timidez e a insegurança concernentes à realização de determinadas funções e serviços constituíram fatores pejorativos regulares no atinente à proficuidade do estágio curricular. Importa referir que estes aspetos foram predominantemente acentuados no início do estágio, contudo, atendendo ao desmesurado auxílio por parte do restante grupo de estagiários e dos colaboradores da FSJ, foram gradativamente dissipados e substituídos por uma postura aparentemente mais confiante e assertiva. Todavia, acresce salientar que apesar de transparecer uma atitude segura e assertória, a constância da timidez e insegurança foi comumente exacerbada durante o atendimento e o aconselhamento farmacêutico. Apesar da integral disponibilidade da equipa técnica da FSJ durante as situações supramencionadas, o constrangimento e a inibição revelaram-se persistentes, uma vez que os utentes colocavam questões às quais não conseguia retorquir, por ignorância, ou pelas sérias lacunas de conhecimento associadas à formação do MICE. Para além disso, o desconhecimento dos protocolos e/ou regimes especiais de comparticipação e dos descontos aplicados aos produtos dispensados ou relativos a determinados utentes, constituíram, igualmente, fatores deflagrantes de ansiedade e insegurança que culminaram na morosidade dos atendimentos e no comprometimento da satisfação dos utentes.

### 3. Oportunidades

#### 3.1. Organização e dinamismo da equipa

No atinente à equipa da FSJ, salienta-se a organização e o dinamismo que se encontram imbuídos no conjunto de colaboradores. A equipa técnica da FSJ caracteriza-se por uma exacerbada diversidade no que concerne às experiências laborais dos seus colaboradores e pelas peculiaridades curriculares dos dissemelhantes elementos da equipa. Por conseguinte, a FSJ integra diversos farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia, e cada um destes encontra-se predominantemente alocado a um determinado serviço, isto é, a despeito da competência dos inúmeros colaboradores, porém atentando na sua formação e categoria profissional, os diversos elementos da equipa da FSJ encontram-se responsáveis por funções específicas na farmácia, auxiliando os demais colaboradores quando necessário. Por conseguinte, determinados elementos da equipa técnica da FSJ encontram-se predominantemente no piso aéreo, afetos à gestão de *stocks* e de reservas, à análise das condições comerciais dos inúmeros fornecedores e à receção de encomendas diárias, instantâneas, diretas, de reforço e de produtos esgotados, ao passo que os restantes colaboradores se encontram comumente no piso térreo alocados ao atendimento e à execução de diversas tarefas vinculadas à dispensa dos produtos existentes na farmácia.

Acresce ainda salientar que, atendendo ao elevado número de estudantes, foram constituídos 2 grupos de estagiários que alternavam entre os dois pisos da farmácia e auxiliavam os respetivos colaboradores da FSJ na realização de inúmeras funções, isto é, enquanto um grupo se encontrava no piso superior, de manhã, a rececionar as encomendas, incluindo as reservas, a introduzir os medicamentos no *robot* e nos restantes locais de armazenamento, a conferir as notas de encomenda e o receituário, a regularizar notas de crédito e a efetuar devoluções de produtos, entre outras funções, o outro grupo encontra-se no piso inferior alocado ao atendimento dos utentes e à prestação de serviços farmacêuticos, por exemplo, interpolando-se os grupos após o almoço. Para além disso, importa ainda gratular o plano de estágio desenvolvido pela Dra. Carla Oliveira, onde se encontravam patentes as noções a reter ao longo do período de estágio, os procedimentos a adotar durante a realização do mesmo e os aspetos fulcrais no que concerne ao aconselhamento de determinados produtos para patologias e condições médicas específicas. Concludentemente, o plano de estágio concebido pela Dra. Carla Oliveira permitiu a aquisição e consolidação de conhecimentos concernentes às práticas desenvolvidas na FSJ e ao aconselhamento farmacêutico prestado aos utentes da farmácia, bem como a harmonização das competências adquiridas pelos diversos estudantes ao longo do período de estágio.

### **3.2. Prestação de diversos serviços**

A farmácia de oficina constitui um local notável no que concerne à prestação de serviços farmacêuticos, atendendo à sua acessibilidade e ao profissionalismo e rigor dos profissionais de saúde que nela laboram. A FSJ possui serviços farmacêuticos basilares, tomando como exemplo a mensuração dos parâmetros bioquímicos, tais como a pressão arterial, a glicemia, o colesterol total e os triglicéridos, e serviços farmacêuticos diferenciados como a administração de formas farmacêuticas injetáveis. No atinente à avaliação dos parâmetros bioquímicos, importa salientar a relevância do diálogo entre o farmacêutico e o utente, de modo a fomentar a literacia em saúde e esclarecer potenciais questões relativas às patologias, condições médicas e terapêuticas farmacológica e não farmacológica do utente. Por conseguinte, a monitorização clínica dos utentes da farmácia constitui um aspeto fulcral no controlo de determinadas doenças e na atenuação da sintomatologia associada a diversas patologias, bem como na promoção da adesão à terapêutica e na instigação da utilização racional dos medicamentos. No que concerne à administração de injetáveis, tomando como exemplo determinadas vacinas que não se encontram patentes no plano nacional de vacinação, esta ocorre num dos gabinetes existentes na FSJ e é efetuada por um colaborador com formação específica, reduzindo a profusão de utentes nos centros de saúde, por exemplo. Para além disso, acresce referir que a FSJ possui outros serviços clínicos, como as consultas de nutrição, realizadas por profissionais especializados nesta área, o que corrobora a relevância da farmácia enquanto espaço de promoção de saúde e bem-estar.

Importa ainda mencionar que os gabinetes suprarreferidos se encontram disponíveis para efetuar um aconselhamento farmacêutico mais íntimo, aquando da necessidade de dialogar de modo mais sigiloso com o utente, ou quando este solicita um atendimento mais reservado de forma a ressaltar a sua pessoa perante os restantes utentes e colaboradores da farmácia. Assim sendo, foi-me concedida a oportunidade de mensurar os parâmetros bioquímicos supramencionados, bem como participar no diálogo entre os utentes e os colaboradores da farmácia após a avaliação e interpretação dos valores obtidos, detendo ainda a oportunidade de observar a administração de formas farmacêuticas injetáveis, nos músculos glúteo e deltoide, efetuada pelos colaboradores com formação específica. Contudo, e não obstante as oportunidades suprarreferidas, importa ressaltar que o período pandémico reduziu, de modo substancial, a avaliação dos parâmetros bioquímicos e culminou na realização de consultas de nutrição através de plataformas digitais.

### **3.3. Variedade de produtos**

A FSJ possui um exacerbado número de referências medicamentosas, bem como de dermofarmácia e cosmética, puericultura, ortopedia, veterinária e suplementação alimentar. Por conseguinte, durante o período de estágio foi-me outorgada a oportunidade de contactar com inúmeros produtos e de observar os atendimentos dos colaboradores da FSJ de modo a assimilar informação técnica, bem como científica, sobre as referências dispensadas. Não obstante a problemática dos medicamentos rateados e esgotados, o labor exímio da equipa técnica da FSJ visa minimizar as nefastas repercussões do rateamento e do esgotamento de medicamentos a nível da credibilização da farmácia e da saúde dos utentes. Por conseguinte, os colaboradores da FSJ alocados à gestão de *stocks* solicitam, quotidianamente, estes medicamentos de forma a assegurar a provisão da farmácia e satisfazer as necessidades terapêuticas dos utentes. Assim sendo, e a despeito desta gravosa problemática, a FSJ possui um elevado *stock* de inúmeras referências medicamentosas o que me proporcionou um amplo contacto com variados medicamentos. Para além disso, a FSJ possui uma exacerbada panóplia de marcas de dermofarmácia e cosmética, contribuindo de modo fulcral para a aquisição e consolidação de conhecimentos vinculados a este setor. Acresce ainda salientar que a FSJ detém uma variedade de linhas dermocósméticas monetariamente acessíveis e gamas cosméticas mais onerosas, o que reflete a amplitude do poder económico dos utentes da farmácia e a sua fidelização. Importa ainda mencionar que as dissemelhantes marcas de dermofarmácia e cosmética se encontram associadas a um determinado colaborador da FSJ e, como tal, apesar da competência da equipa técnica da farmácia no que diz respeito ao esclarecimento de potenciais questões relacionadas com as diversas marcas de cosméticos, aquando da existência de uma dúvida intrincada e específica sobre um determinado produto ou linha cosmética, o responsável interno pela marca facilmente procede à elucidação do utente e dos restantes colaboradores da farmácia. No atinente às referências de puericultura, ortopedia, veterinária e suplementação alimentar acresce realçar o elevado número de produtos existentes na FSJ e a integral disponibilidade dos colaboradores da farmácia para o esclarecimento de questões concernentes a estas referências e setores.

### **3.4. Formações**

A despeito da formação académica deferida pela FFUC, a participação regular nas ações de formação diligenciadas por inúmeros organismos e entidades revela-se fulcral para o correto e profícuo desenvolvimento da profissão farmacêutica. Por conseguinte, a FSJ pauta-se pela exacerbada participação em formações internas, bem como externas, promovidas por delegados de informação médica e por profissionais que se encontram vinculados a uma

determinada marca. Durante as ações de formação os oradores explanam produtos recentemente introduzidos no mercado, descortinam informações preponderantes no que concerne aos produtos já existentes, expõem as vantagens dos produtos aduzidos relativamente aos restantes, cedem informação fulcral para a realização de um aconselhamento proficiente e esclarecem questões no atinente aos produtos apresentados e a determinadas patologias ou condições médicas. Não obstante a diminuição acentuada da realização de formações a nível interno, bem como externo, devido ao período pandémico provocado pelo vírus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), importa salientar a oportunidade que me foi outorgada de participar em diversas ações de formação no período que antecedeu a incipiência da pandemia, nomeadamente, a título exemplificativo, formações alocadas às seguintes marcas e produtos: *Arkopharma*<sup>®</sup>, *Pharma Nord*<sup>®</sup>, *MartiDerm*<sup>®</sup>, *EasySlim*<sup>®</sup> e *NuvaRing*<sup>®</sup>.

### **3.5. Preparação de manipulados**

Não obstante o progresso e o vanguardismo da tecnologia farmacêutica no que concerne à produção e disponibilização de inúmeras referências medicamentosas, a preparação de medicamentos manipulados no laboratório da farmácia de oficina arroga ainda uma função fulcral no atinente ao suprimento das necessidades dos utentes. A preparação de medicamentos manipulados, isto é, qualquer fórmula magistral ou preparado oficial produzido e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico, ocorre, comumente, em situações de ajuste de dose terapêutica, predominantemente em idades pediátrica e geriátrica, perante a necessidade de alterar a forma farmacêutica final, atendendo às características fisiopatológicas dos indivíduos e às vias de administração disponíveis, aquando da existência de intolerância a um determinado excipiente presente num medicamento comercializado e perante a inexistência medicamentosa da associação de dois ou mais fármacos cuja administração se pretende concomitante. A produção de medicamentos manipulados enceta-se com o preenchimento da ficha de preparação, a nível informático, onde se registam as matérias-primas utilizadas, a quantidade a mensurar, o lote, os procedimentos de execução do medicamento manipulado, o recipiente empregue no acondicionamento, o prazo de utilização, o preço e a constatação da qualidade. Posteriormente, após a produção destes medicamentos de acordo com as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e farmácia hospitalar”<sup>4</sup>, definidas por portaria do Ministério da Saúde, procede-se ao acondicionamento dos medicamentos manipulados na respetiva embalagem primária e à rotulagem da mesma.

Importa salientar que durante o período de estágio pude observar a preparação de inúmeros medicamentos manipulados, tomando como exemplos as cápsulas de minoxidil, utilizadas em situações de alopecia, a pomada de enxofre precipitado e as cápsulas de permetrina indicadas no esquema terapêutico da escabiose e a solução alcoólica de ácido bórico à saturação preconizada na terapêutica de otites externas e em determinadas otites médias crônicas. Para além disso, acresce referir a oportunidade que me foi outorgada de produzir, sob orientação e supervisão de um colaborador farmacêutico, a solução antisséptica de base alcoólica, usualmente designada de SABA, com vista à desinfeção e higienização das mãos.

## **4. Ameaças**

### **4.1. Período pandémico**

O vírus SARS-CoV-2 corresponde ao agente patogénico responsável pela incipiência da patologia *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) e, concludentemente, pelo surto pandémico que atingiu a população mundial durante o período do estágio curricular. Deste modo, após a instituição do estado de emergência por parte das autoridades governamentais portuguesas, a UC estatuiu a suspensão do estágio curricular durante este delicado período, permitindo a prossecução do mesmo após a supressão do estado de emergência. Deste modo, conquanto o período pandémico tenha ressaltado a função preponderante do farmacêutico no campo da Saúde, permitindo a consciencialização da população da extrema relevância do farmacêutico enquanto agente de saúde pública, as medidas implementadas de forma a proteger os utentes da farmácia culminaram na alteração dos procedimentos internos da farmácia e conduziram a um período de estágio atípico, veementemente associado a inseguranças e inquietações. Acresce ainda referir que o período pandémico reduziu, de modo colossal, o número de formações internas e externas que se encontravam estipuladas para o período de estágio, apresentando ainda repercussões no atinente à regularidade das reuniões *Kaizen*, isto é, as reuniões propostas por esta metodologia que se encontra alicerçada na melhoria contínua através da maximização de recursos e minimização de desperdícios.

### **4.2. Elevado número de estagiários**

O desmesurado número de estagiários revelou-se um aspeto improfícuo no atinente à realização do estágio curricular, uma vez que, não obstante o elevado número de colaboradores da FSJ, este conduziu ao aumento do rácio de estudantes estagiários por colaborador da farmácia e culminou na falha de transferência de alguns conhecimentos e na ausência da realização proficiente de determinadas funções. Para além disso, a despeito das

elevadas dimensões da farmácia, dos pisos aéreo e térreo da mesma e dos 10 balcões de atendimento disponíveis, o elevado número de estagiários e colaboradores revelou-se uma provação no que diz respeito à organização logística e espacial dos elementos estudantis e da equipa de colaboradores. Salienta-se ainda que a arduidade destes aspetos organizacionais foi acentuada durante o período pandémico e que o cumprimento das normas de segurança exigidas pelas autoridades competentes, conquanto essencial, intensificou os aspetos pejorativos decorrentes do elevado número de estagiários.

#### **4.3. Sifarma 2000® e módulo de atendimento**

O *software* utilizado na FSJ corresponde ao *Sifarma 2000®*, isto é, o programa informático associado, sinopticamente, aos processos de gestão e receção de encomendas, gestão de produtos e utentes, atendimento e faturação, que quotidianamente se efetuam na farmácia. Todavia, não obstante as inúmeras funcionalidades deste *software*, a secção de atendimento do *Sifarma 2000®* encontra-se a ser gradativamente substituída, em inúmeras farmácias, pelo novo módulo de atendimento que, de acordo com as informações concedidas pela *Glintt*, colmata certas lacunas identificadas no *Sifarma 2000®* e simplifica determinados processos associados ao atendimento e ao ato da venda e dispensa dos produtos solicitados pelo utente. Contudo, a FSJ não possui, presentemente, o novo módulo de atendimento e, como tal, a sua utilização revelou-se inexequível ao longo do período de estágio, constituindo uma lacuna preeminente no conhecimento transferido durante esta experiência curricular.

#### **4.4. Constantes atualizações de preços**

A verificação do preço inscrito na cartonagem (PIC) dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRMs) constitui um processo de exacerbada relevância de modo a evitar situações constrangedoras, bem como coercivas, durante o atendimento e após a dispensa dos medicamentos. A averiguação do PIC ocorre, primeiramente, no ato da receção da encomenda, nomeadamente durante o processo de introdução dos dados das faturas no programa informático. Aquando da receção de um determinado medicamento com um PIC dissemelhante daqueles que se encontram nas restantes embalagens que a farmácia possui em *stock*, o *Sifarma 2000®* emite uma tabela onde se encontram patentes os preços permitidos para aquele medicamento, de acordo com a legislação vigente. Após a confirmação de que o PIC daquele medicamento se encontra na tabela suprarreferida e da introdução dos restantes dados das faturas no programa informático, o medicamento é colocado no respetivo local de armazenamento, isto é, no *robot*, no frigorífico, nos deslizantes ou nas gavetas que se encontram junto aos balcões de atendimento. Posteriormente, durante o atendimento,

quando surge a tabela com os vários preços aprovados para um determinado MSRM é necessário proceder à confirmação do PIC do medicamento selecionado, uma vez que, tal como supramencionado, podem existir embalagens do mesmo medicamento com PICs dissemelhantes, o que contribui para a ocorrência de potenciais erros no atinente à faturação destes produtos e para a promoção de eventuais situações constrangedoras durante e após o atendimento.

Para além disso, o preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRMs) e dos produtos de dermofarmácia e cosmética, suplementação alimentar, puericultura, ortopedia e veterinária, pode incitar, igualmente, situações coercivas no ato do atendimento e após a dispensa dos mesmos, uma vez que o PVP se encontra dependente do preço a que os produtos vêm faturados e da margem definida pela farmácia de acordo com o imposto sobre o valor acrescentado (IVA). Assim sendo, as constantes atualizações do PVP dos MNSRMs e restantes referências, decorrentes da oscilação do preço a que estes vêm faturados, desembocam, não raras vezes, em situações delicadas e intrincadas em que os colaboradores da farmácia e os estagiários se encontram expostos a críticas depreciativas e aviltantes por parte dos utentes desinformados e incompreensivos.

#### **4.5. Lacunas no conhecimento**

A formação académica providenciada pelo MICF durante os 9 semestres cursados e ministrados nas instalações da FFUC revelou-se, a meu ver, parcamente consentânea com a prática profissional vivenciada, quotidianamente, na farmácia de oficina. Não obstante a célere evolução no campo da saúde e no setor farmacêutico, e a despeito da necessidade e premência de atualizações técnicas e científicas constantes neste setor, a reestruturação e adequação do plano de estudos vigente do MICF constitui, no meu entendimento, um fator preponderante no que concerne à proficuidade do estágio curricular e, sobretudo, no atinente à proficiência do desempenho profissional dos futuros mestres em ciências farmacêuticas. A colossal abrangência do plano de estudos é comumente considerada, *a priori*, como uma das principais vantagens formativas do MICF, contudo, a diversidade associada às inúmeras unidades curriculares constitui, no meu entender, uma notória desvantagem uma vez que, e contrariamente ao parecer de alguns colegas, as numerosas áreas vinculadas ao ramo farmacêutico são abordadas, usualmente, de modo superficial e simplista. Por outro lado, e em sentido antagónico, determinadas unidades curriculares possuem um conteúdo programático exacerbadamente específico, porém, veementemente associado a ciências puras, como química e biologia básicas, encontrando-se desvinculados de aplicação prática no contexto profissional de farmácia de oficina. Para além disso, o MICF não se encontra

delineado, no meu entendimento, de forma a promover o espírito crítico na comunidade estudantil, firmando o mérito dos estudantes na capacidade de decorar as informações veiculadas nas aulas sem recorrer à habilidade intelectual de relacionar e integrar os conceitos abordados ao longo do curso. Deste modo, atentando na diversidade de áreas que constituem o setor farmacêutico e nas inúmeras saídas profissionais associadas ao MICEF, a seleção de um determinado campo de atuação farmacêutica após os 3 anos de licenciatura (como outrora se verificava) constitui, a meu ver, uma alteração preponderante de forma a aumentar a proficiência da transferência de conhecimentos relativos a uma área específica do setor farmacêutico e instruir proficientemente a comunidade estudantil da FFUC, especializando a formação acadêmica após os 3 anos de um tronco disciplinar comum. Em suma, considero que a abrangência do plano curricular do MICEF constitui um aspeto pejorativo na formação acadêmica dos estudantes decorrente da superficialidade e simplicidade com que determinadas matérias são explanadas ao longo do curso, contribuindo para a improficiência do estágio curricular e, de modo mais gravoso, para o meu futuro desempenho a nível laboral.

