

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO

TESE DE DOUTORADO

**PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA POLIMEDICADOS USUÁRIOS DE
CLOZAPINA:BIOMARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS, ANTI-
INFLAMATÓRIOS E PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
ENVOLVENDO CLOZAPINA**

Farm. Ms. Lenise Peixoto Petter Francesconi

Orientadora: Dra. Keila Maria Mendes Ceresér

PORTO ALEGRE,

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO

TESE DE DOUTORADO

**PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA POLIMEDICADOS USUÁRIOS DE
CLOZAPINA:BIOMARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS, ANTI-
INFLAMATÓRIOS E PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
ENVOLVENDO CLOZAPINA**

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande Do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Lenise Petter Francesconi

Orientadora: Keila Maria Mendes Ceresér

Porto Alegre, 2017

Espaço para a ficha catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Francesconi, Lenise Petter
PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA POLIMEDICADOS
USUÁRIOS DE CLOZAPINA:BIOMARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS,
ANTI-INFLAMATÓRIOS E PRINCIPAIS INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO CLOZAPINA / Lenise Petter
Francesconi. -- 2017.
117 f.
Orientadora: Keila Maria Mendes Ceresér.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento,
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. clozapina. 2. esquizofrenia. 3. interleucinas.
4. sinvastina. 5. interações medicamentosas. I.
Ceresér, Keila Maria Mendes, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“ Se não puder voar, CORRA.
Se não puder correr, ANDE.
Se não puder andar, RASTEJE;
mas continue em frente de
qualquer jeito.”

Martin Luther King

AGRADECIMENTOS

Aos professores Keila Maria Mendes Ceresér e Paulo Belmonte de Abreu, minha orientadora e meu co-orientador, pela oportunidade, incentivo e confiança ao longo dessa jornada. Keila, minha eterna gratidão pela tua amizade, pelos teus ensinamentos e pelo carinho.

À professora Maria Inês Lobato pelo apoio e suporte na execução deste trabalho.

A todos os colegas do Centro de Pesquisas Clínicas: André Victorino, Iarsan Salah, Raquel Jacobus e Victor Córdova. À Letícia Rodrigues, pelo levantamento dos pacientes na fase inicial do projeto.

Aos colegas do Laboratório de Psiquiatria Molecular, em especial à Eduarda Rosa e Larissa Oliveira.

Ao Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE-HCPA) e ao Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) por viabilizarem este projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) pela concessão da bolsa.

Aos pacientes e familiares pela confiança e respeito.

Ao meu filho Pietro pelo amor incondicional. És a razão da minha vida.
Aos meus pais pelo apoio e incentivo. Em especial a minha mãe que é exemplo de luta e perseverança.

RESUMO

Este estudo objetiva avaliar aspectos clínico-laboratoriais do tratamento com clozapina e níveis de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Interleucina-12 (IL-12), Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) e Eotaxina (CCL-11) em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) com esquizofrenia, acompanhados em um ambulatório especializado do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ-HCPA). Trata-se de um estudo caso-controle, onde foram incluídos 60 pacientes com esquizofrenia, pareados por sexo e idade com igual número de controles sem transtornos psiquiátricos. Grande parte dos pacientes com esquizofrenia, refratários, utiliza a clozapina, sendo este o perfil dos nossos pacientes. É importante a descrição do perfil destes pacientes, que podem sofrer alterações séricas de biomarcadores inflamatórios. Nós encontramos níveis elevados de IL-6 ($p=0,027$), TNF- α ($p<0,001$) e CCL11 ($p<0,001$), todas pró-inflamatórias, nos pacientes, em comparação com os controles, na ausência de qualquer outro processo inflamatório, exceto a esquizofrenia. Os pacientes que usam sinvastatina tiveram os níveis de IL-6 mais baixos em relação àqueles que não usam sinvastatina ($p=0,02$). Os controles não utilizam estatinas. Estes pacientes são polimedicados, utilizando entre 1-10 medicamentos (mediana 3), sendo que apenas 4 pacientes (6,67%) utiliza somente clozapina e 16 (26,67%) utilizam cinco ou mais medicamentos. Foram identificados 14 tipos de interações medicamentosas de gravidade moderada ou maior, entre os 60 pacientes. Este estudo corroborou evidências anteriores de aumento de biomarcadores inflamatórios na esquizofrenia e detectou uma ação antiinflamatória potencial da sinvastatina em pacientes com diagnóstico clínico de esquizofrenia sobre a terapia com clozapina. É fundamental, para o sucesso do tratamento, o conhecimento das interações medicamentosas, pois a partir destes dados, mediante o conhecimento da história do paciente quanto aos medicamentos atuais e utilizadas no passado, um aconselhamento quanto ao uso correto das medicamentos poderá ser dado, alertando os mesmos para o reconhecimento de sinais de toxicidade ou de sub-efeitos.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate clinical and laboratory aspects of clozapine and levels of Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-12 (IL-12), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) and Eotaxin (CCL-11) in patients from the Unified Health System of Brazil (SUS) with schizophrenia, accompanied at a specialized outpatient clinic of the Psychiatric Service of the Hospital de Clínicas, Porto Alegre (PRODESQ-HCPA). It is a case-control study, which included 60 patients with schizophrenia, matched by sex and age, with an equal number of controls without psychiatric disorders. Most patients with refractory schizophrenia use clozapine, which is the profile of our patients. It is important to describe the profile of these patients, who may suffer serum changes in inflammatory biomarkers. We found elevated levels of IL-6 ($p = 0.027$), TNF- α ($p < 0.001$) and CCL11 ($p < 0.001$) in patients compared to controls in the absence of any other inflammatory process except schizophrenia. Interestingly, patients using simvastatin had lower IL-6 levels than those without simvastatin ($p = 0.02$). Controls do not use statins. These patients are polymedicated using 1-10 drugs (median 3), and only 4 patients (6.67%) use clozapine alone and 16 (26.67%) use five or more medications. There were 14 types of drug interactions of moderate or greater severity among the 60 patients. This study corroborated previous evidence of increased inflammatory biomarkers in schizophrenia and detected a potential antiinflammatory action of simvastatin in patients with clinical diagnosis of schizophrenia over clozapine therapy. Knowledge of drug interactions is fundamental for the success of the treatment, since from these data, through the knowledge of the patient's history regarding current medications and used in the past, advice on the correct use of medications may be given, alerting for the recognition of signs of toxicity or sub-effects.

LISTA DE ABREVIATURAS

Alfa- amino- 3 –hidroxi-5- metil- 4- isoxazolpropionico	AMPA
Células Natural Killers	NK
Centro de Pesquisas Clínicas	CPC
Chemokine Receptor 3	CXCR3
Colesterol de alta densidade	HDL
Colesterol de baixa densidade	LDL
Conselho Nacional de Saúde	CNS
Citocromo P450	P450 ou CYP
Dopamina	D
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	ELISA
Eotaxina	CCL-11
Fator de Necrose Tumoral alfa	TNF- α
Hormônio estimulante da tireóide	TSH
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	HCPA
Índice de massa corporal	IMC
Interação Medicamentosa	IM
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina	ISRS
Interferon gama	IFN- γ
Receptor para Interleucina-1	IL-1RA
Interleucina-1	IL-1
Interleucina-4	IL-4
Interleucina-6	IL-6
Interleucina-8	IL-8
Interleucina-10	IL-10
Interleucina-12	IL-12
Interleucina-18	IL-18
Peptídeo natriurético tipo-B	BNP
Programa de esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre	PRODESQ- HCPA
Quinta Edição do Manual Estatístico dos Transtornos Psiquiátricos	DSM-5
Receptor do fator de necrose tumoral 1	TNF-R1
Receptor do fator de necrose tumoral 1	TNF-R1

Receptor do fator de necrose tumoral 2	TNF-R2
Receptor solúvel de interleucina 2	sIL-2R
Secretaria de Assistência à Saúde – Ministério da Saúde	SAS/MS
Serotonina (5-hidroxitriptamina)	5HT
Sistema Nervoso Central	SNC
Sistema Único de Saúde	SUS
Teste qui-quadrado	X ²
T helper cell 1	Th1
T helper cell 2	Th2
Transaminase glutâmico-oxalacética	TGO
Transaminase glutâmico- pirúvica	TGP
Transtorno bipolar	TB

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	12
1.INTRODUÇÃO	13
1.1 Esquizofrenia	13
<i>1.1.1 Conceitos introdutórios</i>	13
<i>1.1.2 Farmacoterapia</i>	14
<i>1.1.3 Clozapina</i>	15
1.2 Inflamação e esquizofrenia	18
1.3 Citocinas, quimiocinas e inflamação	20
<i>1.3.1 Interleucina-6 (IL-6)</i>	22
<i>1.3.2 Interleucina-10 (IL-10)</i>	24
<i>1.3.3 Interleucina-12 (IL-12)</i>	25
<i>1.3.4 Fator de Necrose Tumoral (TNF-α)</i>	26
<i>1.3.5 Eotaxina (CCL-11)</i>	26
2. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	28
3. JUSTIFICATIVA	31
4. OBJETIVOS	32
4.1 Objetivo primário	32
4.2 Objetivos secundários	32
5. MATERIAIS E MÉTODOS	33
5.1 Delineamento	33
5.2 Local do Estudo	33
5.3 Critérios de inclusão para pacientes	33
5.4 Critérios de exclusão para pacientes	33
5.5 Controles	34
5.6 Critérios de inclusão para controles	34
5.7 Critérios de exclusão para controles	34
5.8 Variáveis estudadas	34
5.9 Dosagens	35
5.10 Análise estatística	35
5.11 Aspectos éticos	35
6. RESULTADOS	37
6.1 Paper 1	37

6.2 Paper 2.....	39
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	41
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS.....	67

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada **PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA POLIMEDICADOS USUÁRIOS DE CLOZAPINA:BIOMARCADORES PRÓ-INFLAMATÓRIOS, ANTI-INFLAMATÓRIOS E PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENVOLVENDO CLOZAPINA**, apresentada ao programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento. O material é dividido em nove partes, na ordem que segue:

1. Introdução
2. Interações Medicamentosas
3. Justificativa
4. Objetivos
5. Materiais e Métodos
6. Resultados

Artigo 1: **“Pro- and anti-inflammatory biomarkers in schizophrenia and influence of simvastatin on the anti-inflammatory mediator interleukin-6”**.

Artigo 2: **“Drug interactions in outpatients with schizophrenia using clozapine”**.

7. Considerações finais e conclusões
8. Referências Bibliográficas

Anexos

1. INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença mental crônica, caracterizada por distorções do pensamento, delírios bizarros, alterações na senso-percepção e respostas emocionais inadequadas, que podem levar o paciente a algum grau de deterioração (Tamminga, Thaker e Medoff, 2006).

1.1.1 Conceitos introdutórios

A esquizofrenia atinge 1% da população e se caracteriza por ser grave e produzir uma deterioração do funcionamento cognitivo do indivíduo; costuma ocorrer no final da adolescência e início da vida adulta, afetando ambos os sexos (Mari e Leitão, 2000).

Crítérios diagnósticos claros baseados em características fenomenológicas são apresentados no DSM 5 (APA, 2013). Os sintomas aparecem normalmente pela primeira vez no final da adolescência ou no início da vida adulta, com o curso da doença variando entre os pacientes; alguns evoluem de forma progressiva para a cronicidade, enquanto outros apresentam exacerbações e remissões durante o curso da doença (Tamminga, Thaker e Medoff, 2006).

Os sintomas característicos da esquizofrenia podem ser enquadrados em duas grandes categorias: positivos e negativos. Os sintomas positivos (ou produtivos) parecem refletir um excesso ou distorção de funções normais, como, por exemplo, alucinações, delírios e distúrbios do pensamento. Os sintomas negativos (ou deficitários) indicam uma diminuição ou perda de funções normais, tais como: embotamento afetivo, retraimento social, pobreza da fala (alogia) e do conteúdo, falta de motivação, de auto-higiene e anedonia (Costa e Andrade, 2011).

1.1.2 Farmacoterapia

Até o momento, não é possível prevenir a esquizofrenia. Dessa forma, o foco comum é o tratamento e a reabilitação do paciente. A farmacoterapia tem provado ser o ponto chave na terapêutica da esquizofrenia. Embora não curativos, os fármacos antipsicóticos se estabeleceram como o tratamento primário para todos os estágios da doença e possibilitam uma redução no tempo de hospitalização e a possibilidade de manutenção dos pacientes por mais tempo em seus lares, sendo classificados em duas categorias: os antipsicóticos típicos e os atípicos. A distinção entre eles pode estar embasada em alguns fatores como: perfil do receptor, incidência de efeitos colaterais extrapiramidais, eficácia no grupo de pacientes resistente ao tratamento e eficácia contra sintomas negativos (Kaplan, 1997; Curran, *et al.*, 2002), Somente a clozapina apresenta clara diferença de eficácia no grupo de pacientes resistentes ao tratamento (Gama *et al.*, 2004; Zortea *et al.*, 2009).

