

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2015/2016

Pedro Heitor de Sousa Pinto

Esquizofrenia:
o sistema imune e a inflamação

março, 2016

FMUP

Pedro Heitor de Sousa Pinto

Esquizofrenia:
o sistema imune e a inflamação

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Psiquiatria e Saúde Mental

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr^a. Cassilda Costa

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Arquivos de Medicina

março, 2016

FMUP

Eu, PEDRO HEITOR DE SOUSA PINTO, abaixo assinado, nº mecanográfico 201 001 196, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 3 / 2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Heitor Sousa Pinto

NOME

PEDRO HEITOR DE SOUSA PINTO

NÚMERO DE ESTUDANTE

201001196

DATA DE CONCLUSÃO

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

PSIQUIATRIA E SAÚDE MENTAL

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

ESQUIZOFRENIA: O SISTEMA IMUNE E A INFLAMAÇÃO

ORIENTADOR

DR^ª CASSILDA COSTA

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Heitor Sousa Pinto

**Aos meus pais,
que me deram um futuro.**

Esquizofrenia: o sistema imune e a inflamação

Autores:

Pedro Heitor de Sousa Pinto

Aluno do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Endereço para correspondência:

Rua 19, N°1375, 5ºDt., 4500-252, Espinho

Contacto telefónico: 932855535

E-mail: mimed10008@med.up.pt

Contagem de palavras:

Texto total: 4996

Resumo em português: 250

Resumo em inglês: 249

Porto, 2016

Resumo

Apesar de reconhecido o papel da disfunção dopaminérgica na esquizofrenia, com hiperfunção no sistema límbico e hipofunção no cortex frontal, a etiologia destas alterações não está ainda totalmente esclarecida. Algumas hipóteses têm sido colocadas, nomeadamente a intervenção do sistema imune nos processos etiológicos desta doença, bem como a presença de um estado pró-inflamatório central e periférico nos doentes com esquizofrenia.

Parece existir na esquizofrenia uma dominância da resposta inflamatória do tipo 2 sobre a do tipo 1, sendo que as citocinas do tipo 2 estimulam o metabolismo triptofano/quinurenina a produzir ácido quinurénico. Este composto é antagonista dos receptores glutamatérgicos NMDA e o seu excesso parece estar associado ao aparecimento de sintomas psiquiátricos, na sequência da disfunção dopaminérgica resultante.

A apoiar esta hipótese estão as evidências de que a ocorrência de infeções no período pré-natal está associada a distúrbios psiquiátricos no futuro, na medida em que deixa os microgliócitos num estado ativo latente e mais facilmente estimulável no futuro, sendo que estas células são a mais importante fonte de mediadores inflamatórios a nível central, a par com os astrócitos.

Os fármacos antipsicóticos, base do tratamento da esquizofrenia, têm demonstrado ter um efeito imunomodulador sobre o desequilíbrio Th1/Th2, verificando-se uma diminuição dos níveis de mediadores pró-inflamatórios e do ácido quinurénico após a sua toma. Foi estudado o efeito da co-administração de fármacos inibidores da COX-2 com os antipsicóticos e verificou-se um efeito benéfico nos sintomas negativos e cognitivos.

Palavras-chave: esquizofrenia; sistema imune; inflamação; citocinas; microgliócitos; astrócitos; ácido quinurénico; inibidores da COX-2

Abstract

Although it is known that in schizophrenia there is a dysfunction of the dopaminergic system, with hyperfunction in the limbic system and hypofunction in the frontal cortex, the etiology of this disturbances is not yet clear. Some theories have been formulated, such as the role of the immune system in the causing processes of this disease, as well as the presence of a central and peripheral inflammatory state in schizophrenic patients.

In schizophrenia it appears to exist a domination of the type-2 immune response over the first type, and the type-2 cytokines stimulate the tryptophan/kynurenin metabolism to produce kynurenic acid. This acid antagonizes the glutamatergic NMDA receptors and its accumulation seems to be associated with psychiatric symptoms due to the consequent dopaminergic dysfunction.

Contributing to this hypothesis are the evidence that certain infections in the prenatal period seem to be a risk factor for psychiatric disturbances years later, as they leave the microglial cells in a latent active state that is easily inducible in the future, and these cells are the main central source of inflammatory mediators along with astrocytes.

Antipsychotic drugs appear to have an immunomodulatory effect in the polarized Th1/Th2 balance seen in schizophrenia, as it was demonstrated that a long regime was followed by a decrease in inflammatory mediators and kynurenic acid. Studies regarding the effect of the concomitant take of COX-2 inhibitors revealed a beneficial effect in negative and cognitive symptoms.

Keywords: schizophrenia; immune system; inflammation; cytokines; microglial cells; astrocytes; kynurenic acid; COX-2 inhibitors

Introdução

Apesar do reconhecimento consensual de que na esquizofrenia existe uma disfunção dopaminérgica, nomeadamente hiperfunção no sistema límbico e hipofunção no cortex frontal [1], a etiologia destas alterações permanece por esclarecer. Acredita-se que existe uma relação entre factores genéticos e factores ambientais [2] e que o sistema imune terá um papel importante nos processos etiológicos desta doença [3,4], hipótese que tem sido debatida e estudada ao longo dos anos [5,6,7].

Desde o início do século XX que o papel do sistema imune nas doenças mentais tem sido estudado, mas foi nos anos noventa que surgiu a 'teoria do macrófago-célula T da depressão e esquizofrenia'. Esta defende que os macrófagos ativados e os seus equivalentes centrais, os microglíocitos, bem como os linfócitos-T, produzem mediadores inflamatórios, entre eles as citocinas, os quais tornam o cérebro mais susceptível a que factores genéticos e ambientais conduzam ao desenvolvimento de sintomas de esquizofrenia e depressão [8].

Para além de um papel na regulação da resposta imune, as citocinas intervêm em processos neuronais importantes, quer fisiológicos quer patológicos [9]. No sistema nervoso central podem ser encontradas diversas citocinas, como sejam o factor necrótico tumoral-alfa (TNF- α) e as interleucinas-1 (IL-1), -2, -3, -4, -6, -10, -12, -15, -18 [1].

Em resposta a um desafio imunológico, há um aumento a nível periférico, quer em número quer em actividade, de células do sistema imune e suas citocinas, algumas das quais podem, por várias vias, atingir o sistema nervoso central [10]. A ligação destas citocinas a receptores nos neurónios e, em maior escala nas células gliais, desencadeia a libertação de mais citocinas e também prostaglandinas, radicais livres e outras moléculas inflamatórias, todas elas contribuindo para uma resposta inflamatória a nível central [11].