## **Casos Práticos**

### **Caso Clínico I**

Uma senhora com aproximadamente 50 anos de idade dirigiu-se à FSJ de modo a adquirir uma embalagem de Voltaren<sup>®</sup> Emulgelex, um MNSRM de utilização tópica cujo princípio ativo corresponde ao diclofenac, isto é, um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.<sup>5</sup> Ao indagar o motivo pelo qual a utente requeria a dispensa do Voltaren<sup>®</sup> Emulgelex, a senhora referiu que detinha uma dor muscular na região lombar há 2 dias e que necessitava de um medicamento para o alívio da sintomatologia. Após averiguar a ausência de um potencial evento traumático responsável pela etiologia da dor apresentada na região anatómica referida, da confirmação da esporadicidade do episódio doloroso e da transmissão da informação concernente à posologia e modo de aplicação do Voltaren<sup>®</sup> Emulgelex, procedi à dispensa do medicamento e alertei a utente para a procura de auxílio médico caso a situação se agravasse ou não melhorasse num período de 7 dias.

Contudo, após o término da venda, a senhora solicitou ainda uma embalagem de comprimidos de ibuprofeno 400 mg, um AINE com ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética<sup>6</sup>, uma vez que pretendia encetar a terapêutica com a administração concomitante dos dois medicamentos, de modo a aliviar celereamente os sintomas outrora referidos. Por

consequente, informei a utente que os AINEs de aplicação cutânea, como Voltaren® Emulgelex, possuem uma eficácia semelhante no alívio das dores musculares ligeiras a moderadas quando comparados com os AINEs orais, se aplicados corretamente e de acordo com a posologia definida. Para além disso, referi que a utilização simultânea de dois ou mais AINEs deve ser evitada devido ao risco aumentado de ulceração ou hemorragia gastrointestinais (conquanto a aplicação tópica do Voltaren® Emulgelex culmine na reduzida absorção sistémica do diclofenac) e que não existe benefício terapêutico na utilização concomitante dos AINEs. Após a explanação dos efeitos adversos associados à terapia farmacológica com AINEs, a senhora mencionou que, aproximadamente há 5 anos, havia desenvolvido uma úlcera péptica a nível duodenal, agradecendo o aconselhamento farmacêutico prestado no atinente à administração simultânea dos AINEs e gratulando o exercício profissional e ético da FSJ.

## **Caso Clínico 2**

A senhora I.T, utente regular da FSJ, dirigiu-se à farmácia de modo a adquirir Xeplion®, isto é, um MSRM, que se encontra comercializado sob a forma farmacêutica de uma suspensão injetável de libertação prolongada e cujo princípio ativo corresponde à paliperidona. Deste modo, o Xeplion® inclui-se no grupo farmacoterapêutico dos psicólépticos e, pormenorizadamente, no grupo dos antipsicóticos, encontrando-se indicado na terapêutica farmacológica de manutenção da esquizofrenia, em doentes adultos estabilizados com paliperidona ou risperidona.<sup>7</sup> Após a apresentação do guia de tratamento com os códigos referentes à receita eletrónica desmaterializada, o farmacêutico que se encontrava a atender a utente procedeu à dispensa do medicamento, outorgando-lhe a fatura associada à venda do Xeplion®. Posteriormente, ao analisar os dados do documento emitido, a senhora I.T. revela uma postura agitada e extemporânea na farmácia, vociferando que o farmacêutico se havia equivocado e que, em última instância, se encontrava a conjurar contra ela, uma vez que o nome patente na fatura não correspondia ao seu. Contudo, o farmacêutico tentou esclarecê-la, infrutiferamente, que o nome presente no documento era o dela, e que a fatura somente não apresentava o nome completo da utente devido à extensão do mesmo. Todavia, e a despeito do profissionalismo e diligência do farmacêutico, a utente abandonou a farmácia notoriamente descontrolada. Por conseguinte, após a retirada da utente, o farmacêutico comprometeu-se a contactar o psiquiatra que havia prescrito o Xeplion®, explanando-lhe o sucedido e discutindo potenciais terapêuticas de modo a controlar a sintomatologia psicótica associada à esquizofrenia, o que corrobora a multiplicidade de funções inerentes ao exercício da profissão farmacêutica e o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra.

## Conclusão

A profissão farmacêutica deve reger-se pela observância dos desígnios postulados no CD elaborado pela OF e pelo cumprimento dos restantes estatutos que regulam o acesso e o exercício da profissão. Deste modo, em concernência com os pressupostos veiculados pelo Artigo 9.º do CD da OF, o farmacêutico é considerado um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as incumbências que ao medicamento concernem e contribuir na educação dirigida à comunidade no âmbito da promoção da saúde. Para além disso, de acordo com o disposto nos Artigos 10.º e 36.º do CD, a preeminente responsabilidade do farmacêutico encontra-se vinculada à saúde e ao bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito de acesso a um tratamento alicerçado nos pilares da qualidade, eficácia e segurança e cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional com o maior rigor e correção.

Segundo o Artigo 41.º do CD, o farmacêutico deve colaborar com as instituições de ensino farmacêutico de modo a permitir a realização de estágios e ações de formação contínua, comprometendo-se a ministrar ao estagiário uma adequada instrução prática integrada nas atividades da farmácia de oficina. Deste modo, o estágio curricular na FSJ revelou-se preponderante para a articulação dos conhecimentos adquiridos a nível académico, na FFUC, com as competências técnicas e científicas veiculadas pela equipa técnica da FSJ em contexto laboral. Para além disso, importa salientar o sentido pedagógico e a afabilidade dos colaboradores da farmácia, gratulando a integral dedicação e disponibilidade junto dos estagiários e o rigor e diligência evidenciados na execução da multiplicidade de incumbências e peculiaridades associadas ao exercício da profissão farmacêutica. Acresce ainda referir que, em observância com o pressuposto no Artigo 13.º do CD, onde se encontra contemplada a ação particular do farmacêutico enquanto agente sanitário e promotor de conhecimentos de higiene e salubridade, e não obstante a nefasta contribuição da pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2 a nível da proficiência do estágio curricular e as conjurações frequentemente efetuadas contra o setor farmacêutico, o período pandémico revelou-se essencial na consciencialização da população no que concerne à fulcralidade das farmácias de oficina e, a título pessoal, no que diz respeito à idoneidade associada ao exercício da profissão. Em suma, no meu entender, a abrangência do plano curricular do MICF desemboca numa deficiente transferência de conhecimentos ao longo do curso, revelando-se improfícua a nível do estágio e, quiçá, de forma mais gravosa, a nível profissional. Deste modo, o estágio curricular revelou-se preponderante na aquisição de conhecimentos concernentes ao setor da farmácia e no reconhecimento da figura do farmacêutico enquanto especialista do medicamento, título que, presentemente, ainda não me sinto digno de carregar.

## Bibliografia

1. Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. *Jornal Oficial da União Europeia*. (Consultado a 30 de maio de 2020). Disponível em: [eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA) (2013).
2. Alarcão, M. Despacho n.º 11765/2018, n.º 236 de 7 de dezembro. *Diário da República*, 2.ª série 5–8. (Consultado a 30 de maio de 2020). Disponível em: [dre.pt/application/conteudo/117279378](http://dre.pt/application/conteudo/117279378) (2018).
3. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1–9. (Consultado a 4 de maio de 2020). Disponível em: [www.ceic.pt/documents/20727/38736/Código+Deontológico+da+Ordem+dos+Farmacêuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3](http://www.ceic.pt/documents/20727/38736/Código+Deontológico+da+Ordem+dos+Farmacêuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3) (1998).
4. Ministério da Saúde. Portaria n.º594/2004, de 2 de junho. *Diário da República*, 1.ª série-B. (Consultado a 20 de maio de 2020). Disponível em: [www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a) (2004).
5. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento - Voltaren® Emulgelex. (Consultado a 5 de maio de 2020). Disponível em: [extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml](http://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml) (2019).
6. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento - Brufen®. (Consultado a 5 de maio de 2020). Disponível em: [extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml](http://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml) (2020).
7. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Xeplion®. (Consultado a 10 de maio de 2020). Disponível em: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeplion-epar-product-information\\_pt.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeplion-epar-product-information_pt.pdf)

## **Parte II**

### **Monografia**

**A Inflamação como mecanismo fisiopatológico e alvo terapêutico na Esquizofrenia**

## Resumo

A esquizofrenia é um distúrbio neuropsiquiátrico crónico, bem como debilitante, cuja prevalência se encontra compreendida entre os 0,3 % e os 0,7 % a nível mundial. Deste modo, conquanto seja considerada uma patologia de baixa prevalência, a esquizofrenia possui impactos colossais a nível social e humanístico e um impacto abissal no que concerne ao domínio económico, uma vez que os custos anuais atribuídos à patologia oscilam entre os 94 milhões US \$ e os 102 bilhões US \$, atendendo ao país em análise. Por conseguinte, salienta-se a premência de escrutinar a etiopatologia da esquizofrenia e identificar novos alvos farmacológicos de modo a desenvolver estratégias farmacoterapêuticas seguras e eficazes.

Não obstante a compleição multifatorial deste distúrbio neuropsiquiátrico, cisma-se que a desregulação do sistema imunológico e a concludente ativação de um estado inflamatório constitui um mecanismo fisiopatológico associado à incipiência e progressão da patologia. Presentemente, o campo da imunopsiquiatria procura esclarecer a origem da inflamação vinculada à esquizofrenia e, como tal, o Complexo de Histocompatibilidade Maior, processos autoimunes, a exposição pré-natal e perinatal a agentes infecciosos, o modelo da vulnerabilidade-stress-inflamação e a disbiose intestinal constituem potenciais fatores associados à etiopatologia da esquizofrenia, ao passo que alterações dos níveis de citocinas, da neurotransmissão, da microglia e do sistema do complemento representam mecanismos moleculares e celulares potencialmente associados ao desenvolvimento da patologia.

Os fármacos antipsicóticos constituem, atualmente, a primeira linha terapêutica na esquizofrenia, todavia, a sua administração culmina, usualmente, em efeitos adversos que comprometem pejorativamente a qualidade de vida dos indivíduos esquizofrénicos. Deste modo, atendendo à desregulação do sistema imunológico como potencial mecanismo fisiopatológico deste distúrbio neuropsiquiátrico, fármacos anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores foram avaliados em estudos pré-clínicos e clínicos de modo a deslindar a sua eficácia no controlo dos sintomas vinculados à esquizofrenia. Por conseguinte, atentando nos resultados positivos, conquanto heterogêneos, obtidos a partir dos estudos supramencionados, conjetura-se que a administração de fármacos moduladores da inflamação constitui uma potencial estratégia farmacoterapêutica concernente à regulação da sintomatologia associada à esquizofrenia, a despeito da necessidade de um maior número de estudos de modo a asseverar com maior certeza a segurança e a eficácia destes fármacos.

**Palavras-chave** - esquizofrenia, inflamação, sistema imunológico, antipsicóticos, fármacos moduladores da inflamação

## **Abstract**

Schizophrenia is a chronic, as well as debilitating, neuropsychiatric disorder, whose prevalence is between 0,3 % and 0,7 % worldwide. Thus, although it is considered to be a low prevalence pathology, schizophrenia has colossal impacts at a social and humanitarian level and an abyssal impact regarding the economic domain, since the annual costs attributed to this pathology fluctuate between 94 million US \$ to 102 billion \$, depending on the country under analysis. Therefore, it is important to emphasize the need to scrutinize the pathoetiology of schizophrenia and identify new pharmacological targets in order to develop safe and effective pharmaco-therapeutic strategies.

Despite the multifactorial complexion of this neuropsychiatric disorder, it is perceived that the dysregulation of the immune system and the conclusive activation of an inflammatory state constitutes a pathophysiological mechanism associated with the incipience and progression of the pathology. Currently, the field of immunopsychiatry seeks to clarify the origin of the inflammation linked to schizophrenia and as such, the Major Histocompatibility Complex, autoimmune processes, the pre and perinatal exposure to infectious agents, the vulnerability-stress-inflammation model and intestinal dysbiosis constitute potential factors associated with the pathoetiology of schizophrenia, while changes in cytokine levels, neurotransmission, microglia and the complement system are molecular and cellular mechanisms that might be associated with the development of the pathology.

Antipsychotics are, currently, part of the first-line therapeutic agents in schizophrenia, however, their administration often leads to adverse effects that pejoratively compromise the quality of life of schizophrenic individuals. Thus, given the dysregulation of the immune system as a potential physiopathological mechanism of this neuropsychiatric disorder, anti-inflammatory, anti-oxidant and immunomodulator drugs have been evaluated in pre-clinical and clinical studies in order to unravel their efficacy in terms of the control of the symptoms linked to schizophrenia. That being the case, taking into account the positive results, although heterogeneous, obtained from the aforementioned studies, it is conjectured that the administration of inflammation immunomodulator drugs constitutes a potential pharmacotherapeutic strategy regarding the regulation of the symptomatology associated with schizophrenia, despite the need of a greater number of studies in order to assert a greater certainty in terms of the safety and efficacy of these drugs.

**Keywords** - schizophrenia, inflammation, immune system, antipsychotics, inflammation modulator drugs

## Abreviaturas

<b>3-HK</b>	3-hidroxiquinurenina
<b>5-HTR</b>	Recetor serotoninérgico
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>AG</b>	Ácido gordo
<b>AINE</b>	Anti-inflamatório não esteroide
<b>APC</b>	Do inglês, <i>Antigen presenting cell</i>
<b>ATP</b>	Trifosfato de adenosina
<b>BDNF</b>	Fator neurotrófico derivado do cérebro
<b>BH4</b>	Tetrahidrobiopterina
<b>BHE</b>	Barreira hematoencefálica
<b>C3</b>	Componente 3 do complemento
<b>Célula NK</b>	Do inglês, <i>Célula natural killer</i>
<b>Célula Tc</b>	Célula T citotóxica
<b>Célula Th</b>	Do inglês, <i>Célula T helper</i>
<b>Célula Treg</b>	Célula T reguladora
<b>CHM</b>	Complexo de histocompatibilidade maior
<b>CNV</b>	Do inglês, <i>Copy number variant</i>
<b>COX</b>	Ciclooxigenase
<b>DIR</b>	Recetores metabotrópicos <i>D1-like</i>
<b>D2R</b>	Recetores metabotrópicos <i>D2-like</i>
<b>DAMP</b>	Do inglês, <i>Damage-associated molecular pattern</i>
<b>DSM-5</b>	Do inglês, <i>The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition</i>
<b>DHA</b>	Ácido docosaheptaenóico
<b>EAGA</b>	Estudos de associação genómica ampla
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentanoico
<b>GCH-I</b>	Guanosina trifosfato ciclohidrolase
<b>HERV</b>	Do inglês, <i>Human endogenous retroviral</i>
<b>HLA</b>	Do inglês, <i>Human leukocyte antigen</i>
<b>HSP</b>	Do inglês, <i>Heat shock protein</i>

<b>ICD-II</b>	Do inglês, <i>International Classification of Diseases, 11<sup>th</sup> Revision</i>
<b>IDO</b>	Indolamina-2,3-dioxigenase
<b>IFN</b>	Interferão
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IL-IRA</b>	Antagonista do recetor da interleucina I
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>iNOS</b>	Isoforma induzível da sintase do monóxido de nitrogénio
<b>KYNA</b>	Ácido quinurénico
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>mRNA</b>	Ácido ribonucleico mensageiro
<b>NAC</b>	N-acetilcisteína
<b>NMDA</b>	N-metil-D-asparta
<b>NO</b>	Monóxido de nitrogénio
<b>NPC</b>	Do inglês, <i>Neural progenitor cell</i>
<b>PAMP</b>	Do inglês, <i>Pathogen-associated molecular pattern</i>
<b>PANSS</b>	Do inglês, <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
<b>PET</b>	Tomografia por emissão de positrões
<b>PRR</b>	Do inglês, <i>Pathogen recognition recetor</i>
<b>QUIN</b>	Ácido quinolínico
<b>ROS</b>	Espécies reativas de oxigénio
<b>SC</b>	Sistema do complemento
<b>SI</b>	Sistema imunológico
<b>sIL-2R</b>	Recetor solúvel da interleucina 2
<b>sIL-6R</b>	Recetor solúvel da interleucina 6
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SNP</b>	Do inglês, <i>Single-nucleotide polymorphism</i>
<b>TGF-β</b>	Do inglês, <i>Transforming growth factor β</i>
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>TSPO</b>	Proteína translocadora mitocondrial
<b>val158met</b>	Polimorfismo resultante da substituição da valina pela metionina no codão 158
<b>VMAT2</b>	Transportador vesicular de monoaminas 2

## Introdução

A esquizofrenia é um distúrbio neuropsiquiátrico<sup>1-6</sup> crônico<sup>6-8</sup>, bem como grave<sup>5,9,10</sup> e debilitante<sup>11,12</sup>, cuja conceptualização é relativamente recente quando comparada à de outros distúrbios do foro psiquiátrico.<sup>13</sup> Em 1801, Phillipe Pinel aduziu a primeira descrição integrada da esquizofrenia, socorrendo-se do termo “*demensé*” de modo a caracterizar a deterioração das faculdades mentais dos doentes hospitalizados com patologias crónicas.<sup>14</sup> Posteriormente, em meados do século XIX, foram relatados no continente europeu inúmeros distúrbios psiquiátricos de etiologia idiopática, fundamentalmente caracterizados pela afeção de indivíduos jovens e pela progressão de um estado de deterioração mental crónico. Concludentemente, estes distúrbios foram adquirindo designações dissemelhantes em diversos países, contudo, tendo em consideração inúmeras observações longitudinais e as similitudes encontradas nas demais manifestações clínicas, Emil Kraepelin propôs a integração destes distúrbios psiquiátricos numa entidade nosológica ímpar, atribuindo-lhe a designação latina de “*dementia praecox*”.<sup>13,15</sup> Não obstante a relevância de Kraepelin para o escrutínio da patologia, Eugene Bleuler teceu inúmeras críticas à teoria Kraepeliana. Deste modo, Bleuler destacou-se pela formulação da dicotomia conceptual entre sintomas básicos e acessórios, e pela renomeação da patologia com a introdução do termo “esquizofrenia” na literatura, em 1911, formado através da aglutinação de dois vocábulos helénicos, nomeadamente “*σχίζειν*” (“*schizein*”, que denota a aceção de “cisão”) e “*φρήν*” (“*phren*”, que remete para o termo “mente”).<sup>16,17</sup> Posteriormente, de modo a atilar os critérios de diagnóstico da esquizofrenia, Kurt Schneider procurou elencar os sintomas patognómicos da patologia, porém, e não obstante a célere popularidade do pragmatismo e praticidade impregnados na sua obra, o valor patognómico dos sintomas Schneiderianos foi gradualmente refutado e, por conseguinte, a sua corrente foi progressivamente descartada.<sup>14,16</sup>