Pacientes com esquizofrenia frequentemente apresentam comorbidades que podem aumentar o número de fármacos envolvidos no tratamento, sendo a dislipidemia, talvez a doença mais prevalente nesses pacientes (Softic *et al.*, 2015; Farley *et al.*, 2017). As estatinas são os agentes mais comumente prescritos para a dislipidemia e a sinvastatina é amplamente utilizada (Weng *et al.*, 2010). As estatinas são potentes inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A redutase, enzima envolvida na produção do colesterol. Estes fármacos são capazes de reduzir os níveis séricos de colesterol e são utilizados com sucesso para tratar a hipercolesterolemia e a aterosclerose (Dows *et al.*, 1998, Rezaie-Majd *et al.*, 2004; Pedersen *et al.*, 2004). A sinvastatina combina proteção vascular com a redução do estado inflamatório do cérebro, oferecendo assim um potencial para melhorar o tratamento da esquizofrenia e de distúrbios relacionados (Begemann *et al.*, 2015).

A Portaria SAS/MS nº 364 de 09/04/2013 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para a Esquizofrenia, dentro do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. O componente

Especializado da Assistência Farmacêutica foi regulamentado por meio da Portaria GM/MS nº 2981, de 26 de novembro de 2009, e substituiu em 1º de março de 2010, o antigo Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional.

As combinações de antipsicóticos típicos e atípicos parecem ser comuns, porém não há consenso quanto ao aumento da eficácia; além disso, a segurança e tolerabilidade podem ficar comprometidas, aumentando os custos dos cuidados em saúde (Davids *et al.*, 2006).

Os fatores de risco para a não adesão aos medicamentos na esquizofrenia são as variáveis relativas ao paciente (por exemplo: variáveis demográficas, como idade, estado civil, atitude para com o tratamento e a doença, nível de *insight*, medo de ser internado), à doença (em geral, os não aderentes têm níveis maiores de sintomas psicóticos positivos, com maior desorganização, hostilidade e desconfiança); também costumam ter menor adesão quando há uso ou abuso de álcool e/ou drogas, ao tratamento (efeitos colaterais, via de administração e complexidade do regime), aos profissionais de saúde (uma aliança terapêutica positiva facilita a adesão aos medicamentos e vice-versa) e ao ambiente (suporte social e familiar, questões financeiras) (Karow *et al.*, 2007; Rosa e Elkis, 2007).

Alguns medicamentos podem causar inflamação miocárdica por efeito direto no tecido cardíaco ou pela indução de reações de hipersensibilidade, que são frequentemente associadas como uma miocardite eosinofílica (Schultheiss *et al.*, 2011).

1.1.3 Clozapina

A clozapina é um antipsicótico atípico de segunda-geração com um perfil farmacológico complexo, tem demonstrada eficácia superior na melhora sintomática de pacientes com esquizofrenia refratária a tratamento com outros antipsicóticos (Essali *et al.*, 2009; Brasil, 2013). Um estudo realizado na Finlândia (Tiihonen *et al.*, 2009) mostra que a clozapina está associada com

menores taxas de suicídio na esquizofrenia do que qualquer outro antipsicótico, típico ou atípico, além apresentar a menor taxa de “mortalidade por todas as causas” quando comparada a todos os outros antipsicóticos. Os autores até mesmo sugerem que a restrição no uso da clozapina pode ter causado um número significativo de mortes prematuras no mundo todo em pacientes com esquizofrenia que foram expostos a outros antipsicóticos (Tiihonen *et al.*, 2009). Evidências como essas tem provocado a discussão quanto ao uso precoce da clozapina, inclusive em pacientes em primeiro episódio (Kerwin, 2007).

O perfil farmacológico da clozapina é notável e singular, garantindo sua classificação como um antipsicótico atípico, por conta de seu papel como antagonista dopaminérgico D2 e serotoninérgico 2A. No entanto, o perfil de ligação da clozapina inclui muito mais do que apenas o antagonismo de receptores 2A e D2, interagindo com diversos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos incluindo 5HT1A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7, D1, D3 e D4. Apresenta também efeitos antimuscarínicos e anti-histamínicos, além de bloqueios adrenérgicos alfa 1 e alfa 2 (Iqbal *et al.*, 2003). Esse perfil complexo de ligação pode explicar parcialmente a eficácia da clozapina como agente antipsicótico; no entanto, as características clínicas da clozapina sugerem que mecanismos de ação adicionais estejam envolvidos na sua eficácia singular.

Apesar da eficácia, o uso de clozapina pode ser associado com efeitos adversos significantes; estes incluem alterações hematológicas, como: agranulocitose, neutropenia, leucocitose e efeitos cardíacos (Chow *et al.*, 2014), sendo descrito que o fármaco pode causar miocardite (Kilian *et al.*, 1999; Raedler, 2010). O aumento do número de complicações cardíacas mais graves (miocardites, pericardites e cardiomiopatias) descritas na literatura preocupa pelo risco de reações adversas cardíacas agudas em pacientes tratados com clozapina (Markovic *et al.*, 2011). O envolvimento miocárdico pode ser causado por granulomatose, doenças sistêmicas ou processos auto-imunes, que têm seus mecanismos frequentemente desconhecidos; porém, todas essas etiologias são menos comuns do que a miocardite induzida por vírus ou cardiomiopatia pós-inflamatória (Schultheiss *et al.*, 2011).

O exato mecanismo de indução de miocardite pela clozapina, bem como a incidência desta associação, não estão claramente entendidos até o momento; estudos preliminares têm mostrado aumento das catecolaminas. O tratamento com clozapina tem sido associado com elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas, como norepinefrina e epinefrina; no entanto, a clozapina não pode ser considerada a única causa deste aumento. O envolvimento de citocinas inflamatórias não pode ser negligenciado. Clozapina induzindo miocardites tem sido associado com um aumento da liberação citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Basel *et al.*, 2014).

A atual regra “padrão ouro” para diagnóstico de miocardites são os achados histológicos de uma biópsia endomiocárdica. No entanto, a natureza desigual da doença e o viés de observador na descrição podem reduzir a probabilidade de um diagnóstico definitivo. Leucocitose e elevados níveis de marcadores antiinflamatórios (p.ex., taxa de eritrócitos sedimentados e proteína C-reativa) são também observados em pacientes com miocardites, mas não são específicos (Layland *et al.*, 2009). Biomarcadores cardíacos, incluindo creatina quinase e troponina, são rotineiramente analisados em pacientes com suspeita de miocardites. O Peptídeo Natriurético tipo-B (BNP) é liberado pela parede ventricular em resposta ao aumento da liberação de estresse e reflete no estado hemodinâmico do coração, sendo uma ferramenta altamente precisa para o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com dispneia (Layland *et al.*, 2009).

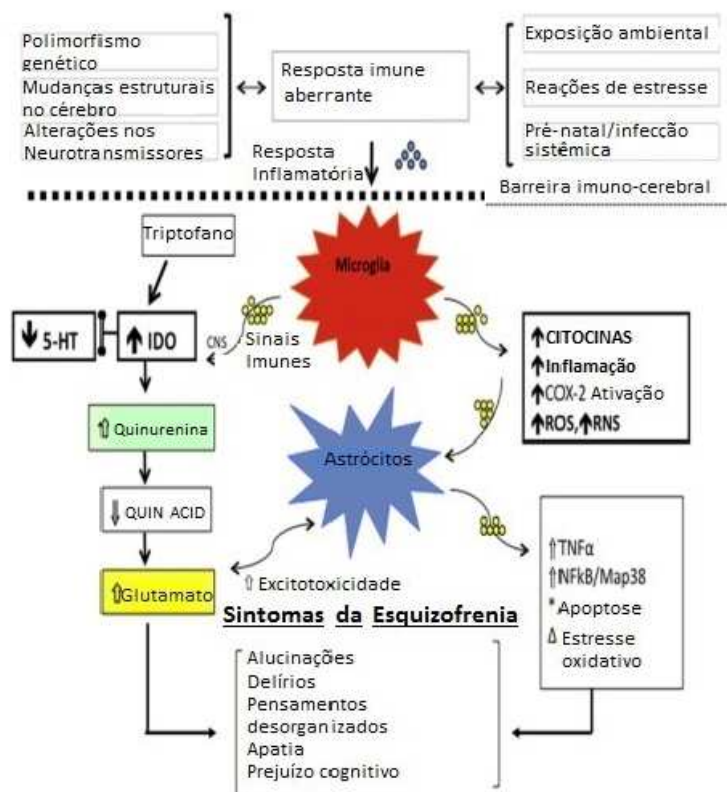
A clozapina está associada á plaquetopenia e agranulocitose (Atmaca *et al.*, 2013; Cohen and Monden 2013); também síndrome metabólica e hiperlipidemia (Atmaca *et al.*, 2013; Chow *et al.*, 2014). Pacientes que usam clozapina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas semanalmente durante as primeiras 18 semanas de tratamento e mensalmente posteriormente (Brasil, 2013).

1.2 Inflamação e esquizofrenia

A inflamação desempenha um papel não apenas na aterosclerose, mas também em diferentes desordens neuropsiquiátricas, onde está envolvida em interações complexas e recíprocas com neurotrofinas e estresse oxidativo (Kunz *et al.*, 2011).

Existem evidências que a inflamação durante o desenvolvimento do cérebro pode contribuir para a patogênese da esquizofrenia. Em todos os distúrbios neurológicos, o sistema imune através de inflamação local ou sistêmica, parece desempenhar um papel no desenvolvimento e progressão da doença. Alterações no sistema da barreira hematoencefálica devido à inflamação foram associadas como uma das principais causas na patologia de várias doenças neurológicas (Hemmer *et al.*, 2004; Stolp *et al.*, 2005a). A inflamação induz a um aumento transitório da permeabilidade da barreira hematoencefálica a proteínas, contribuindo para os danos imediatos para o cérebro (Stolp *et al.*, 2005 a,b).

A figura a seguir mostra alguns aspectos do mecanismo neuroinflamatório envolvido na esquizofrenia.



CRP=Proteína C Reativa; IDO=indolamina 2,3-dioxigenase; 5-HT=serotonina; RNS=espécies reativas de nitrogênio; ROS=espécies reativas de oxigênio; QUIN ACID=ácido quinoléico

Figura 1 – Mecanismo neuroinflamatório envolvido na esquizofrenia e ligação com a via da quinurenina (adaptado de Watkins and Andrews, 2016).

1.3 Citocinas, quimiocinas e inflamação

Citocinas são proteínas produzidas por leucócitos e células gliais, sendo rapidamente liberadas na resposta ao traumatismo crânio-encefálico. As citocinas que iniciam ou propagam uma resposta inflamatória são chamadas de citocinas pró-inflamatórias, enquanto que citocinas inibidoras da resposta inflamatória são conhecidas como citocinas anti-inflamatórias (Mansur *et al.*, 2012; Woodcock and Morganti-Kossmann, 2013).

As citocinas pró-inflamatórias são secretadas em resposta a condições de estresse e induzem hipotensão e aumento da temperatura corporal, além de acelerar a produção de proteínas de fase aguda. Elas também aumentam a imunidade mediada por células e a quimiotaxia de células inflamatórias, desempenhando um papel importante na proteção do organismo contra agentes estressores. Em contraste, as citocinas anti-inflamatórias causam supressão de reações inflamatórias exacerbadas (Koh *et al.*, 2013). Como exemplos de citocinas pró e anti-inflamatórias, respectivamente, podemos citar a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-10 (IL-10). Esta última possui efeitos inibitórios em vários mediadores do processo inflamatório, como: IL-1 beta, Fator de Necrose Tumoral (TNF), IL-1 alfa, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 (Woodcock and Morganti-Kossmann, 2013).

Uma metanálise realizada por Potvin e colaboradores (2008) mostrou aumentos significativos nos níveis periféricos *in vivo* do receptor antagonista da interleucina-1 (IL-1RA), do receptor solúvel da interleucina-2 (sIL-2R) e da IL-6 em pacientes com esquizofrenia, fornecendo evidências de ativação imune e síndrome inflamatória; as alterações dos níveis de IL-1RA e IL-6 não foram associadas ao uso de antipsicóticos.

Alterações na rede de citocinas podem estar relacionadas à fisiopatologia da esquizofrenia ou até mesmo sua etiologia; estas alterações também podem ser secundárias ao estresse associado com o transtorno. Pacientes com esquizofrenia são sensíveis ao estresse, que é conhecido

podem desencadear surtos psicóticos. As alterações de citocinas na esquizofrenia também podem ser secundárias ao ganho de peso, comumente observado nestes pacientes (Potvin *et al.*, 2008).

Em indivíduos com esquizofrenia, foi observada uma diminuição na atividade de IL-10 e IL-4, as citocinas anti-inflamatórias críticas; estes dois mediadores são produzidos e inibidos por linfócitos, regulando as respostas inflamatórias (Mansur *et al.*, 2012).

Uma revisão realizada por Woodcock e Morganti-Kossmann (2013) mostrou várias evidências de aumento da expressão da IL-10 no líquido, soro e plasma de pacientes após traumatismo crânio-encefálico, sendo este aumento, em alguns estudos, correlacionado com a mortalidade.