Foi recentemente demonstrado que os genes de susceptibilidade para a esquizofrenia são, muito provavelmente, os situados no cromossoma 6p22.1, sendo que alguns deles são genes envolvidos na função imune [12]. Foi também encontrada uma associação desta doença com alterações no complexo major de histocompatibilidade (MHC) [13].

Estudos focados na imagiologia, nomeadamente na ressonância magnética, demonstram alterações estruturais no cérebro de doentes com esquizofrenia, sugerindo uma vertente neurodegenerativa nesta patologia [14]. Ora, um estado pró-inflamatório pode ser um dos mecanismos responsáveis por esta degeneração, dados os potenciais efeitos nocivos da inflamação quando em exagero.

Esta revisão pretende focar no papel do sistema imune, e da inflamação por ele despoletada, na etiopatogénese da esquizofrenia, abordando também em que medida a terapêutica antipsicótica afecta esses processos, e as potenciais vantagens duma terapêutica anti-inflamatória concomitante.

Métodos

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa na base de dados Pubmed, em Outubro de 2015, através da utilização da *query* ("Schizophrenia"[Mesh]) AND "Immune System"[Mesh], tendo sido limitada a artigos publicados nos últimos dez anos, em inglês, e que incluíssem revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos. Após a realização da pesquisa, procedeu-se à exclusão de artigos não pertinentes para o tema, a partir da leitura do título, resumo ou após leitura integral. Foi obtida bibliografia adicional considerada relevante a partir das referências bibliográficas da literatura selecionada, perfazendo um total de 100 referências.

Evidências de um estado pró-inflamatório na esquizofrenia

Múltiplos estudos até à data sugerem a intervenção da inflamação nos processos da esquizofrenia, ao demonstrarem nestes doentes um aumento de células e mediadores pró-inflamatórios, quer na circulação periférica quer no líquido cefalorraquidiano [15,16,17].

A nível central, há dois mecanismos através dos quais pode ocorrer um aumento dos níveis de mediadores inflamatórios: entrada devido ao compromisso da barreira hematoencefálica ou migração de células do sistema imune para o SNC e sua posterior conversão em microgliócitos. Por sua vez, estes últimos são capazes de produzir citocinas e também de estimular outras células, como os astrócitos por exemplo, a produzi-las também [18]. Para além dessas duas vias, já foi descrito que algumas citocinas conseguem atravessar a barreira hematoencefálica por transporte activo, nomeadamente a IL-1 [19].

Foram já demonstradas concentrações séricas aumentadas de IL-2, IL-6 e IL-8 em doentes com esquizofrenia [20], tendo a elevação da IL-6 sido consistentemente demonstrada [21,22,23]. Um estudo mais recente evidenciou níveis elevados de IL-1 β , citocina pró-inflamatória libertada por monócitos e macrófagos, no líquido cefalorraquidiano de doentes com esquizofrenia não medicados [24] e alterações nos monócitos e linfócitos-T na circulação periférica destes doentes, sugerindo novamente um padrão inflamatório alterado na esquizofrenia [25]. Evidências sugerem também que os episódios psicóticos são precedidos por um aumento dos níveis de certas citocinas no líquido cefalorraquidiano [26].

Também a nível molecular, um estudo que utilizou a técnica de *microarray*, revelou uma expressão aumentada de genes da função imune no cortex pré-frontal de doentes com esquizofrenia [27].

Apesar de, à primeira vista, parecer existir uma relação clara entre esquizofrenia e inflamação, pelas diversas constatações acima referidas, este assunto não pode ser interpretado de forma linear já que existem vários factores de confundimento, a serem abordados, que devem ser considerados para se evitarem associações precipitadas.

O balanço Th1/Th2

Os linfócitos T helper tipo 1 e tipo 2 (Th1 e Th2) fazem parte do ramo adaptativo do sistema imune. Ambos os tipos produzem um conjunto de citocinas, que difere entre eles, as quais actuam no sentido de promoverem uma resposta imune do tipo 1 ou do tipo 2, sendo que, de modo simplista, a tipo 1 promove a imunidade celular e a tipo 2 promove a imunidade humoral [4]. Estes dois conjuntos de citocinas, ao promoverem o seu tipo de resposta, antagonizam-se, e, no ser humano, o rácio entre elas, bem como o momento da sua libertação, vão determinar qual a resposta que predomina [28]. Nenhum dos tipos elimina o outro e existe isoladamente, a resposta imune desencadeada é determinada pelo balanço entre eles [4].

Os linfócitos Th1 secretam as citocinas inflamatórias IL-2 e IFN- γ , as quais, como já referido, estimulam uma resposta imune mediada por células. Já os linfócitos Th2 produzem as citocinas IL-4, IL-10 e IL-13, que actuam no sentido de promover uma resposta imune humoral [29]. Outras citocinas inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , são maioritariamente produzidas por monócitos e macrófagos [25]. A IL-6 estimula a resposta tipo 2, e a produção de anticorpos, e o TNF- α estimula principalmente a resposta tipo 1 [4].

O conceito de que, na esquizofrenia, existe um balanço Th1/Th2 com predomínio do sistema Th2, foi já sugerido várias vezes [30,31,32]. Múltiplos estudos encontraram evidências que o suportam: a ICAM-1, molécula de adesão inter-celular 1, é uma proteína expressa em macrófagos e linfócitos e está envolvida em processos da resposta imune tipo 1 [9], sendo que foram encontrados níveis reduzidos do seu receptor solúvel, sICAM-1, em doentes com esquizofrenia, sugerindo uma sub-activação da resposta tipo 1 nestes doentes [33]. Um outro estudo evidenciou um aumento de linfócitos Th2 em circulação [34]. Também foi demonstrada uma produção aumentada de imunoglobulina E, um sinal de activação da resposta tipo 2, bem como níveis séricos de IL-10 aumentados nestes doentes [31].

Toda esta desregulação do balanço Th1/Th2 conduz a um estado pró-inflamatório, com uma sobreactivação da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e produção aumentada de prostaglandina E2 (PGE2) [3]. Ora, a PGE2 estimula a produção de citocinas do tipo 2, como a IL-4, 5, 6, 10, e inibe a produção das de tipo 1 [35].