Atualmente a esquizofrenia encontra-se descortinada nos dois sistemas nosológicos comumente utilizados no campo da psiquiatria. Deste modo, e apesar da tendenciosa e progressiva harmonização entre os sistemas classificativos, ainda existem ligeiras discrepâncias no que concerne à definição e aos critérios de diagnóstico da patologia.<sup>18-20</sup> A última versão do “*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” (DSM-5), elaborada pela “*American Psychiatric Association*”, apresenta seis critérios, elencados de A a F, para o diagnóstico da esquizofrenia. Assim sendo, de acordo com o DSM-5, o diagnóstico é efetuado se os critérios forem cumulativamente observados. No critério A encontram-se enumerados os sintomas característicos da patologia, nomeadamente, delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento catatónico ou grosseiramente desorganizado e sintomas negativos (isto é,

expressão emocional diminuta ou abulia). Deste modo, de forma a estabelecer o diagnóstico de esquizofrenia é impreterível, porém não suficiente, que dois (ou mais) dos sintomas anteriormente referidos se encontrem presentes pelo menos durante o período de 1 mês e que, pelo menos um deles corresponda a um dos três primeiros sintomas mencionados. O critério B alude à disfunção a nível social, bem como ocupacional e, de acordo com o mesmo, uma ou mais áreas relacionadas com o percurso laboral, relações interpessoais e autocuidados ficam comprometidas com a incipiência da esquizofrenia. No atinente a este ponto ressalta-se ainda que, quando manifestada no período da adolescência, a esquizofrenia é caracterizada por um precário desempenho a nível interpessoal, académico e profissional, comparativamente ao que seria expectável. Relativamente ao critério C, este refere que a sintomatologia associada à esquizofrenia deve persistir pelo menos durante 6 meses, e que este período temporal deve compreender a manifestação de sintomas de fase ativa (isto é, os sintomas enumerados no critério A) pelo menos durante 1 mês. Para além disso, encontra-se patente neste critério a possibilidade da inclusão de períodos de sintomas prodrómicos e residuais, ou seja, durante estes 6 meses, mais especificamente nos períodos anteriormente referidos, a esquizofrenia pode manifestar-se unicamente através de sintomas negativos, ou através de formas atenuadas de dois ou mais sintomas elencados no critério A. Os critérios D e E correspondem a critérios de exclusão relativos a outras patologias, condições médicas e efeitos diretos sobre o organismo decorrentes da utilização de determinadas substâncias (tomando como exemplos drogas de abuso e medicamentos). Por conseguinte, estes critérios asseguram a imputação da sintomatologia observada somente à esquizofrenia. No atinente ao critério F, este aborda a sobreposição da esquizofrenia com o transtorno do espectro do autismo e com os transtornos da comunicação com início na infância. Deste modo, este critério assevera que na presença dos transtornos anteriormente referidos, o diagnóstico de esquizofrenia é efetuado unicamente se delírios e alucinações proeminentes persistirem pelo menos durante o período de 1 mês.<sup>18,21</sup>

No que concerne à última revisão da “*International Classification of Diseases*” (ICD-11), elaborada pela Organização Mundial da Saúde, mais especificamente pelo “*Work Group on the Classification of Psychotic Disorders*”, as principais disparidades relativamente ao diagnóstico da esquizofrenia prendem-se com a durabilidade dos sintomas, uma vez que de acordo com o DSM-5 a sintomatologia deve persistir durante 6 meses, e segundo a ICD-11 o diagnóstico pode ser afirmado se a manifestação dos sintomas ocorrer durante o período de 1 mês.<sup>18,19</sup> Para além disso, o DSM-5 reconhece o défice cognitivo como um aspeto proeminente na psicopatologia da esquizofrenia, contudo, os seus autores mostraram-se relutantes à integração do comprometimento cognitivo na sintomatologia associada à patologia devido à

inespecificidade do mesmo.<sup>18</sup> Em sentido antagônico, a ICD-11 inclui o déficit cognitivo como um dos sintomas da esquizofrenia, porém, e contrariamente ao DSM-5, não abarca a disfunção a nível social, bem como ocupacional, como um dos sintomas da patologia.<sup>18,19</sup> Acresce ainda referir que a sintomatologia da esquizofrenia é vulgarmente avaliada através da “*Positive and Negative Syndrome Scale*” (PANSS).<sup>22</sup>

Usualmente, as manifestações psicóticas da esquizofrenia surgem entre o término da adolescência e os 30 anos. No sexo masculino o primeiro episódio psicótico ocorre, vulgarmente, entre a faixa dos 20 e os 25 anos, ao passo que no sexo feminino surge, mormente, junto dos 30 anos. O início da manifestação sintomatológica pode ocorrer de modo abrupto ou insidioso, todavia, a maioria dos indivíduos apresenta um desenvolvimento patológico vagaroso e gradativo. Para além disso, a cronicidade da esquizofrenia pode manifestar-se de forma cíclica, através da exacerbação e remissão de sintomas de fase ativa, ou através de uma deterioração patológica progressiva. Salienta-se ainda que, tendencialmente, os sintomas psicóticos (comumente designados de sintomas positivos) diminuem ao longo da vida, ao passo que os sintomas negativos persistem durante um período temporal superior e, comparativamente aos anteriores, possuem um vínculo estreitado com o prognóstico.<sup>21</sup> Importa ainda referir que existem inúmeros fatores de risco de compleição ambiental, bem com genética, associados à esquizofrenia e, como tal, encontra-se descrita uma intrincada relação entre ambos.<sup>1,3,18,23–25</sup> Para além disso, acresce referir que de acordo com determinados estudos os fatores genéticos contribuem em 80 % para o risco da patologia, contudo, somente uma reduzida porção desta componente hereditária foi atribuída a “*single-nucleotide polymorphisms*” (SNPs), onde cada um deles concorre com um efeito modesto para o risco de desenvolvimento da esquizofrenia, ou a mutações génicas maiores, porém raras, com um efeito putativo superior sobre o risco da patologia.<sup>1</sup>

De acordo com dados epidemiológicos, a prevalência da esquizofrenia situa-se entre os 0,3 % e os 0,7 % a nível mundial, sendo a incidência da patologia ligeiramente inferior no sexo feminino.<sup>21</sup> A esquizofrenia encontra-se entre as 20 causas primordiais de incapacidade a nível mundial, e a taxa de mortalidade associada à patologia (após 15 anos de acompanhamento) é 2,08 vezes superior relativamente à população em geral. Para além disso, o hiato da mortalidade prematura entre os indivíduos com esquizofrenia e a população em geral está a aumentar progressivamente.<sup>26</sup> Ressalta-se ainda que 5 % a 6 % dos indivíduos com esquizofrenia comete suicídio, ao passo que sensivelmente 20 % dos doentes tenta suicidar-se uma ou mais vezes ao longo da vida. Esta idiosincrasia suicida ocorre, não raras vezes, quando os indivíduos se encontram sob a influência de alucinações, todavia, outros fatores de risco, tomando como exemplo sintomas depressivos, podem igualmente desembocar no suicídio.<sup>21</sup>

Conquanto seja considerada uma patologia de baixa prevalência<sup>27</sup>, a esquizofrenia possui impactos colossais a nível social.<sup>5,9,27,28</sup> De facto, para além do impacto humanístico que se traduz na exclusão social, na discriminação e na estigmatização dos indivíduos com esquizofrenia, a patologia possui ainda um impacto abissal a nível económico. De acordo com alguns estudos, os custos anuais atribuídos à esquizofrenia oscilam entre os 94 milhões US \$ e os 102 bilhões US \$, atendendo ao país em análise. Acresce ainda referir que pelo menos metade deste valor corresponde a custos indiretos, isto é, custos que provêm, por exemplo, do absentismo laboral e de cuidados informais.<sup>26</sup> No atinente à realidade nacional, segundo dados de 2015, os custos direto e indireto associados à esquizofrenia foram, respetivamente, 96,1 milhões € e 340,3 milhões €, o que perfaz um total de 436,4 milhões €, isto é, 0,24 % do Produto Interno Bruto. Deste modo, em 2015, os custos diretos associados à patologia representaram 0,6 % da totalidade das despesas de Saúde, ao passo que a soma de ambos os custos representou 2,7 % das despesas nacionais associadas a este setor.<sup>29</sup> Assim sendo, ressalta-se a necessidade e a premência de explicar a etiologia da esquizofrenia, identificando os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela incipiência e progressão da patologia, e deslindando novos alvos farmacológicos de modo a desenvolver e delinear estratégias farmacoterapêuticas seguras e eficientes.<sup>30</sup>

## I. Sistema imunológico e inflamação

O sistema imunológico (SI) possui uma função primordial no que concerne à defesa do organismo e, como tal, participa na intrincada manutenção homeostática através da elaboração de uma resposta imunológica exacerbadamente complexa e coordenada.<sup>31,32</sup> Conceptualmente o SI encontra-se subdividido em imunidade inata (também designada de inespecífica) e imunidade adquirida (igualmente intitulada de específica), todavia, e apesar da resposta delineada pelo sistema imunológico se encontrar dependente da natureza do potencial estímulo danoso, ambos os flancos do SI atuam de modo interconectado e interdependente. A imunidade inata compreende as barreiras biológicas (tomando como exemplos a epiderme, o endotélio e a barreira hematoencefálica), demarcados tipos de células (tais como neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monócitos, macrófagos, células dendríticas e células *natural killer* (células NK)) e determinadas proteínas plasmáticas.<sup>25,32,33</sup> A resposta imunológica desencadeada pela imunidade inata resulta do reconhecimento de determinados “*pathogen-associated molecular patterns*” (PAMPs), bem como “*damage-associated molecular patterns*” (DAMPs) (tomando como exemplos o trifosfato de adenosina (ATP) extracelular, “*heat shock proteins*” (HSPs) e moléculas oxidadas), pelos “*pathogen recognition receptors*” (PRRs), o que culmina na elisão de agentes patogénicos e/ou células danificadas através de fenómenos fagocíticos e da expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (nomeadamente, e a título exemplificativo, interleucinas (ILs), interferões (IFNs), fatores de necrose tumoral (TNFs) e diversas quimiocinas), proteínas do sistema do complemento e outros mediadores, tomando como exemplos as espécies reativas de oxigénio (ROS) e nitrogénio.<sup>10,25</sup> No atinente à imunidade adquirida, os linfócitos B encontram-se relacionados com a resposta imunológica humoral, mediada por anticorpos, ao passo que os linfócitos T representam os principais efetores da resposta imunológica celular. O reconhecimento de epítomos antigénicos incita a ativação, bem como diferenciação dos linfócitos B e T, contudo, existem determinadas dissemelhanças neste processo. O reconhecimento antigénico dos linfócitos B é efetuado de modo independente no que concerne à necessidade de células especializadas na apresentação de antigénios, isto é, “*antigen presenting cells*” (APCs), todavia, os linfócitos T encontram-se dependentes deste grupo celular. Relativamente ao processo de diferenciação, os linfócitos B conduzem à formação de plasmócitos (células produtoras e secretoras de anticorpos específicos para um determinado epítomo antigénico) e células B de memória, ao passo que a diferenciação dos linfócitos T culmina na formação de células T citotóxicas (células Tc), subgrupos específicos de células *T helper* (células Th), nomeadamente células Th1, Th2, Th17 e T reguladoras (Treg), e células T de memória. As células Tc encontram-se primordialmente

relacionadas com a elisão de células danificadas e infetadas por agentes patogénicos, enquanto as células Th executam funções essenciais no que concerne à instituição, otimização e controlo da resposta imunológica. Deste modo, e não obstante a ausência de atividades fagocítica e citotóxica intrínsecas, as células Th possuem uma função basilar na ativação dos linfócitos B (auxiliando-os, em última instância, na secreção de anticorpos), na ativação das células Tc e na manutenção da atividade fagocítica dos macrófagos. Ressalta-se ainda que, contrariamente à imunidade inata, a imunidade adquirida encontra-se alicerçada no conceito de “*immunological memory*” e, como tal, caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma resposta imunológica mais célere e eficiente durante uma segunda exposição a um determinado agente patogénico.<sup>25,32</sup>

A inflamação é uma reação orgânica extremamente complexa e regulada. Conceptualmente o processo inflamatório inclui-se na imunidade inata e, como tal, inicia-se com o reconhecimento de PAMPs e DAMPs através de PRRs que se encontram expressos nas células do SI e, mais pormenorizadamente, nos componentes celulares que integram a imunidade inata. O reconhecimento destes padrões moleculares conduz à produção e secreção de mediadores inflamatórios (tomando como exemplos citocinas, quimiocinas e prostaglandinas) que interagem com inúmeros recetores e desencadeiam reações diversas, de modo a debelar o estímulo potencialmente nocente responsável pela ativação do processo inflamatório.<sup>2</sup> Para além disso, a inflamação possui uma função fulcral no atinente à reparação dos tecidos lesados e, como tal, contribui de modo essencial para a manutenção da homeostasia.<sup>31,32,34,35</sup> Contudo, e não obstante o caráter profícuo e resolutivo do processo inflamatório, a desregulação dos seus mecanismos intrínsecos e o comprometimento da sua autolimitação induzem uma cronicidade nociva que acarreta variados efeitos nefastos sobre o organismo.<sup>31,34-37</sup>

## **2. Inflamação como mecanismo fisiopatológico da esquizofrenia**

De acordo com estudos etiopatológicos a esquizofrenia é considerada um distúrbio neuropsiquiátrico de compleição heterogénea e multifatorial.<sup>38,39</sup> Deste modo, cisma-se que um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na incipiência e progressão da esquizofrenia corresponde à desregulação do SI e, concludentemente, à ativação de um estado inflamatório de baixo grau e de natureza crónica.<sup>25,37,40</sup> A relação etiológica entre a disfuncionalidade do SI e a esquizofrenia encontra-se sob escrutínio há mais de 120 anos, contudo, a intensificação da investigação no campo da imunopsiquiatria ocorreu somente na década de 1970.<sup>25,40</sup> Por conseguinte, existem quotidianamente inúmeras evidências que demonstram uma associação entre a inflamação e a esquizofrenia, porém, a maioria dos estudos efetuados possui uma natureza transversal e, como tal, ressalta-se a necessidade de executar um maior número de

estudos de índole longitudinal, de modo a imputar inequivocamente um vínculo causal entre o processo inflamatório e a patologia. Para além disso, e a despeito da relação fisiopatológica entre a inflamação e a esquizofrenia, a origem do processo inflamatório associado à patologia permanece dúbia e sob investigação.<sup>36</sup>

Presentemente, o campo da imunopsiquiatria procura esclarecer a origem da inflamação associada à esquizofrenia e explicar a imputação causal entre ambas. Deste modo, a origem e a relação etiopatológica entre a inflamação e a esquizofrenia encontram-se alicerçadas em inúmeras observações genéticas e epidemiológicas.<sup>3,25,40,41</sup> Segundo determinados estudos de associação genómica ampla (EAGA) efetuados em indivíduos esquizofrénicos, o segmento cromossómico 6p21.3-6p22.1, isto é, a porção do cromossoma 6 onde se insere o Complexo de Histocompatibilidade Maior (CHM) (também designado de “*Human leukocyte antigen*” (HLA) nos seres humanos), encontra-se significativamente associado à presença de inúmeros SNPs.<sup>3,25,35,40</sup> Os genes do CHM codificam a expressão de glicoproteínas membranares que estabelecem ligações com antígenos do próprio organismo e antígenos extrínsecos. Assim sendo, e atendendo à exacerbada relevância do CHM no SI, a desregulação, bem como disfunção deste segmento cromossómico acarretam potenciais efeitos deletérios sobre o organismo.<sup>3</sup> Por conseguinte, e apesar da singela contribuição de cada um dos SNPs para o risco de desenvolvimento da patologia<sup>1</sup>, bem como dos resultados inconsistentes no que concerne à relação entre estes SNPs e o comprometimento do SI, cisma-se que a variabilidade genética associada a estes polimorfismos corresponde a um fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia e, como tal, os indivíduos portadores destes SNPs encontram-se geneticamente suscetíveis à ativação da resposta inflamatória e à manifestação fenotípica da patologia. Para além disso, e de modo a corroborar a relação fisiopatológica entre a inflamação e a esquizofrenia, acresce referir que determinados EAGA identificaram alelos de risco para o desenvolvimento da patologia em regiões cromossómicas extrínsecas ao CHM, porém, igualmente associados ao SI.<sup>3</sup> Contudo, importa salientar que determinadas alterações génicas se encontram associadas a distúrbios neuropsiquiátricos vários e, como tal, não possuem um valor dogmático específico no que concerne ao potencial desenvolvimento da esquizofrenia.<sup>11</sup>

Atendendo a diversos estudos efetuados no campo da imunopsiquiatria, a relação etiopatológica entre a inflamação e a esquizofrenia encontra-se potencialmente relacionada com processos autoimunes.<sup>9,42</sup> A autoimunidade é uma condição fisiopatológica exacerbadamente complexa que se traduz, sinopticamente, no reconhecimento erróneo de componentes endógenos (“*self*”) como sendo estranhos (“*non-self*”) ao organismo do indivíduo, e pela parca tolerância imunológica ou pela sua deficiente instituição. A regulação

do processo de tolerância imunológica inicia-se com uma seleção clonal primária, isto é, com a eliminação de linfócitos B e T imaturos e autorreativos. Posteriormente, após a fase de maturação nos órgãos linfoides primários, ocorre a regulação a nível periférico e os linfócitos B e T autorreativos subsistentes migram para os órgãos linfoides secundários onde permanecem em estado anérgico e/ou são eliminados por linfócitos Treg. Deste modo, as patologias autoimunes encontram-se alicerçadas no desequilíbrio do SI e, mais pormenorizadamente, na desregulação do processo de tolerância imunológica. Dados obtidos a partir de inúmeros estudos observacionais e experimentais indicam que determinadas patologias autoimunes (tomando como exemplos a esclerose múltipla, o lúpus eritematoso sistémico, a hepatite autoimune, a doença celíaca, mas não a artrite reumatoide, curiosamente) aumentam o risco de desenvolvimento da esquizofrenia, logo, e tendo em consideração que a autoimunidade se encontra associada a processos inflamatórios exacerbados, cisma-se que a inflamação representa uma das vias pela qual a desregulação da tolerância imunológica se encontra relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de patologias neuropsiquiátricas como a esquizofrenia.<sup>3,43</sup> Contudo, importa salientar que segundo numerosos estudos os processos autoimunes contribuem como um fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia através de variados mecanismos fisiopatológicos e, como tal, a inflamação corresponde somente a uma das inúmeras vias evidenciadas.<sup>3</sup> Assim sendo, e a título exemplificativo, um dos mecanismos propostos para o aumento do risco de desenvolvimento da patologia encontra-se associado à formação de autoanticorpos que reagem perniciosamente contra proteínas cerebrais, tomando como exemplo recetores envolvidos no processo de neurotransmissão, o que culmina na supressão da sua atividade fisiológica e, em última instância, no comprometimento das funções neuronais.<sup>3,23</sup>