Em um estudo realizado por Kunz e colaboradores (2011) analisando soro de pacientes com transtorno bipolar (TB) eutímicos e COM ESQUIZOFRENIA estabilizados, foram encontrados níveis aumentados de IL-6 em esquizofrênicos comparados com TB e controles e níveis elevados de IL-10 em esquizofrênicos e TB em comparação com controles; os níveis de IL-10 elevados talvez seja um mecanismo compensatório à elevação de IL-6. O tratamento com clorpromazina e risperidona parece aumentar os níveis da citocina anti-inflamatória IL-10 no sangue periférico (Mansur *et al.*, 2012).

As quimiocinas são pequenas proteínas de ligação à heparina, algumas pró-inflamatórias, e podem ser induzidas durante uma resposta imune, a fim de recrutar células do sistema imune ao local da infecção, enquanto outras podem ser consideradas homeostáticas, controlando a migração de células durante os processos normais de manutenção ou desenvolvimento de tecidos (Liu *et al.*, 2014).

A figura a seguir esquematiza o possível papel das citocinas na neuroinflamação e neurogênese na esquizofrenia.

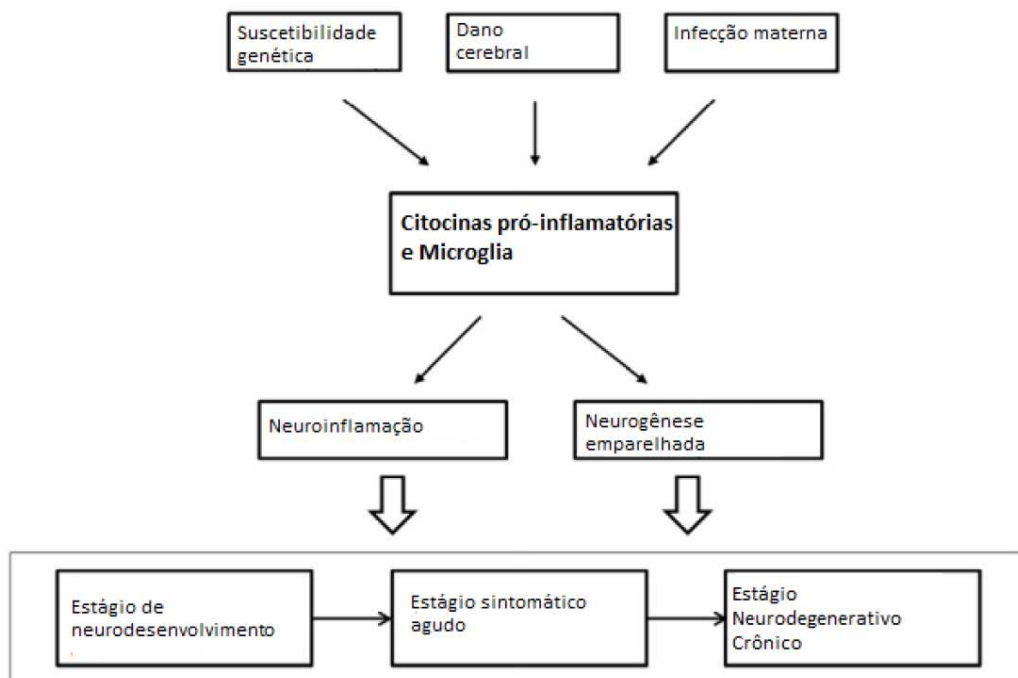


Figura 2 – O possível papel das citocinas na neuroinflamação e neurogênese na esquizofrenia (adaptado de Na et al., 2014).

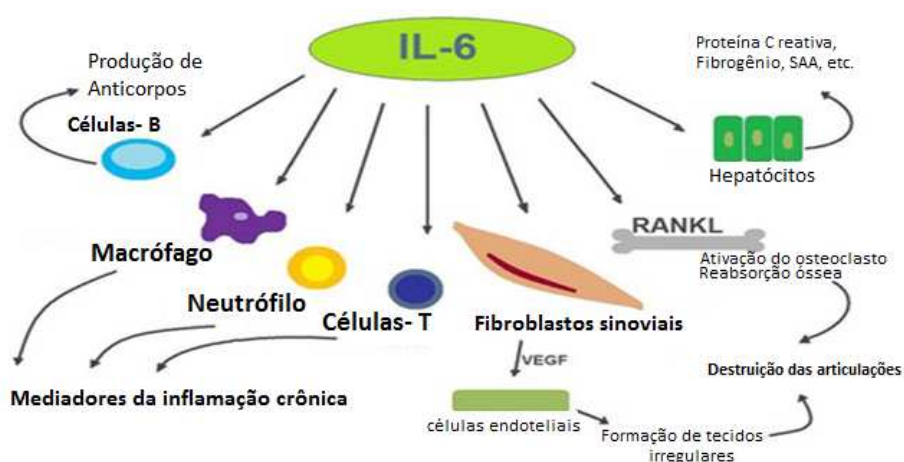
1.3.1 Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 uma glicoproteína de 26 kDa constituída de 184 aminoácidos, e que foi originalmente identificada como um regulador da diferenciação de célula-B em 1986 (Kishimoto, 2006). Pode ser sintetizada por uma grande variedade de células, incluindo monócitos, macrófagos, linfócitos, fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e algumas células tumorais (Lotz, 1995; Huang *et al.*, 2014). É uma das mais importantes citocinas pró-inflamatórias e tem um amplo espectro de propriedades imunomoduladoras.

A IL-6 desempenha papéis importantes na comunicação entre as células de organismos multicelulares, além de estar envolvida na regulação de processos celulares complexos, tais como proliferação e diferenciação, atuando como peça-chave durante a resposta imune à inflamação (Schaper and Rose-John, 2015). Pode ser a citocina mais importante envolvida na atividade

da microglia e das respostas inflamatórias e, dependendo do estado que se encontra o sistema nervoso central, a IL-6 pode exercer um efeito neurotóxico (Kradly et al.,2008) ou um efeito neuroprotetor (Eskes et al., 2002; Na *et al.*, 2014).

A figura a seguir esquematiza alguns efeitos da IL-6 sobre diferentes tipos de células e tecidos.



VEGF=fator de crescimento vascular endotelial; RANKL=receptor ativador do fator nuclear kappa-B ligante; CRP=proteína C reativa; SAA=amilóide A sérica

Figura 3 – Representação esquemática de alguns dos efeitos da interleucina-6 (IL-6) sobre diferentes tipos de células e tecidos (adaptado de Puchner and Blüml, 2015).

Em recente estudo comparando as alterações de citocinas em episódios maníacos versus depressivos, o aumento da IL-6 foi evidente na fase maníaca (Anderson and Maes, 2015). Munkholm e colaboradores (2015) encontraram elevados níveis de IL-6 em estados maníacos e hipomaníacos comparados com estados depressivos e eufímicos. Em uma metanálise conduzida por Dowlati e colaboradores (2010), foram observados níveis significativamente maiores de IL-6 em pacientes com depressão maior, em comparação com controles.

Na esquizofrenia, tem-se observado aumento nos níveis plasmáticos de IL-6 ((Watanabe et al., 2010; Miller et al., 2011; Al-Hakeim et al., 2015). Alguns estudos mostram que a clozapina aumenta os níveis plasmáticos de IL-6 (Löffler et al., 2010; Klemeltilä et al., 2014).

1.3.2 Interleucina-10 (IL-10)

A IL-10 é uma importante citocina produzida por macrófagos ativados, linfócitos T reguladores, linfócitos B reguladores, expressos via Th2. É uma citocina anti-inflamatória que regula a resposta inflamatória, por inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (Fiorentino *et al.*, 1991).

A IL-10 contribui para diminuir a resposta imune e inflamatória, sendo um mediador do potencial anti-inflamatório (Moore et al., 2001), que determina a regulação imunológica e o equilíbrio entre as respostas inflamatórias e anti-inflamatórias (Potvin et al., 2008). Além disso, a IL-10 pode ser parte da síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória, uma resposta contrarreguladora à resposta inflamatória primária (Woiciechowsky et al., 1999; Miller et al., 2011).

Estudos prévios têm encontrado que IL-10 e o receptor de IL-10 são sintetizados no cérebro incluindo micróglia e astrócito (Ledebouer et al., 2002). Por isso, é também considerada uma moduladora importante da resposta inflamatória no sistema nervoso central (SNC) (Strle et al., 2001), que funciona para manter um equilíbrio entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Xiu *et al.*, 2014).

Gazal et al., 2015 encontraram níveis mais elevados de IL-10 associados ao início tardio de sintomas psiquiátricos e estes correlacionaram negativamente com a duração da doença no transtorno depressivo maior, mas não encontraram alterações no transtorno bipolar. Vários estudos anteriores mostraram uma relação entre IL-10 e esquizofrenia, com resultados contraditórios. Por exemplo, Maes et al. (2002) e Kunz et al. (2011)

relataram que pacientes com esquizofrenia possuem níveis séricos significativamente maiores de IL-10. Aumento dos níveis séricos de IL-10 foram observados em pacientes esquizofrênicos, especificamente em casos mais graves (Rothermundt et al., 1996, Cazzullo et al., 1998). No entanto, alguns autores não conseguiram replicar estes achados em pacientes com esquizofrenia (O'Brien et al., 2008; Kubistova et al., 2012), encontrando diminuição da IL-10 na esquizofrenia paranoide (Kaminska et al., 2001) ou em pacientes com esquizofrenia na fase tardia (Pedrini et al., 2012).

1.3.3 Interleucina-12 (IL-12)

A IL-12 é uma citocina heterodimérica de duas subunidades (p35 e p40) produzida por monócitos e macrófagos em resposta a patógenos. (Gately *et al.*, 1998; Zundler and Neurath, 2015). Os principais alvos celulares da IL-12 são as células T e as células NK (Thierfelder *et al.*, 1996). A principal característica é a indução da produção de IFN- γ , fomentando a resposta imune inata e adaptativa das células. Desempenha um papel central na promoção de respostas via Th1 e na imunidade mediada por células (Stern et al., 1996).

Assim, a IL-12 é uma citocina pró-inflamatória com funções imunorregulatórias, produzida durante as fases iniciais da infecção e inflamação (Trinchieri, 1995, Kim et al.; 2002). Tükel e colaboradores (2012) encontraram níveis de IL-12 menores em pacientes com transtorno do pânico em comparação com controles. Kim et al. (2002) observaram que antipsicóticos e antidepressivos podem diminuir as concentrações plasmáticas de IL-12 em pacientes psiquiátricos. Em contraste, uma metanálise demonstrou níveis de IL-12 mais elevados na exacerbação aguda e após tratamento antipsicótico (Miller et al., 2011). Em metanálise realizada em pacientes com doença de Alzheimer, foram encontrados níveis de IL-12 maiores no sangue periférico, quando comparados com controles (Swardfager et al., 2010,).

1.3.4 Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por células imunes (isto é, macrófagos e linfócitos B e T ativados), também, no SNC, por neurônios, astroglia, e microglia. Esta citocina tem um papel central no sistema imune e, no SNC, regula o crescimento e diferenciação das células nervosas, modula a transmissão serotoninérgica, sinapses e apoptose (Stellwagen and Malenka, 2006; Paul-Samojednyet *al.*, 2013).

Além disso, também regula a plasticidade sináptica através da indução dos receptores de α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico ácido (AMPA) mediada pela atividade glutamatérgica (Beattie *et al.*, 2002). Dependendo do tipo de receptor que se liga, possui efeitos neuroprotetores ou neurotóxicos.

TNF- α tem dois receptores: TNF- α 1 (TNF-R1) e TNF- α 2 (TNF-R2). TNF-R1 medeia um efeito neurotóxico e TNF-R2 medeia efeito neurotrófico (Iosif *et al.*, 2006). TNF-R1 tem um domínio chamado "domínio de morte". Este domínio está associado com apoptose neuronal e não é encontrado em TNF-R2 (Marchetti *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2002).

Em uma metanálise conduzida por Dowlati e colaboradores (2010), foram observados níveis significativamente maiores de TNF- α em pacientes com depressão maior, em comparação com controles.

Muitos estudos têm relatado níveis mais elevados de TNF- α em pacientes com esquizofrenia quando comparados com controles (Garcia-Miss *et al.*, 2010; Al-Hakeim *et al.*, 2015), enquanto estudos conduzidos por Dunjic-Kostic *et al.*, 2013 encontraram diminuição dos níveis séricos do TNF- α nestes pacientes, em comparação com controles.