No entanto, este padrão parece não ser transversal às diferentes fases da doença: foram demonstrados níveis elevados de IL-1 β , IL-6 e TGF- β em doentes em fase aguda da doença, enquanto que as IL-12, IL-2 e o IFN- γ e TNF parecem estar elevadas quer em exacerbações quer após o tratamento antipsicótico [17].

O sistema mononuclear fagocitário

O sistema mononuclear fagocitário, ou sistema reticuloendotelial, compreende uma família extensa de células, essenciais quer à indução de tolerância a antígenos, quer à resposta imune a invasores. O alicerce deste sistema são os monócitos [9]. Estas células fazem parte da vertente inata do sistema imune e, quando activados, tornam-se células dendríticas ou macrófágicas, as quais têm a capacidade de apresentar antígenos ou de fagocitar, ou ambas. Os macrófagos são capazes de produzir citocinas inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e o TNF- α , as quais promovem o avanço da resposta imune e, se necessário, a intervenção da vertente adaptativa [25].

É essencial referir que os macrófagos que atingem o SNC podem transformar-se em microglíocitos [9], os quais, a par com os astrócitos, são os principais produtores de mediadores inflamatórios a nível central, como já referido.

A evidência sugere que na esquizofrenia há um padrão inflamatório monocítico específico, já que foi verificado um aumento da expressão de genes inflamatórios e monocíticos, nomeadamente da IL-6, IL-1 β , TNF- α e COX-2 [25]. Para além disso, já foi demonstrado que, na sequência de um episódio psicótico agudo, há um aumento no número de monócitos e macrófagos no líquido cefalorraquidiano em doentes com esquizofrenia não medicados [36,37].

Um achado interessante surge pela comparação entre os níveis efectivos de citocinas pró-inflamatórias em circulação e a quantidade de produtos de transcrição dos respectivos genes nos monócitos. Um estudo demonstrou que a quantidade destes últimos é consideravelmente maior que a dos primeiros, nomeadamente da IL-1 β , IL-6, TNF- α e CCL2, sugerindo a existência de um mecanismo de regulação que previne uma produção desmedida dessas proteínas, sendo que na esquizofrenia, no entanto, esse mecanismo não parece ser suficiente para evitar um *set-point* inflamatório elevado [25].

Os microgliócitos e astrócitos

No sistema nervoso central, as principais células imunocompetentes são os microgliócitos e os astrócitos, intervindo quer na indução quer na limitação da inflamação [38,39]. Este seu papel imunomodulador advém da capacidade de síntese de citocinas e de regulação da expressão de múltiplos receptores na superfície celular [40]. Para além disso, estes dois tipos celulares têm a capacidade de efectuar uma ligação funcional cruzada e estimularem-se mutuamente a produzir mais mediadores inflamatórios [40,41]. Assim, não só os microgliócitos poderão estar envolvidos nos processos inflamatórios da esquizofrenia, mas também os astrócitos, que durante muito tempo foram considerados como relevantes em funções apenas de suporte neuronal [38].

Os microgliócitos são considerados os macrófagos residentes do SNC [40] e é de notar que, até alterações patológicas *minor* neste ambiente são passíveis de ser detetadas por eles e despoletar a sua rápida intervenção, portanto, estas células são elementos essenciais no sistema imune inato a nível central [42].

Recentemente, estudos começaram a evidenciar que os microgliócitos podem intervir também em funções superiores, tendo, portanto, o potencial de afectar o comportamento humano [43]. Por outro lado, tem sido evidenciada uma associação entre a activação prolongada destas células e excesso de apoptose neuronal e, como tal, processos neurodegenerativos [44]. *In vitro*, foi demonstrado que esses efeitos nocivos são mediados pelo TNF- α e óxido nítrico (NO) libertados por elas [45]. Já *in vivo*, um estudo evidenciou um efeito inibitório sobre a neurogénese por parte da IL- β e TNF- α [46]. Revela-se, assim, o poder nocivo dos microgliócitos quando num estado de activação crónica.

O TNF- α é um mediador de stress oxidativo e estimula o processo de apoptose de neurónios e também de oligodendrócitos [47]. Quanto ao NO, um estudo evidenciou que este mediador reage com um produto da activação microglial, o anião superóxido (O_2^-), originando o peroxinitrito ($ONOO^-$), o qual induz apoptose devido à sua natureza tóxica [48]. Ambos estes mediadores têm a capacidade de perturbar a sinaptogénese, a plasticidade sináptica e a própria composição das membranas sinápticas [49]. Ora, um dos achados chave na esquizofrenia é a modificação da organização sináptica [50], portanto, é legítimo pensar que estes mediadores, sob influencia dos microgliócitos e astrócitos, poderão ter um papel na etiopatogénese desta doença.

Actualmente, é possível estudar a activação dos microgliócitos em tempo real, em doentes vivos, através da tomografia por emissão de positrões (PET). Esta técnica assenta no facto de que o receptor benzodiazepínico periférico está sobre-expresso em microgliócitos activados [9,25]. Ora, usando uma molécula sinalizadora que se liga a esses receptores é possível determinar o seu grau de expressão: um estudo, que fez uso do ligando (11)C-(R)-PK11195, encontrou uma maior densidade de ligações no hipocampo de doentes esquizofrénicos, comparativamente a pessoas saudáveis, durante estados psicóticos [51] e nos primeiros 5 anos da doença [52]. Um outro estudo, que usou o ligando (11)C-DAA1106, demonstrou uma associação entre activação microglial e sintomas positivos na escala PANS, bem como uma associação com o tempo de evolução da esquizofrenia, no entanto, não encontrou diferenças significativas entre a activação microglial no cortex de doentes com esquizofrenia face aos controlos [53].

Antes da existência desta técnica, os estudos apoiavam-se em análises histológicas *post-mortem* de peças cerebrais. De facto, foi encontrada uma maior densidade de microgliócitos activados em subpopulações de doentes com esquizofrenia [54], mas no geral este tipo de estudos obteve resultados limitados e controversos [25].

O metabolismo triptofano/quinurenina

No nosso organismo, a via da quinurenina degrada mais de 95% do triptofano existente em vários compostos activos [55]. O primeiro passo desta via, a transformação do triptofano em quinurenina, pode ser realizado por duas enzimas: a triptofano dioxigenase (TDO) e a indolamina dioxigenase (IDO) [4]. Em dado momento o balanço TDO/IDO pende para um dos lados, tendo já sido demonstrado que uma diminuição da actividade da TDO acompanha-se de um aumento da actividade da IDO, e vice-versa [56].