De acordo com numerosos estudos, a exposição pré-natal e perinatal a determinados agentes infecciosos de natureza parasitária (por exemplo o protozoário *Toxoplasma gondii*), vírica (tomando como exemplos o vírus influenza, o vírus da doença de Borna, coronavírus, citomegalovírus e outros herpesvírus humanos), bacteriana (por exemplo determinadas bactérias do género *Chlamydomphila*) e micótica (tomando como exemplo determinados fungos do género *Candida*) constitui um proeminente fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia.<sup>3,11,36,44</sup> Deste modo, e atentando na diversidade de agentes patogénicos associada ao aumento do risco anteriormente referido, cisma-se que a resposta imunológica materna, bem como a resposta do SI do organismo durante o período perinatal representam a via pela qual estes agentes infecciosos se encontram associados ao risco de desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos.<sup>3,11,36,45</sup> Esta conjectura encontra-se alicerçada em estudos experimentais efetuados em modelos animais<sup>11,45</sup>, onde murganhos fêmea em fase de gestação

foram expostos a agentes infecciosos e compostos imunoestimuladores (tomando como exemplos, lipopolissacarídeo, ácido polirribonucleotídico-polirribocitídico e citocinas pró-inflamatórias) conduzindo à ativação do SI e, concludentemente, ao desenvolvimento da resposta inflamatória.<sup>11</sup> De acordo com os resultados destes estudos animais a descendência obtida caracteriza-se pela manifestação de comportamentos estereotípicos e, concomitantemente, pelo aumento da ansiedade e redução da interação com outros murghanos.<sup>11</sup> Ressalta-se ainda que a associação entre a exposição a agentes infecciosos e o aumento do risco de desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos se encontra descrita em certos estudos epidemiológicos realizados em seres humanos e, mais pormenorizadamente, em mulheres gestantes<sup>11,35</sup>, todavia, acresce destacar a inconsistência, bem como a incongruência dos resultados obtidos nestes estudos.<sup>35,37</sup> Para além disso, importa referir que a maioria dos indivíduos expostos a infeções e inflamação pré-natais não desenvolve esquizofrenia, logo, pressupõe-se que a ação insulada destes fatores de risco ambientais seja insuficiente no que concerne à promoção do desenvolvimento da patologia, afigurando-se essencial a interação com fatores de risco de natureza genética.<sup>11,45</sup>

De modo a deslindar a etiopatologia da esquizofrenia surgiu, na década de 1970, o modelo da vulnerabilidade-*stress* associado aos distúrbios neuropsiquiátricos. De acordo com este paradigma o *stress* físico, bem como mental, representam um fator de risco adicional para o desenvolvimento da patologia em indivíduos precedentemente suscetíveis, isto é, indivíduos detentores de outros fatores de risco associados à esquizofrenia.<sup>35,37</sup> Contudo, atendendo aos dados atualmente disponíveis, o modelo etiológico anteriormente postulado sofreu uma reformulação conceptual de forma a incluir a inflamação como um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na incipiência e desenvolvimento da patologia. Reconhece-se, presentemente, através de estudos experimentais efetuados em modelos animais e em humanos, que o *stress* se encontra vinculado ao processo inflamatório e, como tal, o modelo da vulnerabilidade-*stress*-inflamação defende que o *stress* produzido em indivíduos peculiarmente suscetíveis ao desenvolvimento da esquizofrenia desemboca num estado inflamatório de baixo grau e de natureza crónica envolvido na etiologia do distúrbio neuropsiquiátrico.<sup>37</sup> Para além disso, existe um vínculo robusto entre trauma psicológico infantil e o aumento do risco de desenvolvimento de transtornos psicóticos, logo, e tendo em consideração que o *stress* psicológico na infância se encontra associado a um risco superior no que concerne ao desenvolvimento de um processo inflamatório, cisma-se que a inflamação representa a via pela qual estes eventos traumáticos durante o período da infância se encontram relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento de patologias neuropsiquiátricas como a esquizofrenia.<sup>36,46</sup>

A relação entre os distúrbios gastrointestinais e as doenças mentais foi empiricamente conceptualizada por Hipócrates e Galeno, que advogavam a beneficiação da função cerebral através de práticas médicas dirigidas ao intestino. Por conseguinte, e particularmente desde o século XIX, a explanação fisiopatológica entre a disbiose intestinal e os distúrbios neuropsiquiátricos tornou-se um campo de investigação emergente.<sup>3</sup> Assim sendo, de acordo com numerosos estudos, cisma-se que a inflamação representa uma das vias pela qual a disbiose intestinal se encontra associada ao risco aumentado de desenvolvimento de patologias neuropsiquiátricas como a esquizofrenia.<sup>3,36</sup> Acresce referir que este vínculo causal assenta em inúmeras observações de compleição genética e epidemiológica. Deste modo, e a título exemplificativo, ressalta-se que existem dissemelhanças significativas entre o microbioma intestinal de doentes esquizofrénicos e indivíduos saudáveis, conquanto seja necessário um maior número de estudos de forma a discriminar robustamente estas disparidades. Importa ainda mencionar que a inflamação do sistema gastrointestinal potencia a produção de efeitos deletérios no endotélio do intestino, o que culmina, não raras vezes, na ativação sistémica do SI.<sup>3</sup>

Para além dos numerosos fundamentos suprarreferidos reconhecem-se, atualmente, outros fatores de risco que se encontram potencialmente vinculados à etiopatologia entre a inflamação e a esquizofrenia, nomeadamente a estação do ano vigente à data de nascimento (sendo o risco superior no inverno), hipóxia associada a complicações obstétricas, desnutrição e deficiência vitamínica maternas, residência em localidades urbanas e utilização de substâncias psicoativas como drogas de abuso.<sup>12,23,36,45</sup> Acresce ainda mencionar que, a despeito do rigor e exigência imbuídos nas ilações efetuadas no campo da imunopsiquiatria, inúmeras variáveis de confusão foram identificadas no que concerne à etiologia do processo inflamatório nos indivíduos em estudo, designadamente, a idade, o sexo, a etnia, o índice de massa corporal (IMC), a dieta, o consumo de álcool, os hábitos tabágicos, a classe social, a escolarização, bem como educação, as doenças e comorbilidades físicas e a utilização concomitante de terapia farmacológica.<sup>28,33,37,40</sup> Concludentemente, e atentando na premissa de que a esquizofrenia é um distúrbio neuropsiquiátrico de compleição heterogénea e multifatorial, cisma-se que a etiologia da inflamação associada à patologia possui uma natureza igualmente multicausal, e que o processo inflamatório anteriormente discriminado não se encontra patente na totalidade dos doentes esquizofrénicos. Por conseguinte, e não obstante a intrincada nosologia neuropsiquiátrica da esquizofrenia, a heterogeneidade etiológica presentemente associada à patologia constitui uma oportunidade para definir subgrupos de indivíduos esquizofrénicos, atendendo à presença ou ausência de determinadas disfunções orgânicas, com vista à implementação de estratégias terapêuticas seguras e eficazes.<sup>25,35,47</sup>

## 2.1. Citocinas e esquizofrenia

As citocinas correspondem a fatores solúveis produzidos e secretados por inúmeras células do organismo e, particularmente, pela maioria das células do SI. Deste modo, a nível do SI estes fatores estabelecem um vínculo preponderante entre a imunidade inata e a imunidade adquirida, apresentando uma função fulcral no que concerne às reações imunológicas delineadas pelo organismo. Assim sendo, as citocinas ligam-se a recetores específicos e regulam a ativação de numerosas células após lesão tissular. Para além disso, estes fatores participam no processo de quimiotaxia de determinadas células do SI, o que culmina no aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular nas regiões tissulares adjacentes ao estímulo danoso, bem como na indução da migração, proliferação e diferenciação de inúmeras células do SI que desembocam no aumento da produção e secreção de diversos mediadores imunológicos. Acresce ainda referir que demarcadas citocinas possuem uma capacidade de autorregulação que se manifesta através da ligação a recetores solúveis que potenciam ou inibem a atividade biológica destes fatores.<sup>25</sup>

Conceptualmente as citocinas podem ser incluídas em 5 grupos distintos atendendo à sua origem e aos mecanismos de ação que as caracterizam. Por conseguinte, as citocinas pró-inflamatórias incluem, a título exemplificativo, o TNF- $\alpha$ , a família da IL-1, a IL-6 e a IL-8, que se encontram associadas à incipiência e exacerbação do processo inflamatório. No que concerne ao grupo de citocinas produzidas pelos linfócitos Th1, este compreende a IL-2, a IL-12 e o IFN- $\gamma$ , que se caracterizam por desencadear uma reação pró-inflamatória nos processos de autoimunidade e pela defesa do organismo face a parasitas intracelulares, ao passo que as citocinas formadas pelos linfócitos Th2, nomeadamente a IL-4, a IL-5 e a IL-13, vulgarmente designadas de citocinas anti-inflamatórias, desempenham uma função primordial no equilíbrio dos efeitos pró-inflamatórios das citocinas tipicamente associadas aos linfócitos Th1. No atinente ao grupo de citocinas produzidas pelos linfócitos Th17 este abarca, por exemplo, a IL-17 e a IL-23, que se encontram intimamente relacionadas com o processo de inflamação e com a defesa do organismo face a agentes patogénicos extracelulares. Relativamente ao conjunto de citocinas produzidas pelos linfócitos Treg, tomando como exemplos a IL-10 e o “*transforming growth factor*” (TGF)- $\beta$ , este assume uma função preeminente na supressão da resposta imunológica contribuindo, concludentemente, de modo essencial para a manutenção da homeostasia.<sup>10</sup> Contudo, importa ressaltar que a aglutinação das citocinas nos grupos supramencionados constitui somente uma simplificação conceptual, bem como organizacional, uma vez que as citocinas possuem, não raras vezes, propriedades pleiotrópicas e redundantes.<sup>24,45</sup>

Atentando nos resultados obtidos a partir de inúmeros estudos efetuados no campo da imunopsiquiatria, cisma-se que as citocinas correspondem a um dos mecanismos moleculares envolvidos na patogenia da esquizofrenia.<sup>45</sup> Presentemente reconhece-se que a desregulação das citocinas a nível periférico possui a capacidade de interferir com funções cerebrais e, de modo concomitante, participar na etiopatologia de determinados distúrbios neuropsiquiátricos. Esta ilação encontra-se alicerçada em inúmeros estudos efetuados no que concerne à acessibilidade das citocinas periféricas ao sistema nervoso central (SNC) e, deste modo, de acordo com as evidências presentemente disponíveis, estes fatores produzidos a nível periférico alcançam o SNC através de diversos processos.<sup>2,33</sup> Sinópticamente, as citocinas periféricas atingem o SNC através da ligação a transportadores específicos que se encontram patentes no endotélio cerebral, a partir da estimulação de fibras vagais aferentes, bem como do acesso direto a determinadas áreas cerebrais como os órgãos circunventriculares, e através do comprometimento da integridade da barreira hematoencefálica (BHE) que conduz à permeação das citocinas e corrobora os elevados níveis de S100B, isto é, um marcador periférico de lesão da BHE, identificados em doentes esquizofrénicos.<sup>40</sup> Importa ainda ressaltar que o processo inflamatório contribui de modo nefasto para a integridade da BHE, uma vez que conduz ao aumento da permeabilidade vascular e ao decréscimo da função de defesa do organismo, logo, e atendendo ao estado inflamatório de baixo grau que se encontra associado à esquizofrenia, conjectura-se que o comprometimento da BHE provocado pela inflamação constitui um dos mecanismos envolvidos na patogenia do distúrbio neuropsiquiátrico.<sup>9,10,43</sup> Contudo, acresce referir que as células do SNC (tomando como exemplos os neurónios, os astrócitos e a microglia) detêm, igualmente, a capacidade de sintetizar e secretar citocinas e, como tal, o desequilíbrio destes componentes celulares desemboca numa deficiente regulação da homeostasia e num potencial vínculo etiopatológico entre o desequilíbrio dos níveis de citocinas e o desenvolvimento da esquizofrenia.<sup>48</sup> Para além disso, em condições patológicas determinadas células imunológicas que se encontram patentes nas meninges possuem a capacidade de atingir o parênquima cerebral através da permeação da barreira hematomeníngea, o que culmina na produção de citocinas que intervêm significativamente na regulação de processos neuroendócrinos e nos fenómenos de neurodesenvolvimento e neurotransmissão.<sup>40</sup>

Os biomarcadores correspondem a fatores biológicos passíveis de mensuração objetiva e, como tal, são utilizados como indicadores de diversos processos fisiológicos e patológicos, bem como na monitorização da terapêutica. Por conseguinte, atendendo às características suprarreferidas, as citocinas são consideradas biomarcadores do processo inflamatório e potenciais indicadores biológicos da esquizofrenia, uma vez que a patologia se

encontra associada a um estado de inflamação de baixo grau e da natureza crónica.<sup>6</sup> Contudo, importa salientar que não existem, presentemente, biomarcadores validados para este distúrbio neuropsiquiátrico.<sup>6,35,49</sup> Acresce ainda mencionar que a maioria dos estudos procedeu à quantificação das citocinas inflamatórias no sangue, existindo um menor número de estudos associado à análise das concentrações no líquido cefalorraquídeo (LCR). Deste modo, para além da variabilidade introduzida pela utilização de dissemelhantes matrizes biológicas, não obstante a estreita relação entre a periferia do organismo e o SNC, as concentrações sanguíneas podem não representar adequadamente o meio cerebral, provavelmente melhor refletido no LCR, ao passo que podem incluir adicionalmente potenciais contributos de qualquer tecido ou órgão, sendo por isso pouco sensíveis e específicas de uma determinada patologia, inclusivamente da esquizofrenia. Importa ainda referir que, atendendo ao supramencionado, os esforços científicos atuais encontram-se associados à identificação de biomarcadores que permitam estabelecer uma correlação entre os dados obtidos a partir do sangue e do LCR.<sup>6</sup>

Concernentemente às citocinas pró-inflamatórias, segundo um elevado número de estudos, incluindo meta-análises, os níveis destes mediadores imunológicos encontram-se aumentados em indivíduos esquizofrénicos. Por conseguinte, de acordo com a maioria dos dados atualmente disponíveis, as concentrações de IL-6 encontram-se elevadas em doentes esquizofrénicos independentemente da cronicidade do distúrbio neuropsiquiátrico.<sup>11,32,33,40,46,50</sup> Para além disso, níveis elevados de recetores solúveis de IL-6 (sIL-6R) foram recentemente identificados em indivíduos com esquizofrenia, o que presumivelmente constitui uma reação compensatória do organismo face ao aumento dos níveis de IL-6.<sup>51</sup> Contudo, importa referir a inconsistência destes resultados, uma vez que, em alguns estudos, o aumento dos níveis desta citocina não foi estatisticamente significativo no que concerne aos indivíduos portadores da patologia.<sup>40,52,53</sup> Relativamente à IL-8 e ao TNF- $\alpha$  a generalidade dos estudos indica um aumento da concentração destas citocinas na esquizofrenia<sup>11,33,40,46,50</sup>, porém, outros estudos, incluindo meta-análises, não encontraram alterações significativas nos níveis destes mediadores pró-inflamatórios em indivíduos esquizofrénicos.<sup>40,50,54</sup> Contudo, importa ressaltar que, de acordo com as ilações das meta-análises supramencionadas, os resultados paradoxais obtidos no que diz respeito às concentrações de TNF- $\alpha$  provêm, possivelmente, do reduzido número de estudos até ao ano de 2005 incluídos na análise estatística.<sup>40</sup> No que concerne às citocinas da família IL-1, tomando como exemplos a IL-1 $\alpha$ , a IL-1 $\beta$  e a IL-33, a maioria dos estudos refere um aumento da concentração destes fatores imunológicos<sup>11,32,33,40,41</sup>, o que corrobora, por exemplo, a identificação de níveis elevados de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de IL-1 $\alpha$  nos leucócitos dos doentes esquizofrénicos durante o primeiro episódio psicótico. Todavia,

importa mencionar a inconsistência e ambiguidade destes resultados, uma vez que, de acordo com outros estudos, a alteração dos níveis destas citocinas não é estatisticamente significativa quando comparada com a dos grupos de controlo, constituídos por indivíduos saudáveis.<sup>40,54,55</sup> Importa ainda referir que, no atinente aos mediadores da família IL-1, níveis elevados de antagonistas dos recetores IL-1 (IL-1RA) foram identificados em doentes esquizofrénicos.<sup>40,41,54</sup>

No atinente às citocinas produzidas pelos linfócitos Th1, de acordo com inúmeros estudos, incluindo meta-análises, os níveis destes mediadores imunológicos encontram-se genericamente aumentados em doentes esquizofrénicos, todavia, os resultados obtidos a partir destes estudos caracterizam-se por uma vasta ambiguidade e inconsistência.<sup>40,53,56</sup> No atinente à IL-12, a maioria dos estudos identificou concentrações elevadas desta citocina em indivíduos esquizofrénicos independentemente da cronicidade da patologia<sup>11,40,56</sup>, porém, determinados estudos não encontraram alterações significativas nos níveis deste mediador após o primeiro episódio psicótico e em indivíduos com patologia crónica com terapêutica antipsicótica instituída.<sup>40,57-59</sup> No que concerne aos níveis do INF- $\gamma$ , os resultados revelam-se muito variáveis nos indivíduos esquizofrénicos<sup>40,50</sup>, contudo, importa salientar que de acordo com as evidências postuladas em determinados estudos, a relação entre o INF- $\gamma$  e o IMC constitui uma potencial variável de confusão que contribui para a heterogeneidade dos resultados obtidos.<sup>40,59</sup> Relativamente à IL-2, segundo um avultoso número de estudos, incluindo meta-análises, os níveis desta citocina não se encontram significativamente alterados em doentes esquizofrénicos<sup>40,53,56</sup>, todavia, concentrações elevadas de IL-2 foram igualmente reportadas<sup>32,40,55,57</sup> e, em sentido antagónico e paradoxal, níveis reduzidos deste mediador imunológico foram identificados em estudos *in vitro* a partir de células leucocitárias do sangue periférico de doentes com esquizofrenia.<sup>40,59</sup> Para além disso, acresce referir que, de acordo com alguns estudos, concentrações aumentadas de recetores solúveis de IL-2 (sIL-2R)<sup>32,33,40,41</sup> e níveis sanguíneos diminutos de mRNA de IL-2 foram identificados em determinados indivíduos esquizofrénicos.<sup>40,58</sup>

No que concerne às citocinas sintetizadas e secretadas pelos linfócitos Th2, a maioria dos estudos efetuados debruça-se sobre a IL-4 e, como tal, existem poucas evidências no atinente à alteração dos níveis das citocinas IL-5 e IL-13 na esquizofrenia. Relativamente à IL-4, segundo inúmeros estudos, incluindo meta-análises, as concentrações desta citocina não se encontram significativamente alteradas em doentes esquizofrénicos<sup>33,40,54,56,60,61</sup>, todavia, um reduzido número de estudos identificou níveis diminutos deste mediador imunológico em sujeitos com patologia crónica<sup>55,56</sup> e, em sentido antagónico e paradoxal, concentrações elevadas em indivíduos em idade pediátrica após o primeiro episódio psicótico e com terapêutica antipsicótica instituída<sup>40</sup>, e em indivíduos adultos com patologia crónica com

utilização concomitante de terapia farmacológica.<sup>62</sup> Para além disso, e a despeito do reduzido número de estudos realizados ao nível das citocinas IL-5 e IL-13, as evidências disponíveis indicam que as concentrações destes mediadores imunológicos se encontram aumentadas em doentes esquizofrénicos com múltiplos episódios psicóticos.<sup>59</sup> No atinente às citocinas produzidas pelos linfócitos Th17, destaca-se a inconsistência dos dados obtidos a partir dos estudos efetuados.<sup>40</sup> Deste modo, os níveis de IL-17 encontram-se associados a resultados incongruentes, uma vez que, de acordo com a literatura, concentrações reduzidas<sup>63</sup>, aumentadas<sup>64</sup> e sem alterações significativas foram identificadas através dos estudos realizados.<sup>65</sup> Acresce ainda referir que, relativamente à IL-23, níveis elevados foram relatados em indivíduos com esquizofrenia.<sup>66</sup> No que diz respeito às citocinas sintetizadas e secretadas pelos linfócitos Treg ressalta-se a ambiguidade dos resultados obtidos no que concerne às concentrações de IL-10<sup>40</sup>, porém, importa salientar que a maioria dos estudos, incluindo determinadas meta-análises, relatou níveis elevados de TGF- $\beta$  em doentes esquizofrénicos<sup>32,56</sup>, não obstante as concentrações reduzidas de TGF- $\beta$  identificadas em indivíduos resistentes à terapia farmacológica.<sup>40</sup>