1.3.5 Eotaxina (CCL-11)

A eotaxina ou CCL-11 é secretada pelas células do sistema imunológico e está envolvida em reações alérgicas. Seus níveis plasmáticos são influenciados por vários fatores, incluindo o metabolismo da glicose e os níveis

plasmáticos de insulina (Choi *et al.*, 2007), a deposição de gordura (Kato *et al.*, 2011) e atividade física (Ghanim *et al.*, 2010). Tem sido descrita como um fator chave transmitido pelo sangue, que é responsável pelo prejuízo associado ao envelhecimento, prejudicando a neurogênese hipocampal, afetando o aprendizado funcional e a memória. (Villeda *et al.*, 2011). Essa ação é devida ao efeito da CCL-11 como mediadora na regulação do interferon (Baruch *et al.*, 2014). Possui efeitos pró-inflamatórios prejudiciais devido a quimiotaxia mediada por CXCR3 pelas células NK, via Th1, e também pelas células pró-inflamatórias de macrófagos derivadas de monócitos ativados (Stuart *et al.*, 2015).

Mais recentemente, a CCL-11 tem sido descrita por desempenhar um papel fundamental na neurogênese e nas funções cognitivas em adultos (Villeda *et al.*, 2011; Fernandez-Egea *et al.*; 2013). Na esquizofrenia, alguns estudos mostram um aumento de CCL-11 (Teixeira *et al.*, 2008; Pedrini *et al.*, 2014), enquanto em outros, não há diferença em relação aos controles (Brambilla *et al.*, 2014).

2. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamentosa (IM) é o resultado de uma interferência no efeito de um medicamento por outro medicamento, alimentos, bebidas ou por alguns agentes químicos ambientais (Santos et al., 2009). As interações entre dois ou mais fármacos causando efeitos farmacológicos são geralmente definidas como interação medicamentosa (Sinclair et al., 2010, Muscatello et al., 2012, Patel et al., 2014).

As IM estão entre as maiores causas de morbi-mortalidade e se tornaram um problema de saúde pública (Hohl et al., 2010); podem ocorrer por mecanismos variados, via farmacocinética ou farmacodinâmica (McCance-Katz et al., 2010; Kennedy et al., 2013; Vilar et al., 2017), podendo ser desejáveis ou benéficas quando, por exemplo, um fármaco aumenta a ação ou reduz os efeitos adversos de outro (Ditadi e Colet, 2010; Ejim et al., 2011). Aquelas que resultam na redução da atividade de um fármaco podem ser difíceis de serem detectadas, podendo ser responsáveis pelo insucesso do tratamento, ou mesmo pela progressão da doença (Ditadi e Colet, 2010). As interações fármaco-fármaco podem causar lesões graves aos pacientes, ou mesmo serem responsáveis pela morte (Lazarou et al., 1998; Vilar et al., 2017).

Os principais tipos de interações fármaco-fármaco incluem interações farmacocinéticas e interações farmacodinâmicas. As interações farmacocinéticas podem afetar processos importantes do fármaco, que determinam a biodisponibilidade (absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Aronson, 2004; Vilar et al., 2017). As interações farmacodinâmicas podem ocorrer em nível de receptor farmacológico, com ambos os fármacos interagindo com a mesma proteína ou em nível de efetor, causando diferentes respostas farmacológicas (Vilar et al., 2017). Muitas das principais interações farmacocinéticas entre os fármacos são devidas às enzimas hepáticas do citocromo P450 (P450 ou CYP) após a administração prévia de outras substâncias. Após a coadministração, alguns fármacos atuam como potentes

indutores enzimáticos, enquanto outros são inibidores. No entanto, relatos de inibição enzimática são muito mais comuns (Bibi, 2008). O sistema de nomenclatura das isoenzimas do CYP emprega uma classificação de três níveis baseado nas convenções da biologia molecular: a família (membros da mesma família apresentam mais de 40% de homologia nas suas sequências de aminoácidos), subfamília (55% de homologia), e gene individual (Nebert et al., 1991). Estima-se que 90% da oxidação das substâncias podem ser atribuídas a seis enzimas principais (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4/5). As atividades das enzimas CYP2C19 (Nakamura et al., 1985; Wrighton et al., 1993) e CYP2D6 são biomedicamente distribuídas na população, permitindo a classificação dos indivíduos como metabolizadores extensos ou metabolizadores pobres (Gonzalez e Meyer, 1991).

A família CYP1A consiste em duas enzimas, 1A1 e 1A2. A CYP1A1 não é expressa significativamente no fígado. A CYP1A2 é expressa principalmente no fígado e é induzida pelo tabaco (Eichelbaum et al., 1979). Também é induzida pela ingestão de alguns alimentos, como vegetais crucíferos (couve-flor, espinafre, brócolis), bem como alimentos grelhados ou defumados (Brásen e Gram, 1989). Alguns fármacos como o omeprazol podem induzir a atividade do CYP1A2 (Meyer et al., 1990). É sabido que o omeprazol, sendo um indutor da CYP1A2, pode aumentar o metabolismo da clozapina, diminuindo os níveis desta, podendo ser necessário um ajuste da dose da clozapina (Frick et al., 2003; Bachmann et al., 2006; Sweetman 2009; Micromedex, 2016). Alterações na atividade do CYP1A2, por exemplo, pelo tabagismo, podem alterar os níveis de clozapina entre os pacientes psiquiátricos (Kroon, 2007; Hukkanen et al., 2010).

Um grande número de fármacos é metabolizado pela CYP2D6, incluindo antiarrítmicos, antidepressivos tricíclicos, alguns beta-bloqueadores e inibidores seletivos da receptação de serotonina. A maioria dessas enzimas resulta em pobre metabolização fenotípica, em comparação ao normal. Existe uma série de genótipos onde a duplicação genética resulta em um metabolismo rápido. Estes pacientes que eliminam o substrato da CYP2D6 mais rápido do que o

normal e no caso de pró-fármacos tais como codeína estão em maior risco de efeitos secundários relacionados com opiáceos (Periti et al., 1992).

Fatores genéticos, sexo, comorbidades e hábitos alimentares podem influenciar a ocorrência de IM, sendo normalmente pacientes com doenças crônicas mais suscetíveis (Burque et al., 2015). Conforme Bachmann e colaboradores (2006), as IM podem ser classificadas farmacologicamente quanto à gravidade como: de menor gravidade (efeitos tolerados e sem necessidade de intervenção médica na maior parte dos casos), moderadas (há necessidade de intervenção médica) e maior gravidade (quando o efeito pode levar à invalidez ou morte do paciente).

3. JUSTIFICATIVA

Grande parte dos pacientes com esquizofrenia, refratários, utiliza a clozapina, sendo este o perfil dos pacientes do PRODESQ-HCPA.

Até o presente momento, existem poucos estudos que correlacionem, especificamente, em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia usuários de clozapina, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α e CCL-11; além disso, não existem estudos abordando interações medicamentosas neste grupo de pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1 *Objetivo primário*

Descrever aspectos clínico-laboratoriais do tratamento com clozapina em pacientes com esquizofrenia, acompanhados em um ambulatório especializado do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e comparar os níveis de IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α e CCL-11 entre estes pacientes e controles (isto é, sem esquizofrenia e outros transtornos psiquiátricos).

4.2 *Objetivos secundários*

- Identificar a distribuição quanto ao gênero, idade, raça, tempo de doença, número de internações psiquiátricas, tentativas de suicídio, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, uso de álcool e/ou drogas, tempo de uso de clozapina, bem como dose diária utilizada em um grupo de portadores de esquizofrenia do PRODESQ/HCPA usuários de clozapina;

- Identificar os medicamentos e comorbidades clínicas mais prevalentes em um grupo de portadores de esquizofrenia do PRODESQ/HCPA usuários de clozapina;

- Identificar interações medicamentosas em um grupo de portadores de esquizofrenia do PRODESQ/HCPA usuários de clozapina;

- Avaliar os níveis de IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α e CCL-11 em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina e verificar se há associação dos mesmos com as doses diárias médias utilizadas de clozapina.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento

Estudo caso-controle.

5.2 Local do estudo

Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ-HCPA), Laboratório de Psiquiatria Molecular e Centro de Pesquisas Clínicas (CPC) do HCPA.

5.3 Critérios de inclusão para pacientes

Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, portadores de esquizofrenia em tratamento no HCPA, em uso de clozapina.

5.4 Critérios de exclusão para pacientes

São critérios de exclusão:

- Pacientes portadores de asma, câncer, hepatite, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou HIV);
- Pacientes com retardo mental;
- Pacientes com Parkinson ou Alzheimer;
- Pacientes em uso atual de drogas ilícitas;
- Gestantes.

5.5 Controles

O grupo controle foi constituído por 60 pessoas híginas que consentiram em participar do estudo, moradores de Porto Alegre e região metropolitana.

5.6 Critérios de inclusão para controles

Pessoas híginas, sem história de doença psiquiátrica e neurológica em familiar de primeiro grau.

5.7 Critérios de exclusão para controles

São critérios de exclusão:

- Pessoas portadoras de asma, câncer, hepatite, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou HIV);
- Retardo mental;
- Pessoas com Parkinson ou Alzheimer;
- Uso atual de drogas ilícitas;
- Uso atual de psicofármacos.

5.8 Variáveis estudadas

- Perfil demográfico e sócio-econômico
 - Sexo, idade, etnia, estado civil, ocupação.
- Fatores de risco/hábitos
 - História familiar, tabagismo (atual e passado), álcool (atual e passado), drogas de abuso (atual e passado), uso de cafezinho (atual e passado), atividades físicas (atual e passado).
- Parâmetros clínico-laboratoriais
 - Peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC), número de internações psiquiátricas e episódios até o momento;
 - Avaliação dos níveis séricos de IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α e CCL-11.
- Medicação atual e passada;

- Dose média diária de clozapina utilizada e tempo de uso
- Problemas Relacionados a Medicamentos
- Interações Medicamentosas.

5.9 Dosagens

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa, após o devido consentimento do paciente ou controle, por um técnico especializado em coleta de sangue e foram transferidas para armazenagem a - 20°C e, posteriormente, a - 80°C. A identificação dos tubos de ensaio foi feita com caneta resistente à água e à umidade.

Os níveis de IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α e CCL-11 foram dosados por ELISA, no Laboratório de Psiquiatria Molecular do HCPA.

5.10 Análise estatística

Para as análises estatísticas utilizamos o programa estatístico SPSS 21.0 para compilação e análise dos dados. A normalidade das variáveis foi testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo realizados os testes adequados conforme a distribuição das variáveis.

Foi realizada correlação de Pearson ou Spearman, conforme normalidade. Variáveis categóricas foram analisadas através do teste exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado (X^2). Para controlar possíveis confundidores, foi realizada uma ANOVA. Em todos os testes, foi considerada a significância estatística de 0,05.

5.11 Aspectos éticos

O estudo seguiu as condições estabelecidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e será submetido à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do HCPA, abrangendo os princípios bioéticos de autonomia, beneficência, não-maleficência, veracidade e confidencialidade. Esse estudo

envolveu risco de punção venosa para coleta de sangue, além de possível desconforto pessoal ao responder os questionários. O grupo de pesquisa garantiu a confidencialidade das informações. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os instrumentos preenchidos serão arquivados, confidencialmente, pelo período de 5 (cinco) anos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob número 15-0558.

6. RESULTADOS

6.1 Artigo 1

Submetido para Schizophrenia Research

Pro- and anti-inflammatory biomarkers in schizophrenia and influence of simvastatin on the anti-inflammatory mediator interleukin-6

Lenise Petter Francesconi^{a,b,c}, André Tavares Victorino^{a,c}, Iarsan Ardeola Salah^c, Victor Hugo Schaly Cordova^c, Eduarda Dias da Rosa^b, Larissa Oliveira^b, Raquel Verônica Mattje Jacobus^c, Marcello Ávila Mascarenhas^d, Maria Inês Rodrigues Lobato^{a,c}, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu^{a,c}, Keila Maria Ceresér^{a,b,c,*}

a. Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

b. Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

c. Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

d. Methodist University Center, IPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

*Corresponding author: Keila Maria Ceresér, Schizophrenia Program, Laboratory of Molecular Psychiatry and Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS 90035- 903, Brazil. E-mail: keila.cereser@uol.com.br

● **A manuscript number has been assigned: SCHRES-D-17-00660** - [Exibir detalhes](#)

De:

eesserver@eesmail.elsevier.com

Não mostrar mais esta mensagem

[Cancelar](#) [Continuar](#)

Ms. Ref. No.: SCHRES-D-17-00660

Title: Pro- and anti-inflammatory biomarkers in schizophrenia and influence of simvastatin on the anti-inflammatory mediator interleukin-6
Schizophrenia Research

Dear Professor Keila Maria Cereser,

Your submission entitled "Pro- and anti-inflammatory biomarkers in schizophrenia and influence of simvastatin on the anti-inflammatory mediator interleukin-6" has been assigned the following manuscript number: SCHRES-D-17-00660.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/schres/>.