A quinurenina pode ser completamente metabolizada em ácido quinolínico através da enzima quinurenina monooxigenase (KMO), processo que ocorre nos microgliócitos [2]. Os astrócitos, que não possuem esta enzima e são, portanto, incapazes de realizar essa metabolização completa, degradam a quinurenina em ácido quinurénico (KYNA), um metabolito precoce [57]. Devido a isto, os astrócitos são os principais responsáveis pela produção de KYNA [58].

Evidências sugerem que as citocinas do tipo 2 provocam uma inibição da actividade da IDO e da KMO e uma estimulação da actividade da TDO, o que leva a que o metabolismo siga na direcção da formação de KYNA nos astrócitos, em vez de ácido quinolínico nos microgliócitos, com o efeito oposto a ser produzido pelas citocinas do tipo 1 [4,59]. De facto, um estudo encontrou um aumento da expressão da TDO nos astrócitos do córtex frontal de doentes com esquizofrenia [60].

O KYNA é o único antagonista endógeno conhecido dos receptores NMDA [4], e sabe-se que na esquizofrenia existe uma diminuição da neurotransmissão glutamatérgica devido a hipofunção destes receptores, com consequente distúrbio do sistema dopaminérgico [61]. Estudos animais que fizeram uso da substância PNU 156561A, inibidora da enzima KMO, demonstraram um aumento exagerado na concentração de KYNA em regiões críticas do SNC, com consequentes sintomas semelhantes aos que surgem após o uso de substâncias psicomiméticas, como a MK-801, devido ao aumento da actividade dopaminérgica [62]. Já em doentes com esquizofrenia, foi encontrada uma concentração elevada de KYNA no LCR e no córtex pré-frontal [59,63].

Assim, tendo em conta que na esquizofrenia verifica-se uma dominância Th2 com o consequente excesso de produção de KYNA em certas regiões do sistema nervoso central, e que o

excesso desse metabolito está associado a sintomas de esquizofrenia, é lógico pensar que o efeito no metabolismo triptofano/quinurenina poderá ser um dos meios através do qual o sistema imune intervém na etiopatogénese desta doença. O facto do tratamento antipsicótico afectar este metabolismo, com a diminuição dos níveis de KYNA [59], remete-nos novamente para a sua provável importância.

O período pré-natal

A inflamação neuronal tem um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso central no período pré-natal [64]. No entanto, quando esses processos ultrapassam o equilíbrio, por exemplo em contexto de resposta a uma infeção, vários sistemas fisiológicos podem ser afectados, aumentando o risco de défices neurológicos e, por conseguinte, sintomas psiquiátricos no futuro [65].

Estudos animais sugerem que a maioria dos agentes infecciosos não atravessa a placenta [1], no entanto, as citocinas pró-inflamatórias libertadas aquando da resposta imunológica materna contra esse agente conseguem atingir o sistema nervoso central do feto, e deste modo provocar consequências deletérias indirectas [2,66]. Acredita-se que isto provoque uma sensibilização do sistema imune fetal, funcionando como um factor de vulnerabilidade para alterações do padrão inflamatório mais tarde na vida e, por conseguinte, risco de défices neurológicos [1,4]. Na base desta hipótese está a premissa de que uma infeção neste período é capaz de induzir os microgliócitos fetais a passarem para um estado activo latente que, no futuro, pode cursar com um aumento exagerado na produção de citocinas inflamatórias aquando de um desafio imunológico [67]. As infeções mais frequentemente referidas na literatura, como estando associadas ao aumento de risco de esquizofrenia, são as pelo vírus *influenza*, rubéola, sarampo, poliomielite, *herpes-simplex* tipo 2 e as infeções pelo parasita *Toxoplasma gondii* [1,2,66].

Vários estudos animais exploraram esta hipótese: utilizaram um imunoestimulante, nomeadamente um análogo de RNA viral de dupla cadeia - ácido poliinosínico policitidílico, ou poly I:C -, para mimetizar uma infeção viral no segundo trimestre de gravidez e despoletar uma resposta imune materna, e verificaram, na descendência, uma sobre-activação microglial [68], e comportamentos típicos da esquizofrenia na pós-puberdade [69] e na idade adulta [70]. Também ao mimetizar uma infeção bacteriana, fazendo uso de lipopolissacarídeos (LPS), verificou-se que o aumento de IL-1, IL-6 e TNF- α na circulação materna foi seguido de um aumento de IL-1 na circulação fetal [71].

Em humanos, estudos que demonstrem uma associação entre citocinas maternas e esquizofrenia

na descendência são limitados, no entanto, com a IL-8 e o TNF- α já foi demonstrado que o seu aumento está associado a um maior risco de surgimento de esquizofrenia na idade adulta [72,73].

Factores de confundimento

Ao estudar o padrão inflamatório na esquizofrenia e a sua variação nas diferentes fases da doença, é essencial ter em conta todos os factores que, por si só, provocam alterações nos níveis dos mediadores inflamatórios. Os factores com mais impacto são a medicação, o estilo de vida, a dieta, a obesidade visceral, o síndrome metabólico, o tabaco, a idade e as infeções [74].

Com o envelhecimento, ocorre a deterioração de algumas das funções do sistema imune, como por exemplo a capacidade de produzir radicais de superóxido. Para além disso, o número de citocinas pró-inflamatórias em circulação aumenta [25].

Relativamente ao estilo de vida, é reconhecido que os doentes psiquiátricos frequentemente adoptam práticas incorretas e nocivas para a saúde, na sequência da disfunção social e funcional associadas muitas vezes à doença. Estes comportamentos associam-se a uma desregulação do perfil inflamatório, sendo por isso necessário fazer correção para estas variáveis. Foi demonstrado que o tabaco aumenta os níveis séricos do receptor solúvel da IL-2 (sIL-2R) [75]. Os efeitos de drogas ilícitas, cujo consumo está aumentado nestes doentes, também deve ser tido em conta. Para além disto, o estilo de vida sedentário e os maus hábitos alimentares jogam a favor da obesidade visceral e síndrome metabólico, que por sua vez aumentam os níveis dos mediadores inflamatórios.