Os níveis das citocinas supramencionadas encontram-se relacionados com a severidade de determinados sintomas e/ou dimensões da esquizofrenia.<sup>11,40</sup> Sinopticamente, de acordo com a maioria dos estudos efetuados neste campo da imunopsiquiatria, concentrações aumentadas de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, TGF- $\beta$  e IL-10 encontram-se associadas a sintomas negativos com elevada severidade, ao passo que os níveis de IL-2, IL-17 e IL-10 se encontram negativamente relacionados com a severidade destes sintomas.<sup>9,64,67</sup> Para além disso, concentrações elevadas de IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-33 e IL-17 foram positivamente associadas à severidade dos sintomas positivos<sup>57,64,68,69</sup>, enquanto os níveis de TNF- $\alpha$  se encontram negativamente correlacionados com estes sintomas em doentes crónicos com terapêutica antipsicótica instituída.<sup>70</sup> Importa ainda referir que as concentrações exacerbadas de IL-33, TNF- $\alpha$ , IL-2 e IL-10 encontram-se negativamente associadas ao défice cognitivo dos doentes esquizofrénicos, ao passo que os níveis de IL-6, IL-1RA e IL-12 foram positivamente correlacionados com esta dimensão da patologia.<sup>40</sup> No atinente à incidência de agressividade ressalta-se que, de acordo com determinados estudos, os níveis aumentados de IL-10 e IL-17 encontram-se positivamente associados à manifestação deste comportamento em indivíduos esquizofrénicos.<sup>71</sup> Deste modo, e não obstante a heterogeneidade dos resultados obtidos a partir dos numerosos estudos suprarreferidos, conjectura-se que as citocinas correspondem, efetivamente, a um dos diversos mecanismos moleculares associados à patogenia da esquizofrenia.<sup>40</sup> Acresce ainda mencionar que, para além das evidências supramencionadas, a

imputação de causalidade entre a alteração dos níveis destes mediadores e o desenvolvimento da patologia encontra-se alicerçada no cumprimento da maioria dos critérios de Bradford Hill, isto é, os 9 critérios postulados por Bradford Hill que permitem indagar a potencial relação causal entre a exposição a um determinado fator e o desenvolvimento de uma demarcada patologia ou condição médica, nomeadamente, a robustez da associação, a consistência, a especificidade, a temporalidade, o gradiente biológico, a plausibilidade biológica, a coerência, a analogia e as evidências experimentais.<sup>40,72</sup>

## **2.2. Citocinas e alterações na neurotransmissão**

Atentando nos resultados obtidos a partir de inúmeros estudos efetuados no campo da imunopsiquiatria, reconhece-se, presentemente, que existe um vínculo etiopatológico bidirecional entre a desregulação do SI e a neurotransmissão, o que presumivelmente constitui um dos numerosos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na incipiência e desenvolvimento da esquizofrenia. Por conseguinte, conjectura-se que reações orgânicas como a inflamação e mediadores imunológicos como as citocinas possuem a capacidade de interferir com os diversos processos inerentes à neurotransmissão e, de modo semelhante e concorrente, cisma-se que a desregulação dos fenómenos associados à síntese e secreção de neurotransmissores acarreta potenciais efeitos deletérios sobre o SI e, concludentemente, sobre o organismo.<sup>1,30,35</sup> Deste modo, e a despeito da compleição heterogénea e multifatorial do distúrbio neuropsiquiátrico, cisma-se que a desregulação da neurotransmissão dopaminérgica, glutamatérgica e serotoninérgica constitui um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na esquizofrenia.<sup>1,2,30,35,37,45</sup>

Segundo numerosos estudos, a esquizofrenia caracteriza-se pelo aumento da atividade dopaminérgica no sistema mesolímbico, bem como no estriado e no hipocampo, o que desemboca na manifestação de sintomas positivos e, de modo concomitante e antagónico, pela diminuição da atividade da dopamina no córtex pré-frontal, o que culmina na expressão fenotípica de sintomas negativos.<sup>73</sup> Acresce ainda referir que estas ilações se encontram alicerçadas em inúmeros estudos experimentais efetuados em modelos animais e em humanos. Deste modo, e a título exemplificativo, importa mencionar que os resultados obtidos a partir da lesão farmacológica das vias dopaminérgicas subcorticais, em modelos animais, evidenciaram uma correlação entre a hiperestimulação dos neurónios dopaminérgicos subcorticais e hipoestimulação dos neurónios dopaminérgicos frontais. Acresce ainda referir que, de acordo com estudos realizados em humanos, o polimorfismo resultante da substituição da valina pela metionina no codão 158 (val158met) do gene que codifica a expressão de catecol-O-metiltransferase, isto é, uma enzima incluída na via de degradação da

dopamina, encontra-se significativamente vinculado à diminuição da atividade dos neurónios dopaminérgicos pré-frontais em doentes esquizofrénicos. Para além disso, ressalta-se que sujeitos com lesões no lobo frontal e indivíduos com esquizofrenia apresentam determinadas similitudes comportamentais, o que corrobora o envolvimento da desregulação dos neurónios frontais na patologia. Importa ainda ressaltar que, no atinente aos mecanismos moleculares, de acordo com os estudos efetuados os sintomas positivos se encontram associados à estimulação dos recetores metabotrópicos *D2-like* (D2R), isto é, os recetores DRD2, DRD3 e DRD4 acoplados à proteína G, que se encontram presentes nas vias mesolímbicas, ao passo que os sintomas negativos se encontram relacionados com a parca estimulação dos recetores metabotrópicos *D1-like* (D1R), ou seja, os recetores DRD1 e DRD5 associados à proteína G, predominantemente expressos nos córtices temporal e parietal.<sup>30</sup>

No que concerne ao vínculo etiopatológico bidirecional entre a inflamação e a desregulação da neurotransmissão dopaminérgica, salienta-se que um dos potenciais mecanismos fisiopatológicos relacionados com o desenvolvimento da esquizofrenia se encontra associado à tetrahydrobiopterina (BH4), isto é, um cofator enzimático fulcral nos processos de síntese de tirosina e dopamina.<sup>2,30</sup> Assim sendo, determinadas citocinas envolvidas na inflamação possuem a capacidade de regular a expressão de guanosina trifosfato ciclohidrolase (GCH-I), isto é, uma enzima preponderante no que diz respeito à síntese de BH4 e, concludentemente, alterar as taxas de biossíntese de tirosina e dopamina. Por conseguinte, a título de exemplo, a IL-6 encontra-se associada à diminuição de BH4 nos neurónios do sistema nervoso simpático, ao passo que, antagonicamente, a IL-1 $\beta$ , o IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$  encontram-se relacionados com o aumento da síntese de BH4 através da indução da expressão de GCH-I, por exemplo, em células endoteliais. Para além disso, o processo inflamatório conduz ao aumento dos níveis de ROS e à elevação da atividade da isoforma induzível da sintase do monóxido de nitrogénio (iNOS), o que culmina na diminuição de BH4 e, conseqüentemente, na redução dos níveis de tirosina e dopamina. Acresce ainda referir que determinadas citocinas detêm a capacidade de regular o armazenamento da dopamina a nível neuronal. Deste modo, a título exemplificativo, mediadores imunológicos pró-inflamatórios como a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$  reduzem a expressão do transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), isto é, o transportador responsável pela inclusão da dopamina nas vesículas secretoras, o que culmina na diminuição dos níveis dopaminérgicos pré-sinápticos. Todavia, determinadas moléculas como o TGF- $\alpha$ , por exemplo, possuem um mecanismo antagónico e, como tal, conduzem ao aumento da expressão de VMAT2, o que desemboca no armazenamento exacerbado de dopamina a nível pré-sináptico. Assim sendo, atentando nas

ilações suprarreferidas denota-se a intrincada regulação entre a inflamação e a síntese, bem como armazenamento da dopamina.<sup>30</sup>

Não obstante a preeminência da desregulação da neurotransmissão dopaminérgica no que concerne à incipiência e desenvolvimento da esquizofrenia, reconhece-se, presentemente, que o desequilíbrio da neurotransmissão glutamatérgica e serotoninérgica constitui um dos potenciais mecanismos fisiopatológicos associados à etiologia do distúrbio neuropsiquiátrico.<sup>1,2,30,35,37,45</sup> Para além disso, conjectura-se que determinadas citocinas interagem com a neurotransmissão de glutamato e serotonina através de diversas vias metabólicas, o que corrobora o envolvimento do SI na etiopatologia da esquizofrenia. Deste modo, a título exemplificativo, determinados mediadores imunológicos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios possuem a capacidade de interferir no catabolismo do triptofano, um aminoácido essencial que constitui o precursor primário da serotonina, o que desemboca na desregulação da síntese, secreção e neurotransmissão de serotonina, bem como glutamato e dopamina.<sup>35</sup> Determinadas citocinas, tomando como exemplos o INF- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$ , detêm a capacidade de ativar a indolamina-2,3-dioxigenase (IDO), isto é, a enzima responsável pela degradação do triptofano e consequente formação de quinurenina.<sup>35,41</sup> A nível cerebral este metabolito é degradado por duas vias mecanísticas dissemelhantes, o que culmina na formação de compostos com propriedades neuroquímicas distintas. Assim sendo, as “*neural progenitor cells*” (NPCs) e a microglia originam 3-hidroxiquinurenina (3-HK) e ácido quinolínico (QUIN), ao passo que os astrócitos conduzem à formação de ácido quinurénico (KYNA). Importa ainda salientar que o QUIN corresponde a um agonista do recetor ionotrópico N-metil-D-aspartato (NMDA), enquanto o KYNA constitui o único antagonista endógeno atualmente identificado deste recetor, uma vez que, de acordo com os estudos efetuados, o KYNA é responsável pelo bloqueio do local de ligação à glicina, isto é, o aminoácido co-agonista do recetor NMDA. Acresce ainda referir que, atendendo à interação agonista do QUIN no que concerne ao recetor NMDA, este metabolito induz a secreção glutamatérgica e o cessar da recaptção de glutamato pelos astrócitos. Por conseguinte, o QUIN encontra-se associado a efeitos neurotóxicos que se manifestam através de excitotoxicidade, bem como neurodegeneração. Para além disso, destaca-se que o glutamato possui a capacidade de se ligar a recetores NMDA extra-sinápticos, o que culmina na redução da produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), isto é, uma neurotrofina com uma função fulcral no que concerne à neuroplasticidade. No atinente ao KYNA, e atentando no antagonismo desencadeado por este metabolito no que diz respeito ao recetor NMDA, ressalta-se que o KYNA reduz a secreção de glutamato, bem como de dopamina, o que corrobora o envolvimento da desregulação do SI e do recetor NMDA na fisiopatologia da esquizofrenia.<sup>35</sup>

Concludentemente, cisma-se que a disfunção dos recetores NMDA reduz a atividade dos neurónios da via dopaminérgica mesocortical, o que conduz à diminuição da secreção de dopamina no córtex pré-frontal e, conseqüentemente, à incipiência dos sintomas negativos associados à patologia.<sup>42</sup> Em sentido antagónico, conjectura-se que a desregulação dos recetores NMDA aumenta a atividade do sistema dopaminérgico mesolímbico, presumivelmente devido ao facto dos recetores se encontrarem expressos em interneurónios GABAérgicos. Por conseguinte, a redução da inibição destes interneurónios desemboca no aumento da secreção de dopamina nas vias mesolímbicas, o que potencialmente conduz ao desenvolvimento dos sintomas positivos característicos da esquizofrenia.<sup>2</sup> Para além disso, atentando na compleição bidirecional do vínculo entre a inflamação e o desequilíbrio da neurotransmissão, salienta-se que a desregulação da síntese e secreção de neurotransmissores, tomando como exemplo a dopamina, pode interferir nas funções dos linfócitos T, da microglia e dos monócitos periféricos, uma vez que a generalidade destas células expressa recetores dopaminérgicos. De acordo com as evidências vigentes, níveis elevados de dopamina promovem a estimulação dos recetores dopaminérgicos de baixa afinidade, isto é, os recetores DRD1, DRD2 e DRD4, o que induz um efeito anti-inflamatório nas células do SI. Deste modo, e em sentido antagónico, níveis reduzidos de dopamina estimulam, seletivamente, os recetores dopaminérgicos de elevada afinidade, isto é, os recetores DRD3 e DRD5, o que culmina numa reação inflamatória.<sup>30</sup> Importa ainda referir que segundo os resultados de determinados estudos, os doentes esquizofrénicos isentos de terapia farmacológica exibem uma expressão exacerbada de recetores de dopamina de elevada afinidade em linfócitos T e, como tal, adquirem um fenótipo inflamatório face à exposição de dopamina.<sup>30,74</sup>

### **2.3. Microglia e esquizofrenia**

As células da glia são constituídas, predominantemente, por astrócitos, oligodendrócitos e microglia.<sup>5,35,37,38,73</sup> No que concerne às suas funções primordiais, os astrócitos asseguram uma matriz celular eficiente e profícua para o processo de sinalização neuronal, ao passo que os oligodendrócitos asseveram a mielinização dos axónios neuronais. No atinente à microglia, esta corresponde sensivelmente a 15 % da totalidade das células que compõem o SNC e constitui o componente primário do SI intrínseco ao SNC, representando o principal constituído da neuroinflamação. Para além disso, acresce referir que a microglia detém uma função fulcral na elisão sináptica e na reestruturação neuronal, predominantemente durante o período de desenvolvimento fetal. Importa salientar que os três tipos celulares se encontram potencialmente vinculados à etiopatologia da esquizofrenia,

contudo, ressalta-se o maior número de estudos associado à imputação de causalidade entre a desregulação da microglia e os distúrbios neuropsiquiátricos.<sup>38</sup>

Morfologicamente a microglia é constituída por protruções providas de mobilidade que percorrem ininterruptamente a matriz tissular onde se inserem. Porém, a ativação microglial desencadeada por estímulos ambientais (tomando como exemplos estímulos imunológicos, traumáticos e *stress* psicossocial) culmina na retração dessas protuberâncias e no aumento do corpo celular.<sup>38</sup> Importa salientar que a ativação destas células ocorre por intermédio de dois processos mecânicos dissemelhantes, nomeadamente através de um estímulo inflamatório sistémico que desemboca na ativação microglial e consequente libertação de citocinas pró-inflamatórias, o que conduz a um estado de neuroinflamação<sup>35,37,38,48</sup>, ou através de um processo designado de sensibilização (também intitulado de “*kindling*”). Esta última via corresponde a um processo através do qual uma reação imunológica inicial a um estímulo ambiental (nomeadamente, e a título exemplificativo, *stress* e infeção) diminui o limiar necessário para incitar uma resposta imunológica a uma futura exposição ao estímulo causal, isto é, uma estimulação de fraca intensidade desencadeia uma reação imunológica desproporcionada que conduz à proliferação microglial e à exacerbada produção, bem como secreção, de citocinas pró-inflamatórias.<sup>35,37,38,73</sup>

Acresce ainda referir que existem, vulgarmente, dois estados de ativação inerentes à microglia, nomeadamente os estados M1 e M2, contudo, importa ressaltar que a dicotomia M1/M2 caracteriza-se, presumivelmente, por uma simplificação exagerada dos vários estados de ativação microglial. O estado M1 é estimulado pelas citocinas INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e por DAMPs, ao passo que o estado M2 é incitado pelas citocinas IL-4, IL-13 e IL-25, por exemplo. O estado M1 é induzido por danos neuronais e conduz à secreção de uma panóplia de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente monóxido de nitrogénio (NO), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, e de glutamato. Em indivíduos saudáveis o estado de ativação M1 transita para o estado M2, isto é, um estado predominantemente anti-inflamatório que se encontra envolvido na remoção de detritos, na deposição de matriz extracelular e na angiogénese, e que culmina na secreção de IL-10, IGF-1, TGF- $\beta$  e diversos fatores neurotróficos. Assim sendo, acresce mencionar que ambos os estados possuem uma função fulcral no que concerne à resposta imunológica no SNC e, por conseguinte, a desregulação destes intrincados processos mecânicos e transição de estados de ativação acarretam potenciais efeitos nefastos sobre o organismo.<sup>38</sup>

Concludentemente, e atendendo a numerosos estudos efetuados nos campos da imunopsiquiatria e da neuroimagem, cisma-se que existe uma relação etiopatológica entre a desregulação da ativação da microglia e a esquizofrenia.<sup>35,37,38</sup> Deste modo, e não obstante a

inexequibilidade de determinar, *in vivo*, o estado de ativação microglial preponderante nos distúrbios neuropsiquiátricos, uma vez que os radioligandos habitualmente utilizados nos estudos de neuroimagem não possuem a capacidade de diferenciar os estados de ativação M1 e M2, conjectura-se que na esquizofrenia o estado de ativação microglial M1 se encontra tendencialmente aumentado visto que, de acordo com numerosos estudos, citocinas pró-inflamatórias comumente associadas ao estado M1, nomeadamente IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 foram extensivamente identificadas, a nível periférico, em indivíduos esquizofrénicos.<sup>38</sup> Para além disso, e a despeito da inexequibilidade da diferenciação, *in vivo*, dos estados de ativação M1 e M2, de acordo com os resultados obtidos através de técnicas imagiológicas como tomografias por emissão de positrões (PET) associadas a radioligandos seletivos para a proteína translocadora mitocondrial (TSPO), reconhece-se, presentemente, que a esquizofrenia se encontra associada a um aumento da ativação e densidade microgliais.<sup>38</sup> Contudo, e não obstante a relevância da TSPO para os estudos de neuroimagiologia associados à inflamação, ressalta-se que esta proteína não é específica para a microglia e, como tal, a sua utilização enquanto marcador de ativação microglial encontra-se limitada.<sup>25,38</sup>

Segundo dados obtidos a partir de amostras *post mortem* de cérebro de doentes esquizofrénicos, a ativação e a densidade da microglia encontravam-se aumentadas em regiões anatómicas caracteristicamente envolvidas na esquizofrenia, o que corrobora os resultados obtidos nos estudos *in vivo* suprarreferidos.<sup>38,75-77</sup> Todavia, importa referir a exacerbada heterogeneidade e inconsistência associadas aos resultados dos inúmeros estudos neuroimagiológicos da microglia.<sup>38</sup> Para além disso, e atendendo à função da microglia no que concerne à eliminação de determinadas sinapses, denota-se que o aumento da ativação, bem como proliferação microglial conduz ao incremento da elisão sináptica e, em última instância, à perda de substância cinzenta cortical.<sup>35,38,39,48</sup> Por conseguinte, a ativação desproporcionada da microglia em regiões sensíveis ao *stress* (por exemplo, o hipocampo e o córtex-cerebral) potencia o surgimento do défice cognitivo e dos sintomas negativos vinculados à esquizofrenia, contribuindo ainda para o desenvolvimento de alterações corticais que potencialmente culminam na desregulação subcortical da neurotransmissão dopaminérgica e, conseqüentemente, na manifestação de sintomas positivos.<sup>38</sup>