Your username is: keila.cereser@uol.com.br

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/schres/automail_query.asp

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Schizophrenia Research

6.2 Artigo 2

Submetido para Psychiatric Quarterly

Drug interactions in outpatients with schizophrenia using clozapine

Lenise Petter Francesconi^{1,2,3}, André Tavares Victorino^{1,3}, Iarsan Ardeola Salah³, Victor Hugo Schaly Cordova³, Maria Inês Rodrigues Lobato^{1,3}, Paulo Silva Belmonte de Abreu^{1,3}, Keila Maria Mendes Ceresér^{*1,2,3}

1-Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, (Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2º andar, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

2-Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (Rua Ramiro Barcelos, 2350, Centro de Pesquisa Experimental, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

3-Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, (Rua Ramiro Barcelos, 2350, 4º andar, sala 400N, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

*corresponding author:

email: keila.cereser@uol.com.br

Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, (Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2º andar, CEP 90035-903), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone number: (+55) 51-33085624

● **PSAQ-D-17-00057 : Acknowledgement of Receipt**

[Exibir detalhes](#)

De:

em@editorialmanager.com

Não mostrar mais esta mensagem

[Cancelar](#) [Continuar](#)

Dear Dr Ceresér,

Thank you for submitting your manuscript, Drug interactions in outpatients with schizophrenia using clozapine, to Psychiatric Quarterly.

The submission id is: PSAQ-D-17-00057

Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://psaq.edmgr.com/>

Your username is: keila.cereser@uol.com.br

Your password is: available at this link: [http://psaq.edmgr.com/Default.aspx?](http://psaq.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Keila&lastname=Ceres%c3%a9r&email_address=keila.cereser@uol.com.br)

[pg=accountFinder.aspx&firstname=Keila&lastname=Ceres%
c3%a9r&email_address=keila.cereser@uol.com.br](http://psaq.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Keila&lastname=Ceres%c3%a9r&email_address=keila.cereser@uol.com.br)

Should you require any further assistance please feel free to contact the Editorial Office by clicking on the "contact us" in the menu bar to send an email to us.

Alternatively, please call us at +91 44 42197752 anytime between 9.00 - 17.00 hrs IST/5.00 - 13.00 hrs CET.

With kind regards,

Springer Journals Editorial Office

Psychiatric Quarterly

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oafunding. Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O alto número de medicamentos utilizados pelos pacientes em nossa amostra corrobora com os achados de outros estudos (Houet al., 2016; Thompson et al., 2016) e é consistente com a gravidade da doença. Nossos pacientes tiveram poucas hospitalizações psiquiátricas nos últimos 5 anos; uma meta-análise recente realizada por Land et al (2017) mostrou que a clozapina reduz as taxas de hospitalização nesses pacientes.

A polifarmácia observada nestes pacientes pode influenciar a expressão das interleucinas e quimiocinas estudadas. Conforme revisado por Baumeister et al. (2016), vários estudos mostraram que os medicamentos psiquiátricos alteram os níveis sanguíneos desses biomarcadores. A clozapina é conhecida por aumentar os níveis plasmáticos de IL-6, e todos os nossos pacientes estudados estavam em uso de clozapina (Löffler et al., 2010; Klemetilä et al., 2014). Os fármacos usados para o tratamento das comorbidades clínicas também podem afetar os níveis sanguíneos das interleucinas. No geral, 16,67% dos pacientes estavam em uso de sinvastatina e também 16,67% estavam em uso de omeprazol; ambos alteram os níveis de interleucinas (Zhang e Markovic-lesse 2008; Hudzik et al., 2010).

As estatinas são conhecidas por diminuir os níveis séricos de IL-6 (Zhang e Markovic-lesse 2008; Berthold et al., 2013), corroborando com o resultado encontrado em nossos pacientes. Verificou-se que as estatinas exercem ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Blando-Colio et al., 2003, Sakoda et al., 2006). Recentemente, estudos mostraram que a sinvastatina pode melhorar alguns sintomas em pacientes com esquizofrenia (Chaudhry et al., 2014; Tajik-Esmaeeli et al., 2017). Sierra et al. (2011) compararam nove estatinas tendo potencial de atuarem como agentes neuroprotetores e concluíram que a sinvastatina é a melhor candidata para a prevenção de condições neurodegenerativas devido à sua alta capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica, tendo forte efeito na redução do colesterol nos neurônios e proteção *in vitro* contra a apoptose das células neurais. No entanto, as estatinas têm efeitos anti-inflamatórios que são independentes da sua

capacidade de reduzir o colesterol. Os indivíduos com esquizofrenia possuem altos níveis de fatores de risco cardiovascular (Hennekens et al., 2005), tornando a sinvastatina como uma nova opção de tratamento complementar para pacientes com doenças cerebrais que possuem um componente inflamatório (Begemann et al., 2015).

Várias metanálises encontraram aumentos nos níveis sanguíneos de IL-6 e TNF-alfa em pacientes com equizofrenia (Watanabe, al., 2010; Miller et al., 2011; Upthegrov et al., 2014). Esses achados sugerem que a ativação imune crônica é uma característica desta desordem. Na esquizofrenia, o alto nível plasmático de IL-6 reflete fatores não específicos relacionados ao início da doença, que é freqüentemente precedido de desencadeadores de estresse, como estresse social e infecções (Watanabe et al., 2010; Miller et al., 2011 Al-Hakeim et al., 2015). Nossos resultados demonstrando uma presença aumentada de IL-6 em pacientes com esquizofrenia fornecem evidências adicionais de uma ativação imune crônica e síndrome inflamatória nestes pacientes (Potvin et al., 2008), que poderia ser explicado pelo longo período de duração da doença ($18,83 \pm 9,83$ anos) no grupo de pacientes (Ganguliet al., 1994; Kunz et al., 2011).

Não encontramos diferenças nos níveis de IL-12 entre pacientes e controles. Kim et al. (2002) mostraram que antipsicóticos e antidepressivos podem diminuir as concentrações plasmáticas de IL-12 em pacientes psiquiátricos, o que pode explicar essa não diferença.

A literatura apresenta achados inconsistentes para TNF-alfa e CCL11. Muitos estudos relataram níveis mais altos de TNF-alfa em pacientes em comparação com controles (Garcia-Miss Mdel et al., 2010; Al-Hakeim et al., 2015), enquanto pesquisas conduzidas por Dunjic-Kostic et al. (2013) encontraram diminuição dos níveis séricos de TNF-alfa nesses pacientes em comparação com os controles. Alguns estudos mostraram altos níveis de CCL11 em pacientes com esquizofrenia (Teixeira et al., 2008; Asevedo et al., 2013; Pedrini et al., 2014), enquanto que em outros, não houve diferença em relação aos controles (Brambilla et al., 2014).

Este estudo descreveu as principais interações medicamentosas encontradas em um grupo de pacientes com esquizofrenia, que utilizam clozapina.

As interações mais prevalentes foram entre a clozapina e benzodiazepínicos (15/60), omeprazol (10/60), amitriptilina (7/60) e inibidores seletivos da recaptção da serotonina, ISRS (7/60).

O uso de clozapina com benzodiazepínicos foi prevalente entre nossos pacientes (26,67%). Sabe-se que os benzodiazepínicos podem aumentar a toxicidade da clozapina, com exacerbação de efeitos, como sialorréia, hipotensão e depressão respiratória (Bachmann et al., 2006; Bitter et al., 2008; Micromedex, 2016).

Vários de nossos pacientes (16,67%) utilizaram omeprazol para refluxo gastroesofágico, que é um efeito indesejável relacionado ao uso de fármacos psicoativos (Wiciniski et al., 2017). Sabe-se que o omeprazol, um indutor de CYP1A2, pode aumentar o metabolismo da clozapina, diminuindo seus níveis, e o ajuste da dose pode ser necessário nesses casos (Frick et al., 2003; Bachmann et al., 2006; Sweetman 2009; Li et al., 2013; Micromedex, 2016). O pantoprazol não parece causar esse efeito, sendo um medicamento alternativo em situações em que não é possível usar concomitante omeprazol e clozapina (Li et al., 2013).

A amitriptilina foi utilizada por 11,67% de nossos pacientes. Clozapina é um inibidor moderado da CYP2D6, reduzindo o metabolismo da amitriptilina aumentando seus níveis plasmáticos; portanto, um aumento nos efeitos sedativos pode ocorrer (Bachmann et al., 2006, de Smith e Curry, 2011; Micromedex, 2016).

O uso combinado de clozapina e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ocorreu em 11,67% de nossos pacientes, sendo esses medicamentos conhecidos por aumentar a toxicidade da clozapina. Pode

ocorrer aumento nos níveis de clozapina e prolongamento do intervalo QT, levando a arritmias cardíacas. Os ISRS podem inibir o metabolismo da clozapina via CYP2D6 (Bezchlibnyk-Butler e Jeffries, 2002; Bachmann et al., 2006; Sweetman, 2009; Micromedex, 2016). Nossos pacientes usam citalopram, escitalopram, fluoxetina e sertralina. Ferslewet al (1998) relataram um caso de IM fatal causado pela intoxicação por clozapina devido à sua interação com a fluoxetina. A fluoxetina promove um aumento de 40-70% na concentração plasmática de clozapina através da inibição da atividade da CYP2D6. O mesmo efeito foi observado com o uso concomitante de paroxetina e clozapina (Baumann, 1996; Hiemke e Härtter, 2000; Spina e De Leon, 2014). Em um estudo realizado por Avenoso et al. (1998), foram encontradas alterações nos níveis séricos de citalopram, em doses de 40 mg / dia, em 15 pacientes estabilizados com clozapina ou risperidona por 6 meses. Não foram encontrados sinais de intoxicação (Brosen e Naranjo, 2001).

A clozapina foi coadministrada com clorpromazina em 8,33% de nossos pacientes. Como a clozapina pode inibir a atividade da CYP2D6, pode haver aumento nos níveis de clorpromazina e no prolongamento do intervalo QT, levando a arritmias cardíacas (Bachmann et al., 2006; Micromedex, 2016). Recomenda-se um maior cuidado no monitoramento do intervalo QT em pacientes com esquizofrenia que recebem antipsicóticos e polifarmácia (Elliott et al., 2017).

O carbonato de lítio foi utilizado por 6,67% dos nossos pacientes. Seu uso combinado com clozapina pode aumentar o risco de agranulocitose, bem como de efeitos extrapiramidais, especialmente tremores (Finley et al., 1995; Small et al., 2003; Bachmann et al., 2006; Sweetman 2009; Micromedex, 2016).

O tabaco é um potente indutor de CYP1A2, diminuindo os níveis de clozapina (Bachmann et al., 2006; Sweetman 2009; Micromedex, 2016). No presente estudo, 33,6% dos pacientes eram fumantes. Em vários pacientes os níveis de clozapina elevam-se quando estes param de fumar abruptamente (durante a hospitalização, por exemplo), aumentando assim sua toxicidade

(Hukkanen et al., 2010). Isto ocorre devido à rápida dissipação da indução enzimática de CYP1A2 (Kroon, 2007).

As IMs podem ter efeitos adversos significativos e são consideradas um problema de saúde pública devido ao risco para os pacientes e ao aumento dos custos do tratamento (Vilar et al., 2017). Apesar da grande quantidade de estudos sobre IMs e polifarmácia, existem poucos estudos envolvendo pacientes psiquiátricos. Os pacientes com esquizofrenia são mais suscetíveis a problemas cardiovasculares em comparação com a população em geral. Os problemas cardíacos, especialmente o prolongamento do intervalo QT, podem ser causados pelo uso de antipsicóticos combinados (Elliott et al., 2017).

A maior parte dos pacientes estudados era polimedicada, o que é consistente com os achados de estudos prévios envolvendo pacientes com esquizofrenia (Rohet et al., 2015; Thompson et al., 2016); optamos por discutir as interações mais prevalentes observadas nos 60 pacientes incluídos no estudo.

As principais limitações deste estudo são o pequeno tamanho da amostra e o delineamento. Como uma extensão deste trabalho, planejamos realizar um estudo longitudinal envolvendo todos os pacientes que recebem atendimento em nosso ambulatório.

Para o sucesso do tratamento na esquizofrenia, é essencial estar ciente das IMs potenciais. Este conhecimento também é importante para melhorar o aconselhamento aos pacientes sobre o uso correto de medicamentos. Além disso, conhecer a história atual e pregressa dos medicamentos utilizados pelo paciente fornece uma oportunidade para ajudar a reconhecer sinais de toxicidade, bem como de falta de eficácia.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HAKEIM HK, AL-RAMMAHI DA, AL-DUJAILI AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF α proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. 2015. *Journal of Affective Disorders*. 182:106-114.

ANDERSON G, MAES M. Bipolar Disorder: Role of Immune-Inflammatory Cytokines, Oxidative and Nitrosative Stress and Tryptophan Catabolites. 2015. *Current Psychiatry Reports*. 17: 8. DOI 10.1007/s11920-014-0541-1.

APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.

ARONSON JK. Classifying drug interactions. 2004. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;58(4):343-4.

ASEVEDO E, GADELHA A, NOTO C, MANSUR RB, ZUGMAN A, BELANGERO SI, BERBERIAN AA, SCARPATO BS, LECLERC E, TEIXEIRA AL, GAMA CS, BRESSAN RA, BRIETZKE E. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. 2013. *Journal of Psychiatric Research*. 47(10):1376-82.

ATMACA M, KILIC F, TEMIZKAN A, USTUNDAG B. What about platelet counts in clozapine users? 2013. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 8(2):74-7.