Outro aspecto importante são os fármacos antipsicóticos, sendo que os de segunda geração, especialmente a olanzapina e a clozapina, foram associados ao desenvolvimento de síndrome metabólico e diabetes mellitus tipo 2 [76,77].

Alguns estudos também verificaram que a produção de citocinas é diferente consoante o subtipo de esquizofrenia [78], e portanto é necessário ter este facto em consideração também.

Efeitos imunomoduladores dos fármacos antipsicóticos

Vários estudos sugerem que os fármacos antipsicóticos têm efeitos imunomoduladores sobre a actividade pró-inflamatória encontrada na esquizofrenia [31,79,80].

Em doentes submetidos a tratamento antipsicótico de longo prazo, verificou-se um aumento da produção periférica de IL-10, sIL-1RA e sIL-2R, ou seja, uma intensificação da actividade anti-inflamatória [81,82]. Concomitantemente, houve uma diminuição de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente a IL-1 β , IL-6 e TNF- α [82,83].

Evidências sugerem que os antipsicóticos atípicos, de segunda geração, nomeadamente a clozapina, estimulam a actividade anti-inflamatória mais eficazmente que os de primeira geração [80]. Em estudos animais, a clozapina foi eficaz a reverter défices cognitivos e comportamentos típicos da esquizofrenia na descendência de mães nas quais foi simulada uma infeção durante a gravidez com o imunoestimulante poly 1:C [69,70].

Em doentes nos quais o tratamento antipsicótico não foi eficaz a nível comportamental, foram encontrados níveis persistentemente elevados de IL-6 [84], podendo isso significar que a eficácia dos fármacos antipsicóticos pode estar dependente do seu efeito imunomodulador [7].

Ora, o facto dos antipsicóticos demonstrarem ter impacto no padrão pró-inflamatório encontrado na esquizofrenia, com diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento das anti-inflamatórias, fortalece a ideia da intervenção importante do sistema imune e inflamação nos processos desta doença.

Terapêutica anti-inflamatória concomitante

Considerando todas as evidências existentes que apontam para a intervenção do sistema imune na etiopatogênese da esquizofrenia, bem como o estado pró-inflamatório encontrado nestes doentes, é natural que tenha surgido curiosidade em estudar o efeito que os fármacos anti-inflamatórios poderão ter nesta doença.

Na esquizofrenia, já foi descrita uma expressão aumentada da COX [85], bem como níveis aumentados da PGE₂, o principal produto da COX-2 [86]. Sabe-se que a PGE₂ tem a capacidade de estimular a produção de IL-6, entre outras citocinas pró-inflamatórias [35], e níveis séricos aumentados de IL-6 na esquizofrenia foram já descritos em múltiplos estudos [22,87]. Pensa-se que a inibição da COX-2 tem a capacidade de normalizar o desequilíbrio Th1/Th2 encontrado na esquizofrenia já que essa ação provoca a inibição da produção de PGE₂ e IL-6 e estimula a produção de citocinas do tipo 1 [88]. Devido a isto, fármacos inibidores da COX-2 começaram a ser estudados.

Estudos recentes que investigam o benefício da co-administração destes fármacos com a terapêutica antipsicótica têm revelado resultados promissores. Os fármacos que mais têm sido estudados neste contexto são os AINE's ácido acetilsalicílico [89] e celecoxib [90,91,92] - inibidores da COX-2 de forma não seletiva e seletiva, respectivamente -, e o antibiótico minociclina [93,94]. Todos estes estudos demonstraram um efeito benéfico superior na co-administração destes fármacos com a terapia antipsicótica comparativamente à toma de fármacos antipsicóticos apenas.

Os sintomas da esquizofrenia podem-se agrupar em diferentes tipos - sintomas positivos, negativos e cognitivos -, os quais co-existem muitas das vezes [95]. Os sintomas positivos referem-se àqueles que geralmente não estão presentes na população e que surgem devido à doença, como sejam as alucinações e a paranóia, por exemplo. Já os sintomas negativos advêm da diminuição ou perda de capacidades normalmente presentes, e consistem, a título de exemplo, na apatia e no isolamento social. Os sintomas cognitivos surgem na sequência da afectação de funções executivas, memória, atenção [40]. Tanto os sintomas negativos como os cognitivos estão geralmente presentes antes do surgimento de episódios psicóticos e persistem mesmo após a instituição da terapêutica antipsicótica, ou seja, estes fármacos actuam na prevenção de sintomas positivos mas têm uma eficácia limitada nos sintomas negativos e cognitivos [40,96].

Num estudo que envolveu doentes com descompensação psicótica aguda, foi administrado celecoxib em associação com risperidona, um antipsicótico atípico, e o impacto no *score* da escala PANSS foi superior comparativamente ao da toma de apenas risperidona [90]. Ora, a escala PANSS engloba os sintomas positivos e também os negativos. A associação do celecoxib demonstrou um efeito benéfico nos sintomas cognitivos também [91], através da intensificação da resposta inflamatória do tipo 1 [97]. Já a minociclina demonstrou eficácia na redução de sintomas negativos e cognitivos, ao ter impacto em funções executivas que estão afectadas na esquizofrenia [94]. Um outro estudo demonstrou, in vivo, o poder deste fármaco em inibir a activação microglial e a inflamação daí decorrente e, por conseguinte, permitir o processo de neurogénese [98].

É importante referir que a inibição da COX-2, através dum mecanismo mediado por prostaglandinas, provoca uma diminuição dos níveis de KYNA [99], o qual, como já referido, é capaz de despoletar sintomas psiquiátricos quando em níveis elevados.

Estes estudos têm demonstrado que as terapias anti-inflamatórias concomitantes podem ser eficazes no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, ou seja, capazes de colmatar as falhas do tratamento antipsicótico. No entanto, o benefício parece ser mais notório em fases precoces da doença [7,100], remetendo-nos novamente para a possibilidade do padrão inflamatório variar nas diferentes fases da esquizofrenia.

Conclusão

A evidência sugere a existência, na esquizofrenia, de uma desregulação em várias vertentes do sistema imune e da transmissão neuronal, e da relação entre ambas. É importante referir que, de modo algum, o papel do sistema imune na esquizofrenia se limita ao que está descrito nesta revisão.

No que concerne à etiopatogénese desta doença, a neuroinflamação na sequência da activação microglial e astrocitária parece estar envolvida. Para além disso, parece haver uma capacidade diminuída em criar uma resposta anti-inflamatória a nível central, sendo que ambos estes factores condicionam potenciais consequências deletérias para as funções cerebrais.