## **2.4. Sistema do complemento e esquizofrenia**

O sistema do complemento (SC) é constituído por inúmeros fatores plasmáticos solúveis, proteases, produtos de clivagem, recetores de superfície celular e complexos de proteínas reguladoras. Conceptualmente o SC inclui-se no ramo da imunidade inata devido à inespecificidade que se encontra associada aos seus mecanismos de ativação e atuação,

contudo, importa realçar que o SC contribui para a comunicação entre a imunidade inata e a imunidade adquirida, executando uma função fulcral na defesa do organismo.<sup>23</sup> A ativação do SC efetua-se de acordo com 3 vias dissemelhantes, nomeadamente as vias clássica, alternativa e da lectina, porém, e a despeito das especificidades mecanísticas de cada via, o processo de ativação culmina na clivagem do componente 3 do complemento (C3), o que resulta na formação do fragmento C3b, isto é, um componente proteico que se liga de modo covalente a determinados resíduos da superfície celular dos agentes patogénicos, o que facilita o seu reconhecimento e conseqüente eliminação por células fagocíticas do SI, enquanto o fragmento C3a é uma nafilotoxina potente, isto é, um forte ativador da resposta inflamatória.<sup>23,36</sup> Por conseguinte, e atendendo à relevância deste complexo mecanismo de defesa imunológica, ressalta-se que a desregulação da intrincada ativação do SC acarreta potenciais efeitos deletérios sobre o organismo, como se verifica, por exemplo, na etiopatologia da esquizofrenia.<sup>3,23,36,38,45</sup>

Presentemente, a relação etiopatológica entre o SC e a esquizofrenia encontra-se alicerçada em estudos de natureza serológica, genética e transcriptómica. No que concerne aos estudos serológicos, a capacidade hemolítica do SC foi utilizada de forma a mensurar a sua atividade genérica e a atividade individual de determinadas proteínas que o constituem. Assim sendo, e não obstante a heterogeneidade dos resultados obtidos, a maioria dos estudos reportou uma atividade desregulada do SC, e particularmente do fator C4, nas amostras de soro de indivíduos esquizofrénicos. Posteriormente, de modo a quantificar as concentrações séricas e plasmáticas de componentes específicos do SC, foram efetuados imunoensaios que identificaram níveis elevados dos fatores C3 e C4. Todavia, importa referir que estes resultados se revelaram heterogéneos, e a natureza enzimática, bem como os diminutos tempos de meia-vida destes componentes, complexificaram a replicação dos estudos ulteriormente realizados.<sup>23,36</sup>

No atinente aos estudos genéticos, e segundo dados obtidos a partir de EAGA supramencionados, os SNPs presentes no segmento cromossómico codificante do HLA encontram-se significativamente associados ao aumento do risco de desenvolvimento da esquizofrenia.<sup>23,36,78</sup> Por conseguinte, de acordo com determinados estudos, as variações de três *loci* não correlacionados, na região HLA, nomeadamente rs13194504, C4A e rs210133, fundamentam a associação etiopatológica entre o SC e a esquizofrenia. Para além disso, estes estudos demonstram que o risco imputado à região HLA de Classe III se encontra associado a um polimorfismo de “*copy number variant*” (CNV) que abarca parálogos do gene C4 (C4A e C4B) do complemento.<sup>23,78</sup> A cassette CNV vinculada a este polimorfismo designa-se RCCX e compreende os genes *STK19 (RPI)*, *C4 (C4A ou C4B)*, *TNXB* e o gene *CYP21A2* que possui um

local de recombinação que conduz a cassetes com 1 a 3 cópias funcionais de *C4A* ou *C4B*. Os genes *C4A* e *C4B* detêm uma percentagem de homologia superior a 95 % e codificam a expressão de proteínas com diferentes afinidades para o substrato. Acresce referir que estes genes se encontram patentes na forma curta ou longa mediante a inserção de um elemento “*human endogenous retroviral*” (HERV), e que existe uma relação positiva entre a presença deste constituinte e o aumento da expressão génica, o que corrobora a elevação dos níveis do complemento *C4A* face à concentração sérica do complemento *C4B*, uma vez que este componente HERV existe maioritariamente na sequência génica *C4A*. Importa ainda referir que existe uma correlação positiva entre o número de cópias dos genes e a concentração sérica das proteínas *C4A* e *C4B*, o que demonstra uma desregulação no SC e evidencia um potencial mecanismo etiopatológico da esquizofrenia.<sup>23</sup>

No que concerne aos estudos transcriptómicos, segundo dados obtidos a partir de amostras *post mortem* de cérebro de indivíduos esquizofrénicos, os níveis de mRNA dos fatores *C4A* e *C4B* encontravam-se proporcionalmente aumentados de acordo com o número de cópias dos genes *C4A* e *C4B*, respetivamente,<sup>23,79</sup> e os níveis do complemento *C4A* apresentavam-se significativamente elevados, o que fundamenta a potencial associação etiopatológica entre a desregulação do SC e a esquizofrenia.<sup>23,36,79</sup>

A relação etiopatológica entre o SC e a esquizofrenia encontra-se igualmente firmada nos estudos que associam a função do SC ao neurodesenvolvimento. Em indivíduos saudáveis as proteínas do complemento encontram-se expressas em concentrações relativamente diminutas a nível cerebral. Atualmente reconhece-se que as células da glia, nomeadamente os astrócitos e a microglia, representam as principais células produtoras de proteínas do SC a nível central, contudo, ressalta-se que os neurónios possuem, igualmente, a capacidade de sintetizar estas proteínas.<sup>23</sup> De acordo com estudos experimentais efetuados em modelos animais, as proteínas do complemento C1q e C3 encontram-se associadas à eliminação sináptica a nível cerebral, uma vez que participam no processo de identificação de sinapses menos ativas para posterior eliminação microglial.<sup>80-82</sup> Acresce ainda referir que estas evidências se encontram fundamentadas em estudos experimentais onde murganhos *knockout* para os complementos C1q e C3 exibem um défice proeminente no que concerne à eliminação de sinapses.<sup>83</sup> Concludentemente, e atentando na premissa de que a esquizofrenia se caracteriza por uma perturbação na eliminação sináptica, cisma-se que a ativação inadequada do SC culmina na desregulação do processo de neurodesenvolvimento o que assenta num potencial vínculo etiopatológico entre o SC e a esquizofrenia.<sup>23</sup>

### 3. Terapia farmacológica antipsicótica na esquizofrenia

Presentemente, os fármacos antipsicóticos encontram-se preconizados na terapia medicamentosa de diversos distúrbios neuropsiquiátricos e, como tal, constituem a primeira linha terapêutica farmacológica na esquizofrenia.<sup>3,69,84</sup> Conceptualmente os antipsicóticos subdividem-se em dois grupos, nomeadamente os antipsicóticos típicos, também designados de antipsicóticos de 1.<sup>a</sup> geração, e antipsicóticos atípicos, igualmente intitulados de antipsicóticos de 2.<sup>a</sup> geração. Deste modo, e a despeito da utilização vigente de antipsicóticos de ambos os grupos, importa realçar as dissemelhanças estruturais destes fármacos, bem como as dissimilitudes mecanísticas no que concerne à ação farmacológica destes compostos.<sup>3,84</sup> Por conseguinte, os antipsicóticos típicos possuem uma estrutura molecular tricíclica e uma elevada afinidade para os recetores D2R, o que conduz ao antagonismo das vias mesolímbicas associadas à dopamina e, conseqüentemente, na eficácia da regulação dos sintomas positivos.<sup>3,17,84</sup> Todavia, acresce referir que estes antipsicóticos se revelam ineficazes a nível dos sintomas negativos e do défice cognitivo associados à esquizofrenia<sup>3,67</sup>, caracterizando-se ainda pela desregulação endócrina na porção hipotalâmica-hipofisária<sup>3,69,85</sup> e pela exacerbada produção de efeitos adversos graves a nível extrapiramidal.<sup>3</sup> No atinente aos antipsicóticos atípicos, a estrutura heterocíclica destes fármacos resulta no antagonismo dos recetores D2R, bem como no bloqueio de determinados recetores serotoninérgicos (5-HT<sub>2</sub>). Assim sendo, salienta-se que estes antipsicóticos possuem uma menor afinidade para os recetores D2R, o que conduz à diminuição dos efeitos adversos extrapiramidais comumente associados aos antipsicóticos típicos. Para além disso, atendendo ao antagonismo desencadeado na neurotransmissão dopaminérgica, bem como serotoninérgica, importa ressaltar que a maioria dos antipsicóticos atípicos apresenta eficácia a nível dos sintomas positivos e negativos associados à patologia.<sup>3</sup>

A esquizofrenia é um distúrbio neuropsiquiátrico crónico, contudo, a cronicidade da patologia pode manifestar-se de forma cíclica, através da exacerbação e remissão de sintomas de fase ativa, ou através de uma deterioração patológica progressiva.<sup>21</sup> Deste modo, os antipsicóticos correspondem à primeira linha terapêutica farmacológica no que concerne à agudização da sintomatologia psicótica, sendo igualmente utilizados na terapia medicamentosa de manutenção de forma a regular o estado crónico da patologia e evitar a ocorrência de psicoses agudas.<sup>3,69,84</sup> A terapia farmacológica inicia-se, usualmente, após o diagnóstico da patologia, todavia, em indivíduos exacerbadamente agitados, não cooperativos ou com elevado grau de sofrimento aparente, a instituição imediata da terapêutica medicamentosa deve ser celeremente ponderada após a avaliação dos sinais vitais. Por conseguinte, a seleção do

fármaco antipsicótico encontra-se alicerçada nas características individuais do doente e em inúmeros parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos, nomeadamente os efeitos adversos expectáveis, as vias de administração exequíveis e a rapidez do início de ação. Geralmente os antipsicóticos são administrados através da via oral, porém, a via intramuscular pode ser preferível atendendo à premência de uma célere resposta clínica ou atentando na denegação da terapia farmacológica oral por parte do doente.<sup>1</sup>

Presentemente, e não obstante as dissemelhanças supramencionadas no que concerne aos dois grupos conceptuais de antipsicóticos, estes fármacos possuem uma eficácia idêntica no atinente ao controlo dos sintomas positivos e, como tal, são vulgarmente utilizados em situações agudas de psicose.<sup>1</sup> Todavia, importa ressaltar a disparidade dos efeitos adversos dos distintos antipsicóticos típicos e atípicos, e a eficácia aumentada da clozapina, um antipsicótico atípico, quando comparada à dos restantes fármacos.<sup>1,73,86,87</sup> Salienta-se que a eficácia dos antipsicóticos se manifesta após a ocupação de sensivelmente 70 % dos recetores D2R no SNC, e que as doses que caucionam estes níveis de ocupação se encontram, comumente, a meio do intervalo de doses recomendado para cada fármaco. Contudo, e a título excepcional, acresce referir que a clozapina, bem como a quetiapina possuem níveis de ocupação de recetores D2R inferiores a 70 % quando administradas nas doses clinicamente eficazes. Atualmente não existem evidências que fundamentem o incremento das doses administradas de fármacos antipsicóticos de modo a granjearem níveis de ocupação de recetores D2R superiores e, concludentemente, um aumento da eficácia terapêutica, porém, de acordo com inúmeros estudos, doses gradativamente elevadas de antipsicóticos aumentam o risco de desenvolvimento de efeitos adversos. Vulgarmente existe uma dilatação entre a ocupação dos recetores D2R e a manifestação fenotípica do efeito antipsicótico dos fármacos preconizados e, como tal, cisma-se que o aumento da dose dos antipsicóticos administrados por via oral não acarreta benefícios terapêuticos quando efetuado nos primeiros dias e/ou semanas após a instituição da terapia farmacológica antipsicótica. Porém, e a despeito da dilatação suprarreferida, destaca-se a relativa celeridade no controlo da agitação associada à agudização da psicose após a administração do fármaco antipsicótico, ao passo que a vasta regulação dos sintomas positivos ocorre durante as primeiras 2 semanas após a instituição da terapêutica medicamentosa. Acresce ainda mencionar que de acordo com as evidências vigentes, a eficácia da terapia farmacológica é superior nos indivíduos que se encontram no primeiro episódio psicótico e, para além disso, segundo as observações efetuadas, estes doentes desenvolvem uma resposta clínica a doses inferiores de fármacos antipsicóticos quando comparados com os indivíduos sujeitos a múltiplos episódios de psicose. No que concerne à administração da terapia farmacológica, salienta-se que esta deve efetuar-se, quando exequível, no seio de uma

ambiência percebida como segura por parte do doente. Para além disso, importa realçar a preponderância da monitorização dos efeitos adversos resultantes da instituição da terapêutica medicamentosa, uma vez que o desenvolvimento de efeitos adversos decorrentes da exposição inicial ao fármaco antipsicótico pode influenciar pejorativamente a continuidade da terapia farmacológica e a adesão à terapêutica.<sup>1</sup>

Os antipsicóticos encontram-se igualmente preconizados na terapia farmacológica de manutenção da esquizofrenia, de forma a regular o estado crónico da patologia e evitar o desenvolvimento de crises psicóticas agudas.<sup>3,69,84</sup> Deste modo, ressalta-se que a eficácia da administração ininterrupta da terapia antipsicótica se encontra alicerçada em ensaios clínicos e diversas observações empíricas, onde a prossecução da terapêutica medicamentosa se revelou eficaz no que diz respeito à redução do risco de desenvolvimento de agudizações psicóticas.<sup>1</sup> Assim sendo, a título exemplificativo, de acordo com um ensaio clínico delineado de forma a indagar a eficácia da in interrupção da terapia farmacológica antipsicótica, 64 % dos doentes apresentaram psicoses agudas durante o primeiro ano após a administração do placebo, ao passo que somente 27 % dos indivíduos tratados com o fármaco antipsicótico sofreram agudizações durante o mesmo período temporal.<sup>88</sup> Concludentemente, a prática clínica pauta-se pela prescrição indefinida da terapêutica medicamentosa, não obstante a estabilidade dos sujeitos durante anos ou décadas. Contudo, inúmeros doentes caracterizam-se pela exacerbada relutância no que concerne à prossecução da terapia farmacológica, particularmente os indivíduos cuja expressão fenotípica da patologia se encontra estabilizada, e os sujeitos que desenvolveram um episódio psicótico isolado ou a manifestação de efeitos adversos. Por conseguinte, salienta-se que a não adesão à terapêutica corresponde, comumente, à principal causa de agudizações psicóticas, e que os fármacos injetáveis de ação prolongada constituem uma potencial alternativa à terapia farmacológica oral em situações de não adesão à terapêutica, uma vez que a administração intramuscular dos fármacos antipsicóticos assevera uma concentração plasmática relativamente estável durante o período de 2 a 12 semanas, dependendo das características das diferentes formulações injetáveis.<sup>1</sup>

Os doentes esquizofrénicos apresentam reações dissemelhantes à terapia antipsicótica e, como tal, a eficácia da terapêutica medicamentosa caracteriza-se por uma elevada heterogeneidade. Por conseguinte, cisma-se que 10 % a 30 % dos indivíduos com esquizofrenia possuem um parco benefício terapêutico, e que uma percentagem superior de doentes demonstra um controlo profícuo dos sintomas associados ao distúrbio neuropsiquiátrico, apesar do comprometimento da qualidade de vida destes indivíduos decorrente da tenacidade da sintomatologia psicótica ou residual.<sup>35,73,87,89</sup> Deste modo, salienta-se que a asseveração da ausência de resposta a um determinado antipsicótico deve efetuar-se de modo previdente,

uma vez que a utilização de drogas de abuso, a existência de interações medicamentosas e a não adesão à terapêutica constituem uma potencial explanação causal da parca eficácia terapêutica.

Numerosas estratégias farmacológicas foram escrutinadas no que concerne à terapêutica da esquizofrenia resistente a uma panóplia de fármacos, nomeadamente a administração de doses de antipsicóticos superiores às comumente recomendadas, a adição de um estabilizador do humor, como o lítio e o valproato, e a adição de um segundo antipsicótico. Todavia, importa referir que a despeito da usual utilização destas estratégias, não existem, presentemente, evidências empíricas robustas que fundamentem a aplicação clínica destas opções terapêuticas.<sup>1</sup> Para além disso, acresce salientar que estas estratégias desembocam, não raras vezes, no desenvolvimento de efeitos adversos e na dilação da instituição farmacológica da clozapina, o antipsicótico que apresenta uma maior eficácia nos doentes esquizofrénicos com uma resposta parcial ou resistente à terapêutica medicamentosa.<sup>1,87</sup> Aquando da introdução da clozapina no arsenal terapêutico nos Estados Unidos, este fármaco encontrava-se restrito aos indivíduos institucionalizados com manifestações fenotípicas graves da sintomatologia associada à esquizofrenia. Contudo, atentando nos resultados obtidos a partir de inúmeros estudos posteriormente efetuados, a clozapina revelou-se igualmente eficaz nos doentes esquizofrénicos com sintomatologia psicótica persistente, e que se encontram inseridos na comunidade apesar das variadas limitações resultantes da manifestação fenotípica dos sintomas vinculados à patologia, que usualmente comprometem de modo nefasto a qualidade de vida destes indivíduos.<sup>90</sup> Importa ainda mencionar que a clozapina se encontra associada ao desenvolvimento de agranulocitose, isto é, um efeito adverso potencialmente fatídico que se manifesta, sensivelmente, em 1 % dos indivíduos que encetam a terapia farmacológica com este antipsicótico. Por conseguinte, a monitorização do número absoluto de neutrófilos, bem como do número total de leucócitos, constitui um procedimento eficaz no que concerne à redução do risco de desenvolvimento de complicações clínicas subseqüentes nestes indivíduos.<sup>1</sup>

A despeito da proficiência dos antipsicóticos, a administração destes fármacos culmina, não raras vezes, em efeitos adversos que comprometem nefastamente a qualidade de vida dos indivíduos cuja terapia farmacológica se encontra alicerçada na sua administração.<sup>3</sup> A eficácia dos antipsicóticos assenta, predominantemente, no antagonismo dos recetores D2R, o que desemboca na redução da atividade das vias mesolímbicas associadas à dopamina<sup>1,3</sup>, contudo, estes fármacos possuem a capacidade de diminuir a neurotransmissão dopaminérgica nas vias nigroestriatais, o que conduz ao desenvolvimento de efeitos adversos extrapiramidais.<sup>1</sup> A acatísia constitui um dos principais efeitos extrapiramidais associados à administração de

antipsicóticos e consiste na manifestação fenotípica das sensações subjetivas de ansiedade, bem como hiperatividade, e na expressão concomitante de movimentos estereotípicos. Para além disso, estes fármacos encontram-se vinculados à manifestação de sintomas de *pseudoparkinsonismo* (tomando como exemplos a rigidez muscular, os tremores e a diminuição das funções motoras) e ao desenvolvimento de distonias, isto é, contrações involuntárias de determinados grupos musculares que resultam em movimentos espasmódicos. Por conseguinte, diversas estratégias farmacológicas foram escrutinadas de modo a atenuar estes efeitos adversos extrapiramidais agudos, nomeadamente a redução da dose do fármaco administrado, a permutação do antipsicótico por um fármaco que se encontre associado a um menor risco de desenvolvimento de efeitos extrapiramidais e a adição de um anticolinérgico. Todavia, importa salientar que os fármacos anticolinérgicos se encontram igualmente associados a determinados efeitos adversos, como a xerostomia, a visão turva e a obstipação. Acresce ainda referir que as benzodiazepinas e os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos constituem, igualmente, estratégias farmacológicas potencialmente eficazes, porém, parcamente utilizadas.<sup>1</sup>