AVENOSO A, FACCIOLÀ G, SCORDO MG, GITTO C, FERRANTE GD, MADIA AG, SPINA E. No effect of citalopram on plasma levels of lozapine, riperidone and their active metabolites in patients with chronic schizophrenia. 1998. *Clinical Drug Investigation* 16(5):393-8.

BACHMANN KA, LEWIS JD, FULLER MA, BONFIGLIO, MF. Interações Medicamentosas. 2 ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2006. 890 p.

BASEL A. ADBEL-WAHAB, METWALLY E. ABDALLA, MOHAMED M. EL-KHAWANSKI. Does clozapine induce myocarditis, myocardial oxidative stress and DNA damage in rats. 2014. Egyptian Journal of Forensic Sciences. 4(3):75-82.

BAUMANN P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. 1996. Clinical Pharmacokinetics. 31(6):444-69.

BAUMEISTER D, CIUFOLINI S, MONDELLI V. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? 2016. Psychopharmacology (Berl). 233(9):1575-89.

BEATTIE EC, STELLWAGEN D, MORISHITA W, BRESNAHAN JC, HA BK, VON ZASTROW M, BEATTIE MS, MALENKA RC. Control of synaptic strength by glial TNF α . 2002. Science. 295:2282-5.

BEGEMANN MJ, SCHUTTE MJ, SLOT MI(1), DOORDUIN J, BAKKER PR, VAN HARENNE, SOMMER IE. Simvastatin augmentation for recent-onset psychotic disorder: A study protocol. 2015. BBA. Clinical. 4:52-8.

BERTHOLD HK, BERNEIS K, MANTZOROS CS, KRONE W, GOUNI-BERTHOLD I. Effects of simvastatin and ezetimibe on interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein. 2013. Scandinavian Cardiovascular Journal. Suppl. 47(1):20-7.

BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ, JEFFRIES J. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. 12 ed. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 2002.

BIBI Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. 2008. Nutrition & Metabolism (Lond). 18;5:27.

BITTER R, DEMLER TL, OPLER L. Safety evaluation of the concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective, cross-sectional chart review. 2008. *Journal of Psychiatric Practice*. 14(5):265-70.

BLANDO-COLIO LM, TUÑÓN J, MARTIN-VENTURA JL, EGIDO J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. 2003. *Kidney International*. 63(1):12-23.

BRAMBILLA P, BELLANI M, ISOLA M, BERGAMI A, MARINELLI V, DUSI N, RAMBALDELLI G, TANSELLA M, FINARDI AM, MARTINO G, PERLINI C, FURLAN R. Increased M1/decreased M2 signature and signs of Th1/Th2 shift in chronic patients with bipolar disorder, but not in those with schizophrenia. 2014. *Translational Psychiatry*. 4, e406.

BRÁSEN K, GRAM LF. Clinical significance of the sparteine/ debrisoquine oxidation polymorphism. 1989. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 36:537-547.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 364 de 09 de Abril de 2013. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para a Esquizofrenia, dentro do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. Brasília, Distrito Federal, 09/04/2013.

BROSEN K, NARANJO CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. 2001. *European Neuropsychopharmacology*. 11(4):275-83.

BURQUE RK, FRANCESCONI LP, VICTORINO AT, MASCARENHAS MA, CERESÉR KM. Interações medicamentosas verificadas em um grupo de pacientes com transtorno bipolar. 2015. *Rev Eletrônica de Farm*. 12(1):11-26.

CAZZULLO CL, SCARONE S, GRASSI B, VISMARA C, TRABATTONI D, CLERICI M. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or

without paranoid behaviour. 1998. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 22(6): 947-957.

CHOI KM, KIM JH, CHO GJ, BAIK SH, PARK HS, KIM SM. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. 2007. *European Journal of Endocrinology*.157(4):437-42.

CHOW V, YEOH T, NG A C C, PASQUALON T, SCOTT E, PLATER J, et al . Asymptomatic left ventricular dysfunction with long-term clozapine treatment for schizophrenia: a multicenter cross-sectional cohort study. 2014. *Open heart*. 1(1): e000030 eCollection.

COHEN D, MONDEN M. White blood cell monitoring during long-term clozapine treatment. 2013. *American Journal of Psychiatry*. 170(4):366-9.

COSTA JAS, ANDRADE KVF. Perfil dos usuários incluídos no protocolo de esquizofrenia em um programa de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. 2011. *Revista Baiana de Saúde Pública*. 35(2): 446-456.

CURRAN S, HARRIS L, MACDOANA A, POLLOCK C, RONEY G, SILKSTONE D. Antipsychotics in clinical practice: guidelines for safe and effective use. 2002. *Human Psychopharmacology, Wakefield*. 17(2): 75-82.

DITADI AC, COLET C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: uma revisão bibliográfica. 2010. *Revista Contexto e Saúde*. 10(18):29-36.

DOWLATI Y, HERRMANN N, SWARDFAGER W, LIU H, SHAM L, REIM EK, LANCTÔT KL. A meta-analysis of cytokines in major depression.2010.*Biological Psychiatry*. 1;67(5):446-57.

DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, WHITNEY E, SHAPIRO DR, BEEREPAL,LANGENDORFER A, STEIN EA, KRUYER W, GOTTO AM Jr.

Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. 1998. JAMA. 279:1615-1622.

DUNJIC-KOSTIC B, JASOVIC-GASIC M, IVKOVIC M, RADONJIC NV, PANTOVIC M, DAMJANOVIC A, POZNANOVIC ST, JOVANOVIC A, NIKOLIC T, PETRONIJEVIC ND. Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. 2013. Psychiatria Danubiana. 25(1):55-61.

EICHELBAUM M, SPANNBRUCKER N, STEINCKE B, DENGLER HJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. 1979. European Journal of Clinical Pharmacology. 16(3):183-187.

EJIM L, FARHA MA, FALCONER SB, WILDENHAIN J, COOMBES BK, TYERS M, BROWN ED, WRIGHT GD. Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. 2011. Nature Chemical Biology. 7(6):348-50.

ELLIOTT A, JOHAN MØRK T, HØJLUND M, CHRISTENSEN T, JEPPESEN R, MADSEN N, GRETHE VIUFF A, HJORTH P, COSEDIS NIELSEN J, MUNK-JØRGENSEN P. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. 2017. CNS Spectrums. 29:1-6.

ESKES C, HONEGGER P, JUILLERAT-JEANNERET L, MONNET-TSCHUDI F. Microglial reaction induced by noncytotoxic methylmercury treatment leads to neuroprotection via interactions with astrocytes and IL-6 release. 2002. Glia. 37(1):43-52.

ESSALI A, AL-HAJ HAASAN N, LI C, RATHBONE J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. 2009. Cochrane Database Syst Rev.

FARLEY JF, HANSEN RA, DOMINO ME, BORSE M, MAHENDRARATNAM N, RAY N, MACIEJEWSKI ML. Continuity of medication management in Medicaid patients with chronic comorbid conditions: An examination by mental health status. 2017. *General Hospital Psychiatry*. 45:25-31.

FERNANDEZ-EGEA E, SCORIELS L, THEEGALA S, GIRO M, OZANNE SE, BURLING K, JONES PB. Cannabis use is associated with increased CCL11 plasma levels in young healthy volunteers. 2013. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 46:25-8.

FERSLEW KE, HAGARDORN AN, HARLAN GC, MCCORMICK WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. 1998. *Journal of Forensic Sciences*. 43(5):1082-5.

FINLEY PR, WARNER MD, PEABODY CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. 1995. *Clinical Pharmacokinetics*. 29(3):172-91.

FIORENTINO DF, ZLOTNIK A, VIEIRA P, MOSMANN TR, HOWARD M, MOORE KW, O'GARRA A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. 1991. *Journal of Immunology*. 146(10):3444-51.

FRICK A, KOPITZ J, BERGEMANN N. Omeprazole reduces clozapine plasma concentrations. A case report. 2003. *Pharmacopsychiatry*. 36(3):121-3.

GAMA CS, SOUZA CM, LOBATO MI, ABREU PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. 2004. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande Sul*. 26(1): 21-8.

GANGULI R, YAN, Z, SHURIN G, CHENGAPPA KN, BRAR JS, GUBBI AV, RABIN BS. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. 1994. *Psychiatry Research*. 51(1):1-10.

GARCIA-MISS MDEL R, PEREZ-MUTUL J, LOPEZ-CANUL B, SOLIS-RODRIGUEZ F, PUGA MACHADO L, OXTE-CABRERA A, GURUBEL-MALDONADO J, ARANKOWSKY-SANDOVAL G. Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor alfa levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia. 2010. Journal of Psychiatric Research. 44:441-46.

GATELY MK, RENZETTI LM, MAGRAM J, STERN AS, ADORINI L, GUBLER U, PRESKY DH. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. 1998. Annual Review of Immunology.16:495-521.

GAZAL M, JANSEN K, SOUZA LD, OSES JP, MAGALHÃES PV, PINHEIRO R, GHISLENI G, QUEVEDO L, KASTER MP, KAPCZINSKI F, da SILVA RA. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder. 2015. Revista Brasileira de Psiquiatria. 37(4):296-302.

GHANIM H, KORZENIEWSKI K, SIA CL, ABUAYSHEH S, LOHANO T, CHAUDHURI A, DANDONA P. Suppressive effect of insulin infusion on chemokines and chemokine receptors. 2010. Diabetes Care. 33(5):1103-8.

GONZALEZ FK, MEYER UA. Molecular genetics of the debrisoquine/sparteine metabolism. 1991. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 50:233-238.

HEMMER B, CEPOK S, ZHOU D, SOMMER N. Multiple sclerosis- a coordinated immune attack across the blood brain barrier. 2004. Current Neurovascular Research. 1(2): 141-50.

HENNEKENS CH, HENNEKENS AR, HOLLAR D, CASEY DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. 2005. American Heart Journal. 150:115-21.

HIEMKE C, HÄRTTER S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. 2000. *Pharmacology and Therapeutics*. 85(1):11-28.

HOHL CM, ZED PJ, BRUBACHER JR, ABU-LABAN RB, LOEWEN PS, PURSSELL RA. Do emergency physicians attribute drug-related emergency department visits to medication-related problems? 2010. *Annals of Emergency Medicine*. 55(6):493-502

HOU CL, MA XR, ZANG Y, JIA FJ, LIN YQ, CHIU HF, UNGVARI GS, NG CH, ZHONG BL, CAO XL, LI Y, CAI MY, XIANG YT. Antipsychotic polypharmacy and quality of life in patients with schizophrenia treated in primary care in China. 2016. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 54(1):36-42.

HUANG J, ZHONG H, SHEN N, FAGGIONI F, FUNG M, YAO Y. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. 2014. *Pharmacology & Therapeutics*. 141(2):125-39.

HUDZIK B, SZKODZINSKI J, DANIKIEWICZ A, WILCZEK K, ROMANOWSKI W, LEKSTON A, POLONSKI L, ZUBELEWICZ-SZKODZINSKA B. Effect of omeprazole on the concentration of interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 in patients receiving dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. 2010. *European Cytokine Network*. 21(4):257-63.

HUKKANEN J, JACOB III P, PENG M, DEMPSEY D, BENOWITZ NL. Effects of nicotine on cytochrome P450 2A6 and 2E1 activities. 2010. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 69(2):152-9.

IOSIF RE, EKDAHL CT, AHLENIUS H, PRONK CJ, BONDE S, KOKAIA Z, JACOBSEN SE, LINDVALL O. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. 2006. *Journal of Neuroscience*. 26(38):9703-12.

IQBAL MM, RAHMAN A, HUSAIN Z, MAHMUD SZ, RYAN WG, FELDMAN JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. 2003. *Annals of Clinical Psychiatry*. 15(1):33-48.

KAMINSKA T, WYSOCKA A, MARMUROWSKA-MICHALOWSKA H, DUBAS-SLEMP H, KANDEFERSZERSZEN M. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. 2001. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. (Warsz) 49(6):439-445.

KAPLAN HI. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 7a. ed. Porto Alegre: Artmed; 1997.

KAROW A, CZEKALLA J, DITTMANN RW, SCHACHT A, WAGNER T, LAMBERT M, *et al*. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. 2007. *Journal of Clinical Psychiatry* 68(1): 75-80.

KATO H, UEKI S, KAMADA R, KIHARA J, YAMAUCHI Y, SUZUKI T, TAKEDA M, ITOGA M, CHIHARA M, ITO W, KAYABA H, CHIHARA J. Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis. 2011. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2011. 155(4):335-44.

KENNEDY WK, JANN MW, KUTSCHER EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. 2013. *CNS Drugs*. 27(12):1021-48.

KERWIN R. When should clozapine be initiated in schizophrenia?: Some arguments for and against earlier use of clozapine. 2007. *CNS Drugs*. 21(4):267-78.

KILIAN JG, KERR K, LAWRENCE C, *et al*. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. 1999. *Lancet* 354:1841–45.

KIM YK, SUH IB, KIM H, HAN CS, LIM CS, CHOI SH, LICINIO J. The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs.2002. *Molecular Psychiatry*. 7(10):1107-14.