Estudos animais focados na infeção no período pré-natal reforçam esta hipótese, já que revelam que certas infeções neste período parecem deixar os microgliócitos num estado activo latente, tornando-os mais susceptíveis a transitarem para um estado activo produtor de mediadores inflamatórios aquando de um estímulo suficientemente forte.

Para além da actividade inflamatória aumentada a nível central, estudos serológicos focados no perfil de citocinas dos doentes com esquizofrenia evidenciam a existência de um padrão pró-inflamatório a nível periférico também. Esta actividade pró-inflamatória parece não ser transversal às suas várias fases: aparenta ser mais evidente nas fases precoces, sofrendo alterações com a progressão da doença.

É importante referir que entre os múltiplos estudos focados no perfil de citocinas existem diferenças a nível metodológico, e que, para além disso, existem múltiplos factores de confundimento decorrentes das especificidades com que os doentes com esquizofrenia se apresentam.

Todos os estudos que analisaram os níveis dos mediadores inflamatórios, citocinas e outros, bem como as contagens de células inflamatórias e a intensidade da sua actividade, evidenciaram que, na esquizofrenia, o balanço Th1/Th2 pende para o lado da resposta inflamatória do tipo 2. Ora, as citocinas do segundo tipo parecem estimular o metabolismo triptofano/quinurenina a seguir na direcção da produção de KYNA. A produção exagerada deste composto parece ser um factor de risco para a hipofunção da transmissão glutamatérgica e consequente disfunção dopaminérgica, e como tal, a sua

prevenção através de fármacos inibidores da COX-2 pode revelar-se uma arma útil no contexto da terapêutica da esquizofrenia. No entanto, o estudo do papel do metabolismo do ácido quinurénico na patofisiologia da esquizofrenia teve um começo relativamente recente e estudos mais aprofundados são necessários.

As evidências revelam que os fármacos antipsicóticos têm um efeito imunomodulador, ao equilibrarem o balanço Th1/Th2 que na esquizofrenia apresenta dominância Th2. Estes fármacos, apesar da sua grande eficácia nos sintomas positivos da doença, revelam eficácia limitada nos sintomas negativos e cognitivos. Com base nesta premissa e nas evidências, surgiu a hipótese dos potenciais benefícios da associação de terapêutica anti-inflamatória em geral, e em particular nos sintomas negativos e cognitivos. De facto, múltiplos estudos obtiveram resultados promissores nestes sintomas, nomeadamente com o celecoxib, a minociclina e o ácido acetilsalicílico. Esta é, portanto,

uma área de estudo pertinente, que poderá raiar uma nova luz na temática do tratamento farmacológico da esquizofrenia.

As múltiplas evidências referidas nesta revisão permitem-nos perceber que na etiopatogénese da esquizofrenia estão envolvidos múltiplos processos do eixo neuro-imune e, portanto, todos esses mecanismos devem ser considerados na pesquisa de potenciais alvos terapêuticos para esta doença, como sejam a inflamação, o metabolismo triptofano/quinurenina, a neurotransmissão dopaminérgica-glutamatérgica.

A esquizofrenia é uma doença com um enorme impacto na vida do doente e, para além disso, custos elevados para a sociedade devido à perda de produtividade e gastos no tratamento. Como tal, um bom entendimento de todos os processos subjacentes é essencial, e todas as opções terapêuticas são bem vindas para discussão e estudo mais aprofundado.

Bibliografia

- [1] Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Yamauchi Y, Yamada S, Kamba S. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 42 (2013) 115–121.
- [2] Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory Cytokines and Neurological and Neurocognitive Alterations in the Course of Schizophrenia. *BIOL PSYCHIATRY* 2013;73:951–966.
- [3] Müller N, Myint AM, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 42 (2013) 146–153.
- [4] Müller N, Schwarz M. Schizophrenia as an Inflammation-Mediated Dysbalance of Glutamatergic Neurotransmission. *Neurotoxicity Research*, 2006, VOL. 10(2). pp. 131-148.
- [5] Smith, R. S. (1991). The immune system is a key factor in the etiology of psychosocial disease. *Med Hypotheses* 34,49–57.
- [6] Müller, N., Riedel, M., Gruber, R., Ackenheil, M., & Schwarz, M. J. (2000). The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann N Y Acad Sci* 917,456–467.
- [7] Müller, N., & Schwarz, M. J. (2010). Immune system and schizophrenia. *Curr Immunol Rev* 6, 213–220.
- [8] Bessis A, Bechade C, Bernard D, Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia* 55 (3), 233-238 (2007).
- [9] Müller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammation in schizophrenia. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2012;88:49-68.
- [10] Quan N, Banks WA (2007) Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 21:727–735.
- [11] Hopkins SJ, Rothwell NJ (1995) Cytokines and the nervous system. I: expression and recognition. *Trends Neurosci* 18:83–88.
- [12] Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460:748–752.

- [13] Jian P, Wang L, Meltzer H, Zhao z. Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of GWAS data. *Schizophr Res* 2009;122:38–42.
- [14] Hilleke E, Hulshoff P, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:354–66.
- [15] Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008;63:801–8.
- [16] Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2011;25:1507–18.
- [17] Miller BJ, Buckley P, Seabott W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical studies and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663–71.
- [18] Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. *Neuron* 2009;64:61–78.
- [19] Müller N and M Ackenheil (1998) Psychoneuroimmunology, the cytokine network in the CNS, and the implications for psychiatric disorders. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 22, 1-31.
- [20] Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:940–7.
- [21] Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res* 1997;26:227 – 33.
- [22] Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 1998;32:9 – 15.
- [23] van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999;87:129 – 36.
- [24] Soderlund J, Schroder j, Nordin C, Samuelsson M, Walter-Jallow L, Karlsson H, et al. Activation in brain interleukin-1beta in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009;14: 1069–71.

- [25] Drexhage RC, Kniff EM, Padmos RC, van der Heul-Nieuwenhuijzen L, Beumer W, Versnel MA, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10:59–76.
- [26] McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995;152(9):1291–7.
- [27] Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;62:711–21.
- [28] Paludan SR (1998) Interleukin-4 and interferon-gamma: the quintessence of a mutual antagonistic relationship. *Scand. J. Immunol.* 48, 459-468.
- [29] Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ and Hill AM (2000) Macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J. Immunol.* 164, 6166-6173.
- [30] Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation. *World J Biol Psychiatry* 2000;1:173 – 9.
- [31] Schwarz MJ, Chiang S, Muller N, Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 2001;15:340 – 70.
- [32] Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, et al. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28: 1129 – 34.
- [33] Schwarz MJ, Riedel M, Ackenheil M and Müller N (2000) Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* 47, 29-33.
- [34] Sperner-Unterwiesing B, C Miller, B Holzner, B Widner, WW Fleischhacker and D Fuchs (1999) Measurement of neopterin, kynurenine and tryptophan in sera of schizophrenic patients, In: *Psychiatry, Psychimmunology, and Viruses* (Müller N, Ed.) (Springer:Wien, NY), pp 115-119.

- [35] Stolina M, S Sharma, Y Lin et al. (2000) Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis. *J. Immunol.* 164, 361-370.
- [36] Bonartsev PD. An electron microscopic study of typical lymphocytes and atypical cells of peripheral blood in patients with schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2008;108(9):62-8.
- [37] Falcone T, Fazio V, Marchi N, Franco K, Simon B, Janigro D. Do systemic inflammation and blood-brain barrier failure play a role in pediatric psychosis? *Neural. Psychiatric Brain Res* 16 (Suppl. I), 19 (2009).
- [38] Seth, P., & Koul, N. (2008). Astrocyte, the star avatar: Redefined. *J Biosci* 33, 405–421.
- [39] Ransohoff, R. M., & Perry, V. H. (2009). Microglial physiology: Unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol* 27, 119–145.
- [40] Meyer U, Schwarz M J, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacology & Therapeutics* 132 (2011) 96–110.
- [41] Sen J, Belli A, S100B in neurophatologic states: the CRP of the brain? *J. Neurosci. Res.*85(7), 1373-1380 (2007).
- [42] Gao HM, Zhou H, Zhang F, Wilson BC, Kam W, Hong JS. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. *J Neurosci* 2011;31:1081–92.
- [43] Schlegelmilch T, Henke K, Peri F. Microglia in the developing brain: from immunity to behavior. *Curr Opin Neurobiol* 2011;21:5-10.
- [44] Block, M. L., Zecca, L., & Hong, J. S. (2007). Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 8,57–69.
- [45] Cacci E, Claasen JH, Kokaia Z. Microglia-derived tumor necrosis factor-alpha exaggerates death of newborn hippocampal progenitor cells in vitro. *J Neurosci Res* 2005;80:789–97.

- [46] Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H, et al. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2619–26.
- [47] Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, Lambrechts I, Raus J, Steels P, et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res* 2004;76:834–45.
- [48] Snico CR, Portillo F, Gonzalez-Forero D, Moreno-Lopez B. Nitric oxide-directed synaptic remodeling in the adult mammal CNS. *J Neurosci* 2005;25:1448–58.
- [49] Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature* 2006;440:1054-9.
- [50] Roberts RC, Roche JK, Conley RR. Synaptic differences in the post-mortem striatum of subjects with schizophrenia: a stereological and ultrastructural analysis. *Synapse* 2005;56:185-97.
- [51] Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC (2009) Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med: Off Publ, Soc Nucl Med* 50:1801–1807.
- [52] Van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmahen A, Caspers E, et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]-PK11195 positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2008;64:820–2.
- [53] Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, et al. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:943–50.
- [54] Schneider TP, Dwork AJ. Searching for neuropathology: gliosis in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69:134–9.
- [55] Gholson RK, LV Hankes and LM Henderson (1960) 3-Hydroxyanthranilic acid as an intermediate in the oxidation of the indole nucleus of tryptophan. *J. Biol. Chem.* 235, 132-135.

- [56] Takikawa O, R Yoshida, R Kido and O Hayaishi (1986) Tryptophan degradation in mice initiated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J. Biol. Chem.* 261, 347-351.
- [57] Guillemin GJ, SJ Kerr, GA Smythe, DG Smith, V Kapoor, PJ Armati, J Croitoru and BJ Brew (2003) Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J. Neural Transm.* 110, 1-14.
- [58] Kiss C, G Ceresoli-Borroni, P Guidetti, CL Zielke, HR Zielke and R Schwarcz (2003) Kynurenate production by cultured human astrocytes. *J. Neural Transm.* 110, 1-14.
- [59] Schwarcz R, A Rassoulpour, HQ Wu, D Medoff, CA Tamminga and RC Roberts (2001) Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 50, 521-530.
- [60] Miller CL, IC Llenos, JR Dulay, MM Barillo, RH Yolken and S Weis (2004) Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2,3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia. *Neurobiol. Dis.* 15, 618-629.
- [61] Kristiansen LV, Huerta I, Beneyto M, Meador-Woodruff JH. NMDA receptors and schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:48–55.
- [62] Erhardt S, H Oberg, JM Mathe and G Engberg (2001b) Pharmacological elevation of endogenous kynurenic acid levels activates nigral dopamine neurons. *Amino Acids* 20(4), 353-362.
- [63] Erhardt S, K Blennow, C Nordin, E Skogh, LH Lindstrom and G Engberg (2001a) Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 313, 96-98.
- [64] Stolp HB (2013) Neuropoietic cytokines in normal brain development and neurodevelopmental disorders. *Mol Cell Neurosci* 53:63–68.
- [65] Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE (2004) Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol* 103:546–550.
- [66] Gibney S M, Drexhage H A. Evidence for a Dysregulated Immune System in the Etiology of Psychiatric Disorders. *J Neuroimmune Pharmacol* (2013) 8:900–920.
- [67] Bilbo SD, Schwarz JM. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front Behav Neurosci* 2009;3:1-14.