Atendendo às evidências vigentes a prática clínica pauta-se pela preconização indefinida da terapia antipsicótica, todavia, a prossecução da terapêutica medicamentosa acarreta efeitos adversos irreversíveis como a discinesia tardia, isto é, uma síndrome caracterizada por movimentos anormais decorrentes da administração contínua e prolongada da terapia farmacológica antipsicótica. A discinesia tardia afeta, predominantemente, a boca, a face, a mandíbula, a língua, as mãos e os pés, e pode manifestar-se através de movimentos lentos e atetoides ou mediante espasmos rápidos e coreiformes.<sup>1</sup> De acordo com os resultados obtidos a partir de determinados estudos, os antipsicóticos típicos possuem uma incidência e prevalência superiores de discinesia tardia quando comparados aos antipsicóticos atípicos.<sup>1,91</sup> Acresce ainda mencionar que diversas estratégias farmacológicas foram perscrutadas de modo atenuar este efeito adverso, nomeadamente, a título exemplificativo, a redução da dose do fármaco previamente prescrito, a permutação do antipsicótico pela quetiapina ou clozapina, isto é, fármacos antipsicóticos que se encontram associados a um menor risco de desenvolvimento de discinesia tardia<sup>1</sup> e, em última instância, a introdução de tetrabenazina, isto é, um antagonista dos recetores VMAT2.<sup>92</sup>

Determinados antipsicóticos encontram-se igualmente associados ao desenvolvimento de efeitos adversos de compleição metabólica<sup>1,69,84</sup>, tomando como exemplos o aumento da massa corporal, a elevação dos níveis lipídicos e a resistência à insulina, o que culmina no aumento do risco de desenvolvimento de patologias cardiovasculares.<sup>1,84</sup> Deste modo, a monitorização regular da massa corporal, bem como dos níveis sanguíneos de glucose e de lípidos encontra-se veementemente recomendada nos doentes cuja terapia farmacológica se

encontra alicerçada na administração de antipsicóticos.<sup>1</sup> Para além disso, caso as alterações metabólicas se encontrem temporalmente relacionadas com o encetar da terapêutica medicamentosa antipsicótica, a permutação do fármaco pela lurasidona (um antipsicótico cujo mecanismo de ação se encontra alicerçado no antagonismo dos recetores D2R, 5-HT2AR e 5-HT7R)<sup>93</sup> ou pela ziprasidona (um antipsicótico cujo mecanismo de ação se encontra associado ao antagonismo dos recetores D2R, 5-HT2AR, 5-HT2CR e 5-HT1DR, à ação agonista sobre os recetores 5-HT1A e à inibição da recaptção neuronal de noradrenalina e serotonina)<sup>94</sup> pode constituir uma estratégia farmacológica profícua no que concerne à regulação dos parâmetros metabólicos, uma vez que estes antipsicóticos não se encontram fortemente associados a estes efeitos adversos.<sup>1</sup> De acordo com os resultados obtidos a partir de determinados estudos, as intervenções não farmacológicas vinculadas às alterações do estilo de vida, como a dieta e a prática de exercício físico, consistem igualmente numa potencial estratégia de regulação metabólica.<sup>1,95</sup> Todavia, importa salientar que, no caso da ineficaz alteração do fármaco antipsicótico e da ineficácia das intervenções não farmacológicas supramencionadas, a introdução da metformina constitui uma estratégia exequível no atinente à regulação dos efeitos bioquímicos da síndrome metabólica.<sup>1,96</sup> Acresce ainda referir que determinados fármacos antipsicóticos conduzem ao aumento dos níveis de prolactina, o que desemboca no potencial desenvolvimento de galactorreia e distúrbios menstruais, no sexo feminino, e disfunção sexual, bem como ginecomastia, no sexo masculino. Para além disso, importa realçar que os antipsicóticos se encontram igualmente associados ao desenvolvimento de sedação, hipotensão ortostática e efeitos anticolinérgicos.<sup>1</sup>

Em suma, atendendo à sintomatologia associada a este distúrbio neuropsiquiátrico, a expressão e comunicação dos indivíduos esquizofrénicos encontram-se potencialmente condicionadas, o que contribui de modo pejorativo para a monitorização do estado clínico dos doentes e para a avaliação dos efeitos adversos associados à terapêutica medicamentosa. Deste modo, atentando na intrincada monitorização clínica dos indivíduos esquizofrénicos, a avaliação da resposta à terapia farmacológica antipsicótica deve efetuar-se de modo providente. Para além disso, destaca-se ainda que, não obstante a proficuidade da terapêutica medicamentosa antipsicótica, estratégias não farmacológicas como a terapia cognitivo-comportamental<sup>97</sup> e o auxílio no desenvolvimento de faculdades comunicacionais e sociais, revelam-se igualmente preponderantes na terapêutica dos doentes esquizofrénicos, de modo a diminuir o comprometimento pejorativo da qualidade de vida destes indivíduos.<sup>1</sup>

#### 4. Fármacos moduladores do processo inflamatório e esquizofrenia

A despeito da proficuidade e relevância dos antipsicóticos na terapêutica deste distúrbio neuropsiquiátrico, os doentes esquizofrênicos apresentam reações dissemelhantes à terapia farmacológica, evidenciando níveis de eficácia terapêutica exacerbadamente díspares e efeitos adversos potencialmente graves.<sup>3,69,84</sup> Por conseguinte, e conquanto a diminuição do orçamento das indústrias farmacêuticas no que concerne aos setores da investigação e desenvolvimento de fármacos inovadores no campo da psiquiatria, a necessidade de novos fármacos com indicações terapêuticas na esquizofrenia revela-se preponderante, sobretudo no atinente ao controlo da sintomatologia associada aos indivíduos com resposta parcial ou refratária à terapêutica medicamentosa antipsicótica. Deste modo, tendo em consideração as lacunas do arsenal terapêutico atualmente disponível e atendendo à compleição heterogênea e multifatorial da esquizofrenia, bem como à relevância da desregulação do SI como mecanismo etiopatológico envolvido na incipiência e desenvolvimento da patologia, inúmeros estudos têm sido efetuados de forma a avaliar a eficácia da modulação da resposta inflamatória no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia.<sup>49,73,84,87</sup> Estes estudos têm avaliado a eficácia não só de fármacos anti-inflamatórios já em utilização clínica, mas também de outros fármacos com indicações terapêuticas distintas que se revelaram eficazes na redução da inflamação através de múltiplos mecanismos, nomeadamente, fármacos com propriedades antioxidantes e fármacos imunomoduladores.<sup>36,98-100</sup>

Conceptualmente, de modo genérico, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) correspondem a fármacos que suprimem a inflamação através da inibição da enzima cicloxigenase (COX). O ácido acetilsalicílico (AAS) constitui um AINE cujo mecanismo de ação se encontra alicerçado na inibição irreversível da cicloxigenase-1 (COX-1), isto é, a isoforma 1 da COX e na modificação da atividade da cicloxigenase-2 (COX-2), ou seja, a isoforma 2 da COX. Por conseguinte, a inibição de ambas as isoformas culmina na elisão da produção de prostaglandinas e tromboxanos envolvidos no processo inflamatório.<sup>36,84,101</sup> Importa ainda destacar que a concentração de AAS no SNC é relativamente reduzida quando comparada à concentração no sangue periférico, uma vez que este apresenta uma intrincada permeação através da BHE.<sup>100</sup> De acordo com os resultados da maioria dos estudos efetuados, a administração concomitante da terapêutica antipsicótica e de AAS reduziu de forma modesta, porém estatisticamente significativa, a pontuação dos doentes esquizofrênicos na PANSS quando comparada com a pontuação do grupo de controlo, o que revela a eficácia deste AINE na regulação da sintomatologia associada à esquizofrenia.<sup>36,98-100</sup> Acresce ainda referir que o AAS possui propriedades farmacológicas cardioprotetoras e, como tal, pode

constituir uma estratégia terapêutica profícua no que concerne aos indivíduos esquizofrênicos com síndrome metabólica e risco aumentado de desenvolvimento de patologias cardiovasculares.<sup>98,100</sup> Todavia, este AINE encontra-se comumente associado a hemorragias gastrointestinais, logo, a sua administração deve pautar-se por uma monitorização frequente de modo a assegurar os parâmetros de eficácia e segurança terapêuticas.<sup>100</sup>

No atinente ao celecoxibe, este fármaco representa um AINE que atravessa facilmente a BHE e cujo mecanismo de ação se encontra firmado na inibição seletiva da COX-2, o que fundamenta as suas propriedades farmacológicas anti-inflamatória e analgésica. Deste modo, o celecoxibe oblitera a permeabilidade vascular mediada pela COX-2 e impede a prossecução do processo edematoso.<sup>102,103</sup> A eficácia deste AINE no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia foi avaliada através da administração simultânea da terapia antipsicótica e de celecoxibe, contudo, os resultados dos diversos estudos revelaram-se exacerbadamente heterogêneos e dependentes da cronicidade do distúrbio neuropsiquiátrico. Assim sendo, segundo a maioria dos estudos este AINE não possui eficácia terapêutica em indivíduos esquizofrênicos com patologia crónica, porém, de acordo com os resultados obtidos a partir de um diminuto conjunto de estudos executados em indivíduos durante o primeiro episódio psicótico, o celecoxibe manifestou-se estatisticamente eficaz no controlo da sintomatologia vinculada à esquizofrenia.<sup>36,84,98,104</sup> Contudo, acresce mencionar que o celecoxibe se encontra associado ao aumento do risco de desenvolvimento de patologias cardiovasculares e, como tal, a sua instituição no esquema terapêutico dos indivíduos esquizofrênicos deve efetuar-se de modo cauteloso, uma vez que estes doentes já possuem, *a priori*, um risco aumentado de desenvolvimento de alterações metabólicas e patologias cardiovasculares decorrente da administração da terapia farmacológica antipsicótica.<sup>99</sup>

Concernentemente à N-acetilcisteína (NAC), este fármaco detém propriedades antioxidantes que desembocam na inibição da expressão de determinadas citocinas pró-inflamatórias, tomando como exemplos a IL-6, a IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ , e constitui o precursor da glutathiona, isto é, o principal antioxidante do organismo humano.<sup>36,84,98,100</sup> Para além disso, acresce referir que a NAC consiste num fator neurotrófico que se encontra vinculado à regulação da neurotransmissão dopaminérgica e glutamatérgica e que, atendendo à sua reduzida dimensão, permeia facilmente a BHE.<sup>98</sup> De acordo com os resultados obtidos a partir dos estudos efetuados, a administração de NAC revelou-se igualmente eficaz na regulação da sintomatologia associada à esquizofrenia em doentes com manifestações psicóticas agudas e em indivíduos com patologia crónica, isto é, a eficácia da NAC não se encontra vinculada à cronicidade da esquizofrenia. Por conseguinte, estes dados encontram-se alicerçados na redução da pontuação dos doentes esquizofrênicos na PANSS quando comparada com a

pontuação do grupo de controlo.<sup>36,98-100</sup> Importa ainda realçar que a NAC se encontra associada a reduzidos efeitos adversos e, como tal, apresenta uma elevada tolerabilidade medicamentosa.<sup>100</sup>

Uma outra classe farmacológica que tem vindo a ser avaliada para a terapêutica da esquizofrenia são os fármacos estrogénicos, como o etinilestradiol e a associação farmacológica de estrona e estradiol, e os fármacos moduladores seletivos dos recetores estrogénicos como o raloxifeno. Os estrogénios possuem propriedades anti-inflamatórias moderadas, bem como antioxidantes, que culminam na redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e de NO e na regulação da neurotransmissão dopaminérgica.<sup>84,98,100</sup> Segundo os resultados obtidos em diversos estudos, e não obstante a heterogeneidade identificada, a administração de estrogénios demonstrou eficácia no que concerne ao controlo da sintomatologia vinculada à esquizofrenia independentemente do estrogénio administrado e da forma farmacêutica e via de administração selecionadas.<sup>98,100,105</sup> Para além disso, os estrogénios encontram-se associados a diversos efeitos adversos, nomeadamente, transtornos gastrointestinais e aumento do risco de tromboembolismo em indivíduos do sexo feminino com elevação, *a priori*, do risco de desenvolvimento de patologias cardiovasculares.<sup>100</sup> Acresce ainda mencionar que a prossecução da administração de estrogénios por longos períodos temporais deve efetuar-se em associação com progestagénios e que a administração de estrogénios constitui uma estratégia improfícua no sexo masculino.<sup>98</sup> Por conseguinte, a recomendação da terapêutica estrogénica deve pautar-se por uma monitorização recorrente destes doentes de modo a assegurar a eficácia e a segurança concernentes à terapia destes indivíduos.<sup>100</sup>

A minociclina é outro fármaco que tem sido estudado no âmbito da terapêutica da esquizofrenia. A minociclina é um antibiótico de amplo espetro que integra o subgrupo das tetraciclinas.<sup>36,84,103</sup> Importa salientar que a minociclina atravessa facilmente a BHE, o que culmina na inibição da microglia e na manifestação de um efeito anti-inflamatório.<sup>98</sup> Deste modo, atentando na provável relação etiopatológica entre a microglia e determinados distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo a esquizofrenia<sup>35,37,38</sup>, a inibição deste componente celular glial corresponde a uma potencial estratégia terapêutica de forma a obliterar a incipiência e o desenvolvimento da esquizofrenia.<sup>99</sup> Segundo os resultados de alguns estudos *in vitro* realizados em células estaminais provenientes de indivíduos esquizofrénicos, verificou-se que a minociclina se encontra positivamente associada à diminuição da elisão sináptica mediada pela microglia<sup>100</sup> e, para além disso, segundo os resultados obtidos a partir da maioria dos estudos, a administração concomitante da terapêutica antipsicótica e de minociclina reduziu, de modo estatisticamente significativo, a pontuação dos doentes esquizofrénicos na PANSS quando comparada com a pontuação do grupo tratado com placebo.<sup>98-100</sup> Todavia, de

acordo com os dados obtidos a partir de um ensaio clínico realizado durante o período de 12 meses, a minociclina não apresentou dissemelhanças estatisticamente significativas entre os indivíduos tratados e não tratados com minociclina<sup>106</sup> e, como tal, a sua eficácia no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia permanece especulativa.<sup>36,89</sup>

No atinente aos ácidos gordos (AGs), e predominantemente no que concerne aos AGs polinsaturados ómega-3, como os ácidos eicosapentanóico e docosahexaenóico, salienta-se que estes detêm moderadas propriedades anti-inflamatórias, bem como antioxidantes, que culminam na redução dos níveis de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ <sup>42,100,107,108</sup>, e na regulação da neurotransmissão dopaminérgica, glutamatérgica e serotoninérgica.<sup>42,100,107</sup> Para além disso, acresce ainda salientar que os AGs se encontram associados a propriedades neuroprotetoras decorrentes do aumento da neuroplasticidade e do incremento da fluidez da membrana citoplasmática.<sup>42,100,107</sup> A eficácia da instituição de AGs à terapia farmacológica antipsicótica previamente preconizada para os indivíduos esquizofrénicos foi avaliada a partir de determinados estudos, todavia, e não obstante os resultados positivamente significativos, porém limítrofes, importa realçar que os diversos estudos utilizaram dissemelhantes compostos e variadas combinações de AGs e, como tal, a interpretação dos resultados evidenciados deve efetuar-se de modo crítico e atentando nas dissimilaridades dos vários estudos.<sup>36,98,100</sup> Importa ainda destacar que, após a análise dos subgrupos escrutinados, os benefícios terapêuticos suprarreferidos concernentes ao controlo dos sintomas associados à esquizofrenia foram predominantemente evidenciados nos doentes durante o primeiro episódio psicótico, logo, cisma-se que a eficácia dos AGs se encontra relacionada com a cronicidade da patologia.<sup>36</sup> Para além disso, denota-se ainda que, a despeito da relativa tolerabilidade dos AGs, estes compostos encontram-se vulgarmente associados a transtornos gastrointestinais, tomando como exemplos a diarreia e a obstipação.<sup>100</sup>

As estatinas são outro grupo farmacológico que tem sido avaliado para o tratamento da esquizofrenia. Estes fármacos inibem a síntese de colesterol e são comumente utilizados na regulação dos parâmetros bioquímicos lipídicos e na prevenção primária, bem como secundária, de patologias cardiovasculares. Reconhece-se, atualmente, que as estatinas possuem propriedades anti-inflamatórias que resultam na redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e, como tal, a eficácia da adição de estatinas à terapia farmacológica antipsicótica previamente preconizada para os indivíduos esquizofrénicos tem sido avaliada em diversos ensaios clínicos. Todavia, os resultados obtidos caracterizaram-se por uma exacerbada heterogeneidade e inconcludência e, deste modo, a eficácia terapêutica da administração concomitante de fármacos antipsicóticos e estatinas permanece especulativa.<sup>36,100</sup> Contudo, acresce ressaltar que de acordo com as ilações de determinados estudos supramencionados,

a ambiguidade dos resultados obtidos encontra-se potencialmente relacionada com a lipossolubilidade destes fármacos, uma vez que a sinvastatina é facilmente permeada através da BHE e demonstrou efeitos positivos no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia, ao passo que, em sentido antagónico, a pravastatina se revelou ineficaz na regulação dos sintomas da patologia e apresenta uma intrincada permeação através da BHE.<sup>100</sup>

Presentemente existem poucos estudos no que concerne à eficácia de fármacos imunomoduladores no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia, contudo, atentando na provável relação etiopatológica entre a desregulação do SI e este distúrbio neuropsiquiátrico, cisma-se que os fármacos imunossupressores constituem uma potencial estratégia terapêutica para determinados doentes esquizofrénicos.<sup>36</sup> Por conseguinte, a eficácia dos fármacos imunossupressores no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia foi avaliada a partir de dois estudos de escala reduzida, através da administração de tocilizumab. Conceptualmente este fármaco corresponde a um anticorpo monoclonal que inibe os efeitos da IL-6 por intermédio do antagonismo dos recetores desta citocina. Todavia, importa destacar que os resultados obtidos a partir dos estudos supramencionados caracterizam-se por uma exacerbada paradoxalidade, uma vez que o primeiro estudo demonstrou a eficácia do fármaco no que concerne ao controlo do défice cognitivo vulgarmente associado à esquizofrenia, ao passo que os dados obtidos através do segundo estudo não identificaram dissemelhanças estatisticamente significativas entre a população tratada e não tratada com este biofármaco e, deste modo, a eficácia do tocilizumab na regularização da sintomatologia vinculada à esquizofrenia permanece dúbia. Acresce ainda referir que, não obstante a especificidade antigénica dos anticorpos monoclonais, a terapia farmacológica imunossupressora encontra-se associada a inúmeros efeitos adversos potencialmente graves e, como tal, vindo a demonstrar-se eficaz na terapêutica da esquizofrenia, será necessário proceder a uma monitorização adequada destes doentes de modo a asseverar a segurança associada à terapia farmacológica imunossupressora.<sup>36</sup>

Presentemente, para além dos estudos experimentais efetuados com os anti-inflamatórios, antioxidantes e fármacos imunomoduladores suprarreferidos, inúmeros compostos com atividades farmacológicas distintas foram avaliados no que concerne à eficácia no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia.<sup>36,98,100</sup> Por conseguinte, destaca-se que a melatonina e a pioglitazona demonstraram efeitos positivos estatisticamente significativos no atinente à diminuição da gravidade dos sintomas vinculados à esquizofrenia, ao passo que, em sentido antagónico, o bexaroteno (fármaco antineoplásico)<sup>109</sup> e o dextrometorfano (fármaco antitússico de ação central)<sup>110</sup> se revelaram ineficazes na regulação destes sintomas.<sup>36,98</sup> Todavia, no que concerne à potencial terapêutica anti-inflamatória, antioxidante e

imunossupressora dos doentes esquizofrénicos, importa salientar que a maioria dos estudos efetuados neste campo da imunopsiquiatria caracteriza-se por uma reduzida população amostral, pela administração concomitante da terapia farmacológica antipsicótica prescrita *a priori* e pela parca avaliação do défice cognitivo associado à patologia.<sup>36,100</sup> Assim sendo, e atentando na diminuta duração dos ensaios clínicos realizados e na ausência de estudos de dose-resposta, uma vez que as doses administradas foram selecionadas atendendo às concentrações comumente utilizadas em indicações não psiquiátricas, a imputação de eficácia farmacológica destes compostos no que diz respeito ao controlo da sintomatologia da esquizofrenia deve efetuar-se de modo cauteloso e previdente.<sup>36,99,100</sup> Para além disso, a maioria dos fármacos supramencionados possui inúmeras propriedades farmacológicas e interfere em numerosas vias metabólicas e fisiopatológicas e, como tal, a identificação do mecanismo de ação preponderante na regulação dos sintomas da esquizofrenia constitui um processo intrincado e arduo.<sup>36,98,100</sup> Acresce ainda mencionar que a significância estatística não se encontra indubitavelmente associada à relevância clínica, logo, as ilações efetuadas a partir da análise dos resultados obtidos a partir dos estudos experimentais deve efetuar-se de modo crítico e ponderado.<sup>99</sup> Concludentemente, a despeito dos estudos supramencionados e dos ensaios clínicos que se encontram a decorrer neste campo, importa ressaltar a necessidade de efetuar um maior número de estudos no atinente à terapêutica imunopsiquiátrica<sup>36,100</sup> e, quiçá, desenvolver novos fármacos direcionados a vias imunológicas e inflamatórias especificamente envolvidas na fisiopatologia da esquizofrenia.<sup>36</sup>

## Conclusão

A esquizofrenia é um distúrbio neuropsiquiátrico cuja expressão fenotípica se encontra associada a delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento catatónico ou grosseiramente desorganizado e sintomas negativos. Conquanto seja considerada uma patologia de baixa prevalência, esta possui impactos colossais a nível social e económico e, como tal, destaca-se a premência de explicar a sua etiologia, bem como identificar novos alvos farmacológicos de modo a desenvolver e delinear estratégias farmacoterapêuticas seguras e eficazes. Atualmente conjectura-se que um dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na esquizofrenia corresponde à desregulação do SI e, concludentemente, à ativação de um estado inflamatório de baixo grau e de natureza crónica. Deste modo, o campo da imunopsiquiatria procura esclarecer a origem da inflamação associada à esquizofrenia e escrutinar a imputação causal entre ambas através de inúmeras observações genéticas e epidemiológicas.

Os fármacos antipsicóticos constituem a primeira linha terapêutica na esquizofrenia, contudo, a sua administração culmina, não raras vezes, em efeitos adversos que comprometem nefastamente a qualidade de vida dos indivíduos esquizofrénicos. Por conseguinte, atentando nas lacunas do arsenal terapêutico atualmente disponível, os estudos pré-clínicos e clínicos já realizados de forma a avaliar a eficácia de fármacos anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores no controlo da sintomatologia da esquizofrenia, sugerem que a regulação do SI e, em particular da resposta inflamatória, poderá ser uma estratégia eficaz no que concerne ao controlo das manifestações da doença. Fármacos como o AAS, o celecoxibe, a NAC, os estrogénios, a minociclina, os AGs, determinadas estatinas, o anticorpo monoclonal tocilizumab, a melatonina e a pioglitazona demonstraram efeitos positivos estatisticamente significativos que, não obstante a heterogeneidade dos resultados e a maior ou menor eficácia dependendo do grau de cronicidade da patologia, suportam o controlo da inflamação como uma estratégia terapêutica promissora para a esquizofrenia. Todavia, as inúmeras limitações dos estudos suprarreferidos acentuam a necessidade de se efetuar um maior número de estudos, pré-clínicos e clínicos, de forma a determinar com maior certeza a eficácia destes fármacos no controlo da sintomatologia associada à esquizofrenia. Mais importante, quiçá, será a identificação de vias imunológicas e inflamatórias especificamente envolvidas na fisiopatologia deste distúrbio neuropsiquiátrico que possam constituir alvos farmacológicos que, por sua vez, permitam o desenvolvimento de novos fármacos mais específicos, eficazes e seguros. Assim, será possível promover eficientemente o controlo da esquizofrenia, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos afetados e permitindo a sua plena inserção na sociedade, para que possam viver de forma produtiva e gratificante.

## Bibliografia

1. Marder, S. R. & Cannon, T. D. Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 381, 1753–1761 (2019).
2. Bauer, M. E. & Teixeira, A. L. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1437, 57–67 (2019).
3. Severance, E. G., Dickerson, F. B. & Yolken, R. H. Autoimmune phenotypes in schizophrenia reveal novel treatment targets. *Pharmacology & Therapeutics* 189, 184–198 (2018).
4. Lin, B. D. et al. Assessing causal links between metabolic traits, inflammation and schizophrenia: a univariable and multivariable, bidirectional Mendelian-randomization study. *International Journal of Epidemiology* 48, 1505–1514 (2019).
5. van Kesteren, C. F. M. G. et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Translational Psychiatry* 7, 1075 (2017).
6. Okazaki, S. et al. Increased serum levels and promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 83, 33–41 (2018).
7. Pedraz-Petrozzi, B., Elyamany, O., Rummel, C. & Mulert, C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *Journal of Neuroinflammation* 17, 56 (2020).
8. Kalinkovich, A., Pouyrovsky, M., Nasyrova, R. & Livshits, G. Resolution of chronic inflammation as a new adjunctive approach in schizophrenia treatment. *Brain, Behavior, and Immunity* 0–1 (2020).
9. Dahan, S. et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* 268, 467–472 (2018).
10. Kozłowska, E. et al. The expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells is altered in schizophrenia. *Psychiatry Research* 272, 540–550 (2019).

11. Prata, J., Santos, S. G., Almeida, M. I., Coelho, R. & Barbosa, M. A. Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers - pre-clinical and clinical investigations. *Journal of Neuroinflammation* 14, 179 (2017).
12. Tsai, S.-Y. et al. Nuclear Receptors and Neuroinflammation in Schizophrenia. *Molecular Neuropsychiatry* 3, 181–191 (2017).
13. Jablensky, A. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in clinical neuroscience* 12, 271–87 (2010).
14. Adityanjee, Aderibigbe, Y. A., Theodoridis, D. & Vieweg, W. V. R. Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 53, 437–448 (1999).
15. Dollfus, S. & Lyne, J. Negative symptoms: History of the concept and their position in diagnosis of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 186, 3–7 (2017).
16. Katschnig, H. Psychiatry's contribution to the public stereotype of schizophrenia: Historical considerations. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 24, 1093–1100 (2018).
17. Maes, M. et al. Schizophrenia phenomenology comprises a bifactorial general severity and a single-group factor, which are differently associated with neurotoxic immune and immune-regulatory pathways. *Biomolecular Concepts* 10, 209–225 (2019).
18. Tandon, R. et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research* 150, 3–10 (2013).
19. Biedermann, F. & Fleischhacker, W. W. Psychotic disorders in DSM-5 and ICD-11. *CNS Spectrums* 21, 349–354 (2016).
20. Gaebel, W. Status of Psychotic Disorders in ICD-11. *Schizophrenia Bulletin* 38, 895–898 (2012).
21. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, *American Psychiatric Association* (2013).
22. Shafer, A. & Dazzi, F. Meta-analysis of the positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) factor structure. *Journal of Psychiatric Research* 115, 113–120 (2019).

23. Nimgaonkar, V. L., Prasad, K. M., Chowdari, K. V., Severance, E. G. & Yolken, R. H. The complement system: a gateway to gene–environment interactions in schizophrenia pathogenesis. ***Molecular Psychiatry*** 22, 1554–1561 (2017).
24. Fraguas, D. et al. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. ***Schizophrenia Bulletin*** 45, 742–751 (2019).
25. Notter, T. Immunological Processes in Schizophrenia Pathology: Potential Biomarkers? ***Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*** 389–410 (2018).
26. Shields, G. E., Buck, D., Elvidge, J., Hayhurst, K. P. & Davies, L. M. Cost-Effectiveness Evaluations of Psychological Therapies for Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. ***International Journal of Technology Assessment in Health Care*** 35, 317–326 (2019).
27. Charlson, F. J. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. ***Schizophrenia Bulletin*** 44, 1195–1203 (2018).
28. Francesconi, M. et al. Internalising symptoms mediate the longitudinal association between childhood inflammation and psychotic-like experiences in adulthood. ***Schizophrenia Research*** 215, 424–429 (2020).
29. Gouveia, M. et al. The cost and burden of schizophrenia in Portugal in 2015. ***International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*** 4, 13 (2018).
30. Vidal, P. M. & Pacheco, R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. ***Frontiers in Pharmacology*** 11, 1–18 (2020).
31. Pape, K., Tamouza, R., Leboyer, M. & Zipp, F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. ***Nature Reviews Neurology*** 15, 317–328 (2019).
32. Soria, V. et al. Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. ***Revista de Psiquiatría y Salud Mental*** 11, 115–124 (2018).
33. Upthegrove, R. & Khandaker, G. M. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. ***Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*** 49–66 (2019).

34. Mendes, A. F., Cruz, M. T. & Gualillo, O. Editorial: The Physiology of Inflammation - The Final Common Pathway to Disease. *Frontiers in Physiology* 9, 1–3 (2018).
35. Müller, N., Weidinger, E., Leitner, B. & Schwarz, M. J. The role of inflammation in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience* 9, (2015).
36. Mongan, D., Ramesar, M., Föcking, M., Cannon, M. & Cotter, D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Intervention in Psychiatry* 12859 (2019).
37. Müller, N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophrenia Bulletin* 44, 973–982 (2018).
38. Howes, O. D. & McCutcheon, R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Translational Psychiatry* 7, 1024 (2017).
39. Cai, H. Q. *et al.* Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Molecular Psychiatry* 25, 761–775 (2020).
40. Momtazmanesh, S., Zare-Shahabadi, A. & Rezaei, N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Frontiers in Psychiatry* 10, 1–12 (2019).
41. Wang, A. K. & Miller, B. J. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophrenia Bulletin* 44, 75–83 (2018).
42. Hashimoto, K. Recent Advances in the Early Intervention in Schizophrenia: Future Direction from Preclinical Findings. *Current Psychiatry Reports* 21, 75 (2019).
43. Benros, M. E. & Mortensen, P. B. Role of Infection, Autoimmunity, Atopic Disorders, and the Immune System in Schizophrenia: Evidence from Epidemiological and Genetic Studies. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience* 141–159 (2019).
44. Tanaka, T. *et al.* Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Research* 115, 59–63 (2017).

45. Allswede, D. M. & Cannon, T. D. Prenatal inflammation and risk for schizophrenia: A role for immune proteins in neurodevelopment. ***Development and Psychopathology*** 30, 1157–1178 (2018).
46. Harvey, P. D. Inflammation in Schizophrenia: What It Means and How to Treat It. ***The American Journal of Geriatric Psychiatry*** 25, 62–63 (2017).
47. Müller, N. Neuroprogression in Schizophrenia and Psychotic Disorders: The Possible Role of Inflammation. ***Modern Trends in Pharmacopsychiatry*** 31, 1–9 (2017).
48. Kogan, S., Ospina, L. H. & Kimhy, D. Inflammation in individuals with schizophrenia - Implications for neurocognition and daily function. ***Brain, Behavior, and Immunity*** 74, 296–299 (2018).
49. Sawa, A. & Sedlak, T. W. Oxidative stress and inflammation in schizophrenia. ***Schizophrenia Research*** 176, 1–2 (2016).
50. Lee, E. E., Hong, S., Martin, A. S., Eyer, L. T. & Jeste, D. V. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. ***The American Journal of Geriatric Psychiatry*** 25, 50–61 (2017).
51. Hartwig, F. P., Borges, M. C., Horta, B. L., Bowden, J. & Davey Smith, G. Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia. ***JAMA Psychiatry*** 74, 1226 (2017).
52. Hope, S. et al. Similar immune profile in bipolar disorder and schizophrenia: selective increase in soluble tumor necrosis factor receptor I and von Willebrand factor. ***Bipolar Disorders*** 11, 726–734 (2009).
53. Wei, L., Du, Y., Wu, W., Fu, X. & Xia, Q. Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients. ***Journal of Affective Disorders*** 226, 307–312 (2018).
54. Potvin, S. et al. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. ***Biological Psychiatry*** 63, 801–808 (2008).
55. Balōtšev, R. et al. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia. ***European Psychiatry*** 39, 1–10 (2017).
56. Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H. & Miller, B. J. A meta-analysis of blood cytokine

- network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry* 21, 1696–1709 (2016).
57. Lesh, T. A. et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *Journal of Neuroinflammation* 15, 165 (2018).
  58. Boerrigter, D. et al. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Neuroinflammation* 14, 188 (2017).
  59. Frydecka, D. et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain, Behavior, and Immunity* 71, 28–36 (2018).
  60. Upthegrove, R., Manzanares-Teson, N. & Barnes, N. M. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 155, 101–108 (2014).
  61. Di Nicola, M. et al. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain, Behavior, and Immunity* 31, 90–95 (2013).
  62. Eftekharian, M. M., Omrani, M. D., Arsang-Jang, S., Taheri, M. & Ghafouri-Fard, S. Serum cytokine profile in schizophrenic patients. *Human Antibodies* 27, 23–29 (2018).
  63. Borovcanin, M. et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *Journal of Psychiatric Research* 46, 1421–1426 (2012).
  64. Ding, M. et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 51, 78–82 (2014).
  65. Fang, X., Zhang, Y., Fan, W., Tang, W. & Zhang, C. Interleukin-17 Alteration in First-Episode Psychosis: A Meta-Analysis. *Molecular Neuropsychiatry* 3, 135–140 (2017).
  66. Debnath, M. & Berk, M. Functional Implications of the IL-23/IL-17 Immune Axis in Schizophrenia. *Molecular Neurobiology* 54, 8170–8178 (2017).
  67. Goldsmith, D. R. et al. TNF- $\alpha$  and IL-6 are associated with the deficit syndrome and

- negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. **Schizophrenia Research** 199, 281–284 (2018).
68. Borovcanin, M. M. et al. IL-33/ST2 Pathway and Galectin-3 as a New Analytes in Pathogenesis and Cardiometabolic Risk Evaluation in Psychosis. **Frontiers in Psychiatry** 9, 1–9 (2018).
69. Romeo, B., Brunet-Lecomte, M., Martelli, C. & Benyamina, A. Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology** 21, 828–836 (2018).
70. Ly, M. H. et al. Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition. **Psychopharmacology** 232, 165–172 (2015).
71. Zhang, Q. et al. Increased ratio of high sensitivity C-reactive protein to interleukin-10 as a potential peripheral biomarker of schizophrenia and aggression. **International Journal of Psychophysiology** 114, 9–15 (2017).
72. Fedak, K. M., Bernal, A., Capshaw, Z. A. & Gross, S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. **Emerging Themes in Epidemiology** 12, 14 (2015).
73. Fond, G., Lançon, C., Korchia, T., Auquier, P. & Boyer, L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. **Frontiers in Psychiatry** 11, 1–6 (2020).
74. Pacheco, R. Targeting dopamine receptor D3 signalling in inflammation. **Oncotarget** 8, 7224–7225 (2017).
75. Uranova, N. A., Vikhрева, O. V., Rachmanova, V. I. & Orlovskaya, D. D. Ultrastructural Alterations of Myelinated Fibers and Oligodendrocytes in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia: A Postmortem Morphometric Study. **Schizophrenia Research and Treatment** 2011, 1–13 (2011).
76. Fillman, S. G. et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. **Molecular Psychiatry** 18, 206–214 (2013).
77. Hercher, C., Chopra, V. & Beasley, C. Evidence for morphological alterations in

- prefrontal white matter glia in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 39, 376–385 (2014).
78. Sekar, A. et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 530, 177–183 (2016).
79. Fromer, M. et al. Gene expression elucidates functional impact of polygenic risk for schizophrenia. *Nature Neuroscience* (2016).
80. Schafer, D. P. et al. Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner. *Neuron* (2012).
81. Bialas, A. R. & Stevens, B. TGF- $\beta$  signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement. *Nature Neuroscience* 16, 1773–1782 (2013).
82. Ransohoff, R. M. & Stevens, B. How Many Cell Types Does It Take to Wire a Brain? *Science* 333, 1391–1392 (2011).
83. Stevens, B. et al. The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination. *Cell* 131, 1164–1178 (2007).
84. Pandurangi, A. K. & Buckley, P. F. Inflammation, Antipsychotic Drugs, and Evidence for Effectiveness of Anti-inflammatory Agents in Schizophrenia. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience* 227–244 (2019).
85. Glassman, M. et al. Peripheral Cortisol and Inflammatory Response to a Psychosocial Stressor in People with Schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry* 02, 1–7 (2018).
86. Tiihonen, J. et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74, 686 (2017).
87. Fond, G. et al. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 269, 985–992 (2019).
88. Davis, J. M. & Andriukaitis, S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (1986).
89. Buckley, P. F. Neuroinflammation and Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports* 21, 72 (2019).

90. Radhakrishnan, R., Kaser, M. & Guloksuz, S. The Link Between the Immune System, Environment, and Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 43, 693–697 (2017).
91. Correll, C. U. & Schenk, E. M. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Current Opinion in Psychiatry* (2008).
92. Solmi, M., Pigato, G., Kane, J. M. & Correll, C. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy* Volume 12, 1215–1238 (2018).
93. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Latuda®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_pt.pdf) (2020).
94. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento - Zeldox®. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (2019).
95. Dixon, L. B. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin* (2010).
96. Jarskog, L. F. et al. Metformin for Weight Loss and Metabolic Control in Overweight Outpatients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *American Journal of Psychiatry* 170, 1032–1040 (2013).
97. Jauhar, S., Laws, K. R. & McKenna, P. J. CBT for schizophrenia: a critical viewpoint. *Psychological Medicine* 49, 1233–1236 (2019).
98. Sommer, I. E. et al. Efficacy of Anti-inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophrenia Bulletin* 40, 181–191 (2014).
99. Müller, N. COX-2 Inhibitors, Aspirin, and Other Potential Anti-Inflammatory Treatments for Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry* 10, 1–10 (2019).
100. Çakici, N., van Beveren, N. J. M., Judge-Hundal, G., Koola, M. M. & Sommer, I. E. C. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 49, 2307–2319 (2019).
101. Schmidt, L., Phelps, E., Friedel, J. & Shokraneh, F. Acetylsalicylic acid (aspirin) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, (2019).

102. Andrade, C. Anti-inflammatory strategies in the treatment of schizophrenia. **Expert Review of Clinical Pharmacology** 9, 161–163 (2016).
103. Fond, G. et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. **Acta Psychiatrica Scandinavica** 129, 163–179 (2014).
104. Zheng, W. et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. **Journal of Psychiatric Research** 92, 139–146 (2017).
105. Cho, M. et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry** 53, 742–759 (2019).
106. Deakin, B. et al. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Psychiatry** (2018).
107. Mitra, S., Natarajan, R., Ziedonis, D. & Fan, X. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry** 78, 1–11 (2017).
108. Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F. & Stanton, C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. **Nutrition Reviews** (2010).
109. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento - Targretin®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_pt.pdf).
110. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento - Tussoral®. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (2020).