KISHIMOTO T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. 2006. *Arthritis Research and Therapy*. 8(Suppl. 2): S2.

KLEMETTILÄ JP, KAMPMAN O, SEPPÄLÄ N, VIKKI M, HÄMÄLÄINEN M, MOILANEN E, LEINONEN E. Cytokine and adipokine alterations in patients with schizophrenia treated with clozapine. 2014. *Psychiatry Research*. 218(3):277-83.

KOH HYUN-JUNG, JOO J, CHO MI-LA, HER YANG-MI, HWANG JI-EUN, LEE J. Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Patients With Cirrhotic Hepatitis During Live-Donor Liver Transplant. 2013. *Experimental and Clinical Transplantation*. 11(1):39-43.

KRADY JK, LIN HW, LIBERTO CM, BASU A, KREMLEV SG, LEVISON SW. Ciliary neurotrophic factor and interleukin-6 differentially activate microglia. 2008. *Journal of Neuroscience Research*. 86(7):1538-47.

KROON LA. Drug interactions with smoking.2007.*American Journal of Health-System Pharmacy*. 64(18):1917-21.

KUBISTOVA A, HORACEK J, NOVAK T. Increased interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in first episode schizophrenia patients versus healthy controls.2012. *Psychiatria Danubiana*. 24(Suppl. 1):S153-S156.

KUNZ M, CERESÉR KM, GOI PD, FRIES GR, TEIXEIRA AL, FERNANDES BS, BELMONTE-DE-ABREU PS, KAUER-SANT'ANA M, KAPCZINSKI F, GAMA CS. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. 2011. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 33(3): 268-74.

LAND R, SISKIND D, MCARDLE P, KISELY S, WINCKEL K, HOLLINGWORTH SA. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. 2017. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 135(4):296-309.

LAYLAND J, LIEW D, PRIOR LD. Clozapine-induced cardiotoxicity: a clinical update. 2009. *MJA* 190: 190-92.

LAZAROU J, POMERANZ BH, COREY PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients-a meta-analysis of prospective studies. 1998. *JAMA*. 279:1200-5.

LEDEBOER A., BREVE JJ, WIERINCKX A, VAN der JAGT S, BRISTOW AF, LEYSEN JE, TILDERS FJ, VAN DAM AM. Expression and regulation of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in rat astroglial and microglial cells. 2002. *European Journal of Neurosciences*. 16(7):1175-85.

LI W, ZENG S, YU LS, ZHOU Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. 2013. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 9:259-71.

LIU C, CUI G, ZHU M, KANG X, GUO H. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014. 7(12): 8342-55.

LÖFFLER S, LÖFFLER-ENSGRABER M, FEHSEL K, KLIMKE A. Clozapine therapy raises serum concentrations of high sensitive C-reactive protein in schizophrenic patients. 2010. *International Clinical Psychopharmacology*. 25(2):101-6.

LOTZ M. Interleukin-6: a comprehensive review. 1995. *Cancer Treatment and Research*. 80: 209-33.

MAES M, BOCCHIO CHIAVETTO L, BIGNOTTI S, BATTISA TURA GJ, PIOLI R, BOIN F, KENIS G, BOSMANS E, DE JONGH R, ALTAMURA, CA. Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. 2002. Schizophrenia Research. 54(3):281-291.

MANSUR RB, ZUGMAN A, ASEVEDO EM, DA CUNHA GR, BRESSAN RA, BRIETZKE E. Cytokines in schizophrenia: possible role of anti-inflammatory medications in clinical and preclinical stages. 2012. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 66(4):247-60.

MARCHETTI L, KLEIN M, SCHLETT K, PFIZENMAIER K, EISEL UL. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation. Essential role of a TNF receptor 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappa B pathway. 2004. The Journal of Biological Chemistry. 279(31):32869-81.

MARI JJ, LEITAO RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. 2000. Revista Brasileira de Psiquiatria. 22(suppl1): 15-17.

MARKOVIC J, POPIN TM, MITROVIC D, KOVACEVIC SI, SEKULI S, MILOSAVJEVIC AS. Clozapine-induced pericarditis. 2011. Afr J Psychiatry. 14: 236-38.

MCCANCE-KATZ EF, SULLIVAN LE, NALLANI S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. 2010. Am J Addict. 19(1):4-16.

MEYER UA, SKODA RC, ZANGER UM. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism: molecular mechanisms. 1990. Pharmacology and Therapeutics. 46:297-308.

MICROMEDEX® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. 2016.

MILLER BJ, BUCKLEY P, SEABOLT W, MELLOR A., KIRKPATRICK B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. 2011. *Biological Psychiatry*. 70(7): 663-71.

MOORE KW, de WAAL MALEFYT R., COFFMAN RL, O'GARRA A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. 2001. *Annual Review of Immunology*. 19,:683-65.

MUNKHOLM K, WEIKOP P, KESSING LV, VINBERG M. Elevated levels of IL-6 and IL-18 in manic and hypomanic states in rapid cycling bipolar disorder patients. 2015. *Brain Behavior and Immunity*. 43, 205-213.

MUSCATELLO MR, SPINA E, BANDELOW B, BALDWIN DS. Clinically relevant drug interactions in anxiety disorders. 2012. *Human Psychopharmacology*. 27(3):239-53.

NA KS, JUNG HY, KIM YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. 2014. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 48:277-86.

NAKAMURA K, GOTO F, RAY WA. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mepheytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian population. 1985. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 38(4):402-408.

NEBERT DW, NELSON DR, COON MJ. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. 1991. *DNA and Cell Biology*. 10(1):1-14.

O'BRIEN SM, SCULLY P, DINAN TG. Increased tumor necrosis factor-alpha concentrations with interleukin-4 concentrations in exacerbations of schizophrenia. 2008. *Psychiatry Research*. 160(3):256-262.

PATEL PS, RANA DA, SUTHAR JV, MALHOTRA SD, PATEL VJ. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. 2014. *Journal of Basical and Clinical Pharmacy*. 5(2):44-8.

PAUL-SAMOJEDNY M, OWCZAREK A, KOWALCZYK M, SUCHANEK R, PALACZ M, KUCIA K, FILA-DANIŁOW A, BORKOWSKA P, KOWALSKI J. Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF-alpha (TNF α) gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population. 2013. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 25(1):72-82.

PEDERSEN TR, KJEKSHUS J, BERG K, HAGHFELT T, FAERGEMAN O, FAERGEMAN G, PYÖRÄLÄ K, MIETTINEN T, WILHELMSSEN L, OLSSON AG, WEDEL H. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. 2004. *Atherosclerosis*. Suppl 5(3):81-7.

PEDRINI M, MASSUDA R, FRIES GR, DE BITTENCOURT PASQUALI MA, SCHNORR CE, MOREIRA JC, TEIXEIRA AL, LOBATO MI, WALZ JC, BELMONTE-DE-ABREU PS, KAUER-SANT'ANNA M, KAPCZINSKI F, GAMA CS. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. 2012. *Journal of Psychiatric Research*. 2012. 46(6):819-24.

PEDRINI M, MASSUDA R, DE LUCENA D, MACEDO D, PAZ AV, LOBATO MI, BELMONTE-DE ABREU, PS, CERESÉR KM, ROCHA NP, CURRA MD, PANIZZUTTI BS, TEIXEIRA AL, GAMA CS. Differences in eotaxin serum levels

patients with recent onset and in chronic stable schizophrenia: a clue for understanding accelerating aging profile. 2014. *Schizophrenia Research*.152(2–3):528-529.

PERITI P, MAZZEI T, MINI E, NOVELLI A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides.1992. *Clinical Pharmacokinetics*. 23:106-131.

POTVIN S, STIP E, SEPEHRY AA, GENDRON A, BAH R, KOUASSI E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. 2008. *Biological Psychiatry*. 63(8):801-8.

PUCHNER A, BLÜML S.IL-6 blockade in chronic inflammatory diseases.2015.*Wiener Medizinische Wochenschrift*.165(1-2):14-22.

REZAIIE-MAJD A, MACA T, BUCEK RA, VALENT P, MÜLLER MR, HUSSLEIN P, KASHANIPOUR A, MINAR E, BAGHESTANIAN M. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. 2002. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 22(7):1194-9.

ROH D, CHANG JG, YOON S, KIM CH. Antipsychotic Prescribing Patterns in First-episode Schizophrenia: A Five-year Comparison. 2015. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 13(3):275-82.

ROSA MA, ELKIS H. Adesão em esquizofrenia. 2007. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 34(supl 2):189-192.

ROTHERMUNDT M, AROLT V, WEITZSCH C, ECKHOFF D, KIRCHNER H. Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis. 1996. *Biological Psychiatry*. 40(12):1294-1297.

SAKODA K, YAMAMOTO M, NEGISHI Y, LIAO JK, NODE K, IZUMI Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. 2006. Journal of Dental Research. 85(6):520-23.

SANTOS HC, RIBEIRO RR, FERRARINI M, FERNANDES JPS. Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. 2009. Rev Cienc Farm Básica e Apl. 30(3):285-9.

SCHAPER F, ROSE-JOHN S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. 2015. Cytokine and Growth Factor Reviews. 26(5):475-87.

SCHULTHEISS HP, KÜHL U, COOPER LT. The management of myocarditis. 2011. Frontiers in cardiovascular medicine. European Heart Journal. 32(21):2616-25.

SIERRA S, RAMOS MC, MOLINA P, ESTEO C, VÁZQUEZ JA, BURGOS JS. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. 2011. Journal of Alzheimer's Disease. 23(2):307-18.

SINCLAIR LI, DAVIES SJ, PARTON G, POTOKAR JP. Drug-drug interactions in general hospital and psychiatric hospital in-patients prescribed psychotropic medications. 2010. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 14(3):212-19.

SMALL JG, KLAPPER MH, MALLOY FW, STEADMAN TM. Tolerability and efficacy of clozapine combined with lithium in schizophrenia and schizoaffective disorder. 2003. Journal of Clinical Psychopharmacology. 23(3):223-8.

SMITH JC, CURRY SC. Prolonged toxicity after amitriptyline overdose in a patient deficient in CYP2D6 activity. 2011. Journal of Medical Toxicology. 7(3):220-3.

SOFTIC R, SUTOVIC A, AVDIBEGOVIĆ E, OSMANOVIĆ E, BEĆIROVIĆ E, HAJDUKOV MM. Metabolic syndrome in schizophrenia - who is more to blame: FGA polypharmacy or clozapine monotherapy? 2015. *Psychiatria Danubina*.27(4):378-84.

SPINA E, DE LEON J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. 2014. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 10(5):721-46.

STELLWAGEN D, MALENKA RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha. 2006. *Nature*. 440:1054-59.

STERN AS, MAGRAM J, PRESKY DH. Interleukin-12: an integral cytokine immune response. 1996. *Life Sciences*.58: 639-54.

STOLP HB, DZIEGIELEWSKA KM, EK CJ, POTTER AM, SAUNDERS NR. Long-term changes in blood-brain barrier permeability and white matter following prolonged systemic inflammation in early development in the rat. 2005a. *The European Journal of Neuroscience*. 22(11): 2805-16.

STOLP HB, DZIEGIELEWSKA KM, EK CJ, HABGOOD MD, LANE MA, POTTER AM, SAUNDERS NR. Breakdown of the blood-brain barrier to proteins in white matter of the developing brain following systemic inflammation.2005b. *Cell and Tissue Research*. 320: 369-78.

STRLE K, ZHOU JH, SHEN WH, BROUSSARD SR, JOHNSON RW, FREUND GG, DANTZER R, KELLEY KW. Interleukin-10 in the brain.2001. *Critical Reviews in Immunology*. 21(5):427-49.

STUART MJ, SINGHAL G, BAUNE BT. Systematic Review of the Neurobiological Relevance of Chemokines to Psychiatric Disorders. 2015. *Frontiers in Cellular Neuroscience*.9:357.

SWARDFAGER W, LANCTÔT K, ROTHENBURG L, WONG A, CAPPELL J, HERRMANN N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. 2010. *Biological Psychiatry*. 68(10):930-41.

SWEETMAN S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. 36. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

TAJIK-ESMAEELI S, MOAZEN-ZADEH E, ABBASI N, SHARIAT SV, REZAEI F, SALEHI B, AKHONDZADEH S. Simvastatin adjunct therapy for negative symptoms of schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. 2017. *International Clinical Psychopharmacology*. 32(2):87-94.

TAMMINGA C, THAKER G, MEDOFF D. Aspectos neuropsicológicos da esquizofrenia. In: YARDOFSKI SC, HALES RE. *Neuropsiquiatria e Neurociência na Prática Clínica*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

TEIXEIRA AL, REIS HJ, NICOLATO R, BRITO-MELO G, CORREA H, TEIXEIRA MM, ROMANO-SILVA MA. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. 2008. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 32(3):710-4.

THIERFELDER WE, Van DEURSEN JM, YAMAMOTO K, TRIPP RA, SARAWAR SR, CARSON RT, SANGSTER MY, VIGNALI DA, DOHERTY PC, GROSVELD GC, IHLE JN. Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells. 1996. *Nature*. 382(6587):171-4.