- [68] Juckel G, Manitz MP, Brune M, Friebe A, Heneka MT, Wolf RJ. Microglial activation in a neuroinflammation animal model of schizophrenia- pilot study. *Schizophr Res* 2011;131:96-100.
- [69] Zuckerman L and I Weiner (2005) Maternal immune activation leads to behavioural and pharmacological changes in the adult offspring. *J. Psychiatr. Res.* 39, 311-323.
- [70] Nilsson LK, L Schwieler, G Engberg, KR Linderholm and S Erhardt (2005) Activation of noradrenergic locus coeruleus neurons by clozapine and haloperidol: involvement of glutamatergic mechanisms. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 8(3):329-339. Epub Feb 18.
- [71] Ashdown H, Y Dumont, M Ng, S Poole, P Boksa and GN Luheshi (2006) The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 11, 47-55.
- [72] Brown AS, MD Begg, S Gravenstein, CA Schaefer, RJ Wyatt, M Bresnahan, VP Babulas and ES Susser (2004) Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 774-780.
- [73] Ellman LM, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Kern DM, Tsai WY, Schaefer CA, Brown AS (2010) Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8. *Schizophr Res* 121:46–54.
- [74] Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999;33(5):407–18.
- [75] Tollerud DJ, Kurman CC, Nelson DL, Brown LM, Maloney EM, Blattner WA. Racial variation in serum-soluble interleukin-2 receptor levels: a population-bases study of health smokers and nonsmokers. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 70(3) 274-279 (1994).
- [76] Nielsen J, Skandhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997–2004.
- [77] Devaraj SM, Dasu MR, Jialal I. Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:19–28.

- [78] Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, Vismara C, Trabattoni D, Clerici M, et al. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22:947 – 57.
- [79] Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli F, Boin F, et al. 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. *Schizophr Res* 2002;54:281 – 91.
- [80] Drzyzga, L., Obuchowicz, E., Marcinowska, A., & Herman, Z. S. (2006). Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs. *Brain Behav Immun* 20,532–545.
- [81] Cazzullo, C. L., Sacchetti, E., Galluzzo, A., Panariello, A., Adorni, A., Pegoraro, M., et al. (2002). Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: A 3-month follow up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26,33–39.
- [82] Sugino, H., Futamura, T., Mitsumoto, Y., Maeda, K., & Marunaka, Y. (2009). Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33, 303–307.
- [83] Pae C, Yoon C, Kim T, Kim J, Park S, Lee C, Lee S, Lee C, Paik I. Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines. *International Immunopharmacology* 6 (2006) 666-671.
- [84] Zhang,X.Y.,Zhou,D.F.,Cao,L.Y.,Wu,G.Y.,&Shen,Y.C.(2005).Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: Association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 30, 1532–1538.
- [85] Das I and NS Khan (1998) Increased arachidonic acid induced platelet chemoluminescence indicates cyclooxygenase overactivity in schizophrenic subjects. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids* 58, 165-168.
- [86] Kaiya H, M Uematsu, M Ofuji, A Nishida, K Takeuchi, M Nozaki and E Idaka (1989) Elevated plasma prostaglandin E2 levels in schizophrenia. *J. Neural Transm.* 77, 39-46.

- [87] Frommberger UH, J Bauer, P Haselbauer, A Fraulin, D Riemann and M Berger (1997) Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 247, 228-233.
- [88] Litherland SA, XT Xie, AD Hutson, C Wasserfall, DS Whittaker JX She, A Hofig, MA Dennis, K Fuller, R Cook, D Schtz, LL Moldawer and MJ Clare-Salzier (1999) Aberrant prostaglandin synthase 2 expression defines an antigen-presenting cell defect for insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 104, 515-523.
- [89] Laan, W., Grobbee, D. E., Selten, J. P., Heijnen, C. J., Kahn, R. S., & Burger, H. (2010). Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 71, 520–527.
- [90] Müller, N., Riedel, M., Scheppach, C., Brandstätter, B., Sokullu, S., Krampe, K., et al. (2002). Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159, 1029–1034.
- [91] Müller, N., Riedel, M., Schwarz, M. J., & Engel, R. R. (2005). Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255, 149–151.
- [92] Akhondzadeh, S., Tabatabaee, M., Amini, H., Ahmadi Abhari, S. A., Abbasi, S. H., & Behnam, B. (2007). Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 90, 179–185.
- [93] Miyaoka, T., Yasukawa, R., Yasuda, H., Hayashida, M., Inagaki, T., & Horiguchi, J. (2008). Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 31, 287–292.
- [94] Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., Braw, Y., Levkovitch-Verbin, H., Gal, G., et al. (2010). A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 71, 138–149.
- [95] Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2010). Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res* 122, 1–23.
- [96] Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res* 110, 1–23.

- [97] Müller N, M Ulmschneider, C Scheppach, MJ Schwarz, M Ackenheil, H-J Möller, R Gruber and M Riedel (2004a) COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 254, 14-22.
- [98] Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003;302:1760–5.
- [99] Schwieler L, S Erhardt, C Erhardt and G Engberg (2005) Prostaglandin-mediated control of rat brain kynurenic acid synthesis - opposite actions by COX-1 and COX-2 isoforms. *J. Neural Transm.* 112, 863-872.
- [100] Rapaport, M. H., Delrahim, K. K., Bresee, C. J., Maddux, R. E., Ahmadpour, O., & Dolnak, D. (2005). Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57, 1594–1596.3

Agradecimentos

Agradeço à Dr^a. Cassilda Susana Freitas Costa, minha orientadora, pela sua disponibilidade e ajuda preciosa ao longo de todo o processo de elaboração do presente trabalho.

Agradeço aos meus melhores amigos, por terem tornado esta fase bem mais colorida para mim.

Agradeço aos meus pais, responsáveis por eu ser alguém que não desiste perante as dificuldades.

ANEXOS

INSTRUÇÕES PARA AUTORES

Os **ARQUIVOS DE MEDICINA** publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo a investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêem publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

Forma e preparação de manuscritos

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em inglês (UK), com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em inglês (UK), com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

1. o título (conciso e descritivo);
2. um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
3. os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
4. a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
5. o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
6. os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
7. contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.", a autoria requer uma contribuição substancial para:

1. concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
2. redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.
3. aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em inglês (UK), nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

1. a amostra em estudo;
2. a localização do estudo no tempo e no espaço;
3. os métodos de recolha de dados;
4. análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever a principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de P=NS, P<0,05 ou P>0,05, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como P<0,0001.

Tabelas e Figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis.

Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo
 - Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.
2. Artigo com Organização como Autor
 - The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.
3. Artigo publicado em Volume com Suplemento
 - Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.
4. Artigo publicado em Número com Suplemento
 - Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.
5. Livro
 - Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.
6. Livro (Editor(s) como Autor(es))
 - Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone;1996.
7. Livro (Organização como Autor e Editor)
 - Institute of medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute;1992.
8. Capítulo de Livro
 - Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.
9. Artigo em Formato Electrónico
 - Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

AUTORIZAÇÕES

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

1. Título completo do manuscrito;
2. Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
3. Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
4. Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
5. Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
6. Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
7. Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
8. Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
9. Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (luisabotelho@arquimed.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.