THOMPSON JV, CLARK JM, LEGGE SE, KADRA G, DOWNS J, WALTERS JT, HAMSHERE ML, HAYES RD, TAYLOR D, MACCABE JH. Antipsychotic polypharmacy and augmentation strategies prior to clozapine initiation: a historical cohort study of 310 adults with treatment-resistant schizophrenic disorders. 2016. *Journal of Psychopharmacology*. 30(5):436-43.

TIIHONEN J, LÖNNQVIST J, WAHLBECK K, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). 2009. *Lancet*. 374(9690):620–27.

TRINCHIERI G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. 1995. *Annual Review of Immunology*. 13:251-76.

TUKEL R, ARSLAN BA, ERTEKIN BA, ERTEKIN E, OFLAZ S, ERGEN A, KURUCA SE, ISBIR T. Decreased IFN- γ and IL-12 levels in panic disorder. 2012. *Journal of Psychosomatic Research*. 73(1):63-7.

UPTHEGROVE R, MANZANARES-TESON N, BARNES NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. 2014. *Schizophrenia Research*. 155(1-3):101-8.

VILAR S, FRIEDMAN C, HRIPCSAK G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. 2017. *Briefings in Bioinformatics*. Feb 17. In press.

VILLEDA SA, LUO J, MOSHER KI, ZOU B, BRITSCHGI M, BIERI G, STAN TM, FAINBERG N, DING Z, EGGEL A, LUCIN KM, CZIRR E, PARK JS, COUILLARD-DESPRÉS S, AIGNER L, LI G, PESKIND ER, KAYE JA, QUINN JF, GALASKO DR, XIE XS, RANDO TA, WYSS-CORAY T. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. 2011. *Nature*. 477(7362):90-4.

WATANABE Y, SOMEYA T, NAWA H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models. 2010. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 64:217-30.

WATKINS CC, ANDREWS SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. 2016. Schizophrenia Research. 176(1):14-22.

WENG TC, YANG YH, LIN SJ, TAI SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. 2010. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 35(2):139-51.

WICIŃSKI M, WĘCLEWICZ MM, MIĘTKIEWICZ M, MALINOWSKI B, GRZEŚK E, KLONOWSKA J. Potential Mechanisms of Hematological Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Clozapine in Combination With Proton Pump Inhibitors. 2017. Journal of Psychiatric Practice. 23(2):114-120.

WOICIECHOWSKY C, SCHÖNING B, LANKSCH WR, VOLK HD, DÖCKE WD. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. 1999. Journal of Molecular Medicine. 77(11):769-80.

WOODCOCK T, MORGANTI-KOSSMANN MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. 2013. Frontiers in Neurology. 4:18. eCollection 2013.

WRIGHTON SA, STEVENS JC, BECKER GW. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450:2C19: correlation between 2C19 and S-mepheptoin hydroxylation. 1993. Archives of Biochemistry and Biophysics. 306:240-245.

XIU MH, YANG GG, TAN YL, CHEN DC, TAN SP, RENWANG Z, DEYANG F, OKUSAGA O, SOARES JC, ZHANG XY. Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: relationship to psychopathology. 2014. Schizophrenia Research 156(1): 9-14.

YANG L, LINDHOLM K, KONISHI Y, LI R, SHEN Y. Target depletion of distinct tumor necrosis factor receptor subtypes reveals hippocampal neuron death and

survival through different signal transduction pathways. 2002. *The Journal of Neuroscience*. 22(8):3025-32.

ZHANG X, MARKOVIC-PLESE S. Statins' immunomodulatory potential against Th 17 cell-mediated autoimmune response. 2008. *Immunologic Research*. 41(3):165-74.

ZORTEA K, BOCK PM, MORENO DB, ABREU PSB. Avaliação antropométrica e bioquímica em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina. 2009. *Revista de Nutrição*. 22(5): 697-705.

ZUNDLER S, NEURATH MF. Interleukin-12: Functional activities and implications for disease. 2015. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 26:559-68.

ANEXO I

TCLE para pacientes

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Versão para pacientes com esquizofrenia

Nº do projeto GPPG 15-0558

Título do Projeto: Clozapina no tratamento de pacientes com esquizofrenia acompanhados em um serviço especializado do Sistema Único de Saúde e dosagem sérica de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Proteína Induzida-10 (IL-10): um estudo prospectivo com avaliação clínico-laboratorial.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o efeito da clozapina no organismo e também no perfil inflamatório (alteração de substâncias no sangue) de pacientes com esquizofrenia. Esta pesquisa está sendo realizada por pesquisadores ligados ao PRODESQ (ambulatório de esquizofrenia, ligado ao Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)).

Se você aceitar participar da pesquisa, autorizará o acesso, no prontuário, aos seus dados obtidos através do seu atendimento assistencial (consulta no ambulatório) e você, juntamente com um familiar ou acompanhante, se achar melhor, irá conversar com um de nossos pesquisadores, respondendo a algumas perguntas, sendo também medidos seu peso e altura, e será feita também uma coleta de sangue. Você levará em torno de uma hora para responder a estes questionários, em horário previamente agendado. Após seis meses, marcaremos uma nova avaliação, onde será feita esta mesma avaliação.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: desconforto ao responder os questionários propostos, pois constam perguntas sobre a sua vida pessoal e o risco da punção venosa (coleta de sangue), que é um procedimento corriqueiro e de baixíssimo risco. Os riscos da punção venosa são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Serão retirados 10 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável, por profissionais da área da saúde com experiência.

Sua participação na pesquisa não trará benefícios diretos, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, pois as entrevistas serão realizadas nos dias em que você tiver consulta agendada no PRODESQ; porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação [como despesas com alimentação], cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra algum dano resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Keila Maria Mendes Ceresér pelo telefone 51-997457, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO II

TCLE para não-expostos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Versão para não-expostos (pessoas sem esquizofrenia)

Nº do projeto GPPG 15-0558

Título do Projeto: Clozapina no tratamento de pacientes com esquizofrenia acompanhados em um serviço especializado do Sistema Único de Saúde e dosagem sérica de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Proteína Induzida-10 (IL-10): um estudo prospectivo com avaliação clínico-laboratorial.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o efeito da clozapina no organismo e também no perfil inflamatório (alteração de substâncias no sangue) de pacientes com esquizofrenia e para isso precisamos comparar estes pacientes com pessoas sem esquizofrenia. Esta pesquisa está sendo realizada por pesquisadores ligados ao PRODESQ (ambulatório de esquizofrenia, ligado ao Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)).

Se você aceitar participar, irá conversar com um de nossos pesquisadores, respondendo a algumas perguntas, sendo também medidos seu peso e altura, e será feita também uma coleta de sangue. Você levará em torno de uma hora para responder a estes questionários, em horário previamente agendado.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são: desconforto ao responder os questionários propostos, pois constam perguntas sobre a sua vida pessoal e o risco da punção venosa (coleta de sangue), que é um procedimento corriqueiro e de baixíssimo risco. Os riscos da punção venosa são um mal-estar passageiro ou mancha roxa no local da coleta de sangue. Serão retirados 10 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável, por profissionais da área da saúde com experiência.

Sua participação na pesquisa não trará benefícios diretos, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação [como despesas com alimentação e transporte], cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra algum dano resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Keila Maria Mendes Ceresér pelo telefone 51-997457, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO III

Protocolo para pacientes

Código do sujeito: _____

Data: ___/___/___ Prontuário HCPA: _____

Check list:

Exames solicitados:

- creatinina
- colesterol total, LDL e HDL
- prolactina
- TSH
- tiroxina total
- TGO e TGP
- glicemia
- hemograma
- Coleta para avaliação ELISA**

Dados Sociais

Nome completo: _____

Idade: _____ Sexo: () F () M

Fone: _____ / _____ / _____

Situação Conjugal: 1- solteiro 2- casado ou companheiro fixo

3- separado ou divorciado 4- viúvo

Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada):

3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa 5- em auxílio-doença

6- aposentado por invalidez 7- aposentado por tempo serviço

Etnia: 1- branco 2- preto 3- pardo 4- outro

História clínica

Idade do primeiro episódio: _____

Idade em que recebeu diagnóstico/tratamento específico: _____

Hospitalizações Psiquiátricas: 1- sim 2- não Se sim, quantas: _____

Idade da primeira internação: _____

Hospitalização no primeiro episódio: () sim () não

Tentativa de suicídio: () Sim () Não Quantas: _____

História familiar 1º grau: () Sim () Não

Caso sim, qual familiar e qual transtorno:

() pai _____

() mãe _____

() irmãos _____

() filhos _____

Tabagismo Passado: () 1- sim () 2- não Se sim, tempo de uso: _____ anos

Tabagismo Atual: () 1 – sim () 2 - não Se sim, maior nº cigarros/dia: _____

Café: () 1 – sim () 2 - não Se sim, xícaras/dia: _____

Atividade física: () 1 – sim () 2 - não Se sim, qual e frequência/semana:

Uso prévio de substâncias químicas, álcool, drogas: () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Uso atual de substâncias químicas, álcool, drogas: () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Frequência: _____

Algum problema de saúde? () Sim () Não

Se sim, qual? () hipertensão arterial sistêmica () Dislipidemia

() diabetes

Outro(s):

Medicações atualmente utilizadas (TODAS):

Medicação genérico)	(nome	Dose/dia(unidade)	Finalidade	Tempo de uso
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				

Peso atual (medido): _____ KgAltura(medida): _____ m

Circ.cintura: _____

PA (medida): _____ mmHg IMC: _____ [Peso ÷ (altura)²]

Já teve algum problema relacionado a medicamento? () Sim () Não

Se sim, com qual medicamento e qual problema?

Nome do médico queatende no PRODESQ: _____

ANEXO IV

Protocolo para não-expostos

Código do sujeito: _____

Coleta para avaliação ELISA

Dados Sociais

Data: ___/___/___

Nome completo: _____

Idade: _____ Sexo: () F () M

Fone: _____ / _____ / _____

Situação Conjugal: 1- solteiro 2- casado ou companheiro fixo

3- separado ou divorciado 4- viúvo

Ocupação: 1- estudante 2- com ocupação (remunerada):

3- sem ocupação (não aposentado) 4- dona de casa 5- em auxílio-doença

6- aposentado por invalidez 7- aposentado por tempo serviço

Etnia: 1- branco 2- preto 3- pardo 4- outro

História clínica

História familiar (com diagnóstico médico ou internação psiquiátrica) de doença neurológica (demência ou perda de memória) ou transtorno psiquiátrico em

parentes de 1º grau: () 1 - Sim () 2 - Não

Caso sim, qual doença?

Você tem ou teve alguma doença neurológica (epilepsia, demência, perda de memória ou batida forte na cabeça com desmaio e internação) ou transtorno psiquiátrico com diagnóstico médico?

() 1 - Sim () 2 - Não

Você já usou ou usa alguma medicação psiquiátrica? () 1 - Sim () 2 - Não

Caso sim, este uso é: () 1 - atual () 2 - Passado () 2a – Há mais de trinta dias

Este(s) medicamento(s) foram utilizado(s):

() 1 - com prescrição médica () 2 - automedicação

Qual o motivo?

Qual ou quais medicações?

Tabagismo Passado: () 1- sim () 2- não Se sim, tempo de uso: _____anos

Tabagismo Atual: () 1 – sim () 2 - não Se sim, maior n° cigarros/dia: _____

Café: () 1 – sim () 2 - não Se sim, xícaras/dia: _____

Atividade física: () 1 – sim () 2 - não Se sim, qual e frequência/semana:

Uso prévio de substâncias químicas, álcool, drogas: () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Uso atual de substâncias químicas, álcool, drogas: () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Frequência: _____

Algum problema de saúde? () Sim () Não

Se sim, qual? () hipertensão arterial sistêmica () Dislipidemia

() diabetes

Outro(s):

Medicações utilizadas (TODAS):

Medicação genérico)	(nome	Dose/dia(unidade)	Finalidade	Tempo de uso
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				

Peso atual (medido): _____ Kg Altura(medida): _____ m Circ.cintura: _____

PA (medida): _____ mmHg IMC: _____ [Peso ÷ (altura)²]

Já teve algum problema relacionado a medicamento? () Sim () Não

Se sim, com qual medicamento e qual problema?

ANEXO V

Carta de aprovação do projeto



**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 150558

Data da Versão do Projeto: 05/02/2016

Pesquisadores:

KEILA MARIA MENDES CERESER
PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU
LETÍCIA TERRES RODRIGUES
VICTOR HUGO SCHALY CORDOVA
ANDRE TAVARES VICTORINO
MARIA INES RODRIGUES LOBATO
LENISE PEIXOTO PETTER FRANCESCONI

Título: Clozapina no tratamento de pacientes com esquizofrenia acompanhados em um serviço especializado do Sistema Único de Saúde e dosagem sérica de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10) e Fator de necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e Proteína Induzida-10 (IP-10): um estudo prospectivo com avaliação clínico-laboratorial

Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 01 de março de 2016.

Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA