

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

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE ANSIEDADE SOCIAL E MARCADORES
PERIFÉRICOS DE INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA**

AMELIA DIAS TEIXEIRA

PORTO ALEGRE, 2023

AMELIA DIAS TEIXEIRA

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE ANSIEDADE SOCIAL E MARCADORES
PERIFÉRICOS DE INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestrado em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

CIP - Catalogação na Publicação

Dias Teixeira, Amelia
ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE ANSIEDADE SOCIAL E
MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESQUI-
ZOFRENIA / Amelia Dias Teixeira.
-- 2023.
55 f.
Orientador: Paulo Silva Belmonte de Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Ansiedade Social. 2. Esquizofrenia. 3. Inflamação. I. Silva Belmonte
de Abreu, Paulo, orient.
II. Título.

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE ANSIEDADE SOCIAL E MARCADORES
PERIFÉRICOS DE INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
ESQUIZOFRENIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestrado em Psiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre, 02 de março de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu – Orientador

Prof. Dra. Maria Inês Rodrigues Lobato – Relatora

Prof. Dra. Julia Schneider Protas (Atitus Educação)

Prof. Dra. Regina Maria Fernandes Lopes (Núcleo Médico Psicológico)

AGRADECIMENTOS

Agradeço os meus pais pelo apoio e incentivo sempre, onde nunca mediram esforços para me auxiliar e me motivar nos estudos. Também ao meu marido, que muitas vezes aceitou minha ausência e que me acompanhou com sua escuta em todas as fases do mestrado.

Ao meu orientador, professor Paulo Belmonte de Abreu, pelas explicações, ensinamentos e paciência. Jamais vou esquecer a sua receptividade ao me conhecer e oportunidade propiciada.

Ao meu colega Victor Hugo Schally Cordova pela parceria e trocas desde o início do mestrado. Aos residentes do ambulatório de Esquizofrenia do HCPA (PRODESQ) pelo auxílio no encaminhamento de pacientes e solicitação de exames.

A Claudia Grabinski, da secretaria administrativa do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, pela sua disponibilidade em me auxiliar e sanar as dúvidas, assim como empatia e agilidade para resolver as coisas.

À professora Maria Inês Rodrigues Lobato por aceitar ser relatora do presente trabalho e contribuir com a sua experiência. A professora Lúcia Helena Machado Freitas por propiciar a realização do estágio docência, e com isso, a oportunidade de vivenciar essa experiência.

Também a duas pessoas muito importantes em minha trajetória profissional, Julia Schneider Protas e Regina Maria Fernandes Lopes, e que aceitarem participar da banca examinadora.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram na realização deste trabalho.

“Não há qualquer período de desenvolvimento em que o humano existe fora do reino das relações interpessoais” (Harry Stack Sullivan).

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 ANSIEDADE SOCIAL E ESQUIZOFRENIA.....	13
2.2 MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMAÇÃO	16
3. JUSTIFICATIVA.....	19
4. HIPÓTESE	20
5. OBJETIVOS	20
5.1 OBJETIVO GERAL	20
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
6. ASPECTOS ÉTICOS	20
7. METODOLOGIA	21
7.1 DELINEAMENTO	21
7.2 PARTICIPANTES	21
7.3 INSTRUMENTOS	21
7.3.1 Liebowitz Escala de Ansiedade Social (LSAS)	21
7.3.2 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS).....	22
7.3.3 Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD-7).....	22
7.3.4 Hemograma	22
7.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
7.4.1 Análise dos dados.....	22
7.4.2 Valores NRL, IIS, PRL e MRL.....	23

8 RESULTADOS.....	24
8.1 RECRUTAMENTO	24
8.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	25
8.3 ANSIEDADE SOCIAL NA ESQUIZOFRENIA	26
8.4 ANSIEDADE SOCIAL E INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA	33
9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXO 1. ESCALA LIEBOWITZ	46
ANEXO 2. ESCALAS BPRS E GAD-7	47
ANEXO 3. CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO	48
ANEXO 4. RESUMO ANAIS DE CONGRESSO	49
ANEXO 5. PÔSTER EVENTO	50
ANEXO 6. CERTIFICADO MENÇÃO HONROSA.....	51
ANEXO 7. ARTIGO 1	52
ANEXO 8. ARTIGO 2.....	53

RESUMO

INTRODUÇÃO: Cada vez mais se tem estudos sobre o processo inflamatório em transtornos psiquiátricos, onde se é abordado a inflamação na esquizofrenia. A relação neutrófilo-linfócito (RNL), relação monócito-linfócito (RML) e relação plaqueta-linfócito (RPL) têm sido investigadas como marcadores clínicos circulantes de inflamação crônica em muitas doenças, o onde se inclui a esquizofrenia, e pode ser uma conexão entre transtorno de ansiedade social e inflamação, mesmo com um número limitado de estudos. Além do mais, um novo índice, definido como o índice de imuno-inflamação sistêmica (IIS), tem sido considerado um bom índice para refletir a resposta imune e inflamação sistêmica. **OBJETIVO:** avaliar a associação entre ansiedade social e inflamação em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, medindo principalmente a RNL e secundariamente o IIS, RML e RPL. **MÉTODO:** Estudo transversal com pacientes que frequentam o ambulatório de esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo sistema SUS, que apresentam diagnóstico de esquizofrenia, de ambos os sexos e com idades entre 18-70 anos. A amostra constituiu-se de 82 pacientes. Os instrumentos utilizados são Liebowitz Escala de Ansiedade Social (LSAS), Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) e Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada de 7 itens (GAD-7), e foi utilizada como medida o hemograma e os dados sociodemográficos. **RESULTADOS:** Dos 82 pacientes que atendem aos critérios de inclusão, 59 pacientes apresentaram AS, no qual pontuaram a partir de 32 no LSAS; sendo 12,2% em nível leve de AS, 29,3% moderado e 30,5% grave. Observa-se uma alteração significativa nos marcadores de inflamação nos pacientes com esquizofrenia, principalmente a RNL, estando 42,7% acima do ponto de corte estimado. Houve alterações também na RML (30,5%) e IIS (25,6%), não havendo alterações na RPL (0,0%). Também houve correlação positiva estatisticamente significativa entre a LSAS com RNL, IIS e RPL, sendo que quanto maiores os escores de AS, maiores os valores desses marcadores. Percebe-se significativamente maior prevalência de alterações nas escalas GAD-7 e BPRS e na RNL nos pacientes com AS. **CONCLUSÃO:** Estima-se uma prevalência de 72% de AS em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que frequentam o ambulatório do HCPA. Em nossa investigação, principalmente a RNL foi significativamente maior quando comparada ao ponto de corte na amostra geral. Observamos que quanto maior a gravidade dos sintomas da esquizofrenia, maior é a AS nesses pacientes, e os pacientes com AS mostraram pontuações superiores no BPRS e no GAD-7. Também parece haver maior inflamação nos pacientes com AS, principalmente a RNL, e quanto maiores os escores de AS, maiores os valores da RNL, IIS e RPL. Nossas descobertas indicam que a inflamação parece ser uma característica dos pacientes que apresentam diagnóstico de esquizofrenia, estando de acordo com os achados da literatura, e que a ansiedade social pode ocasionar maiores índices inflamatórios nestes pacientes. Além disso, vimos que esta relação entre inflamação e ansiedade social é independente da esquizofrenia. Estes dados tornam-se importante pensando no aumento de oportunidades de tratamento, abordando a incapacitação e prejuízos por AS, inferindo melhor qualidade de vida nesses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: ansiedade social, esquizofrenia, marcadores periféricos de inflamação.

ABSTRACT

INTRODUCTION: There have been increasing studies on the inflammatory process in psychiatric disorders, where inflammation in schizophrenia is addressed. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) have been investigated as circulating clinical markers of chronic inflammation in many diseases, which includes schizophrenia, and may be a connection between social anxiety disorder and inflammation, even with a limited number of studies. Moreover, a new index, defined as the systemic immune-inflammation index (SII), has been considered a good index to reflect immune response and systemic inflammation. **OBJECTIVE:** assess the association between social anxiety (SA) and inflammation in patients diagnosed with schizophrenia, measuring primarily the NLR, and secondarily the SII, MLR, and PLR. **METHODS:** cross-sectional study with patients attending the schizophrenia outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) through the SUS system, presenting a diagnosis of schizophrenia, of both genders and aged between 18-70 years. The sample consisted of 82 patients. The instruments used were the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), and the 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7), and blood counts and sociodemographic data were used as measures. **RESULTS:** Of the 82 patients who met the inclusion criteria, 59 patients had SA, in which they scored from 32 in the LSAS; 12.2% in mild SA, 29.3% moderate and 30.5% severe. We observed a significant alteration in inflammation markers in patients with schizophrenia, especially NLR, being 42.7% above the estimated cutoff point. There were also changes in MLR (30.5%) and SII (25.6%), with no changes in PLR (0.0%). There was also a statistically significant positive correlation between the LSAS with NLR, SII and PLR, and the higher the SA scores, the higher the values of these markers. A significantly higher prevalence of alterations in the GAD-7 and BPRS scales and in the NLR was noticed in patients with AS. **CONCLUSION:** It is estimated a 72% prevalence of SA in patients diagnosed with schizophrenia who attend the HCPA outpatient clinic. In our investigation, especially the NLR was significantly higher when compared to the cutoff point in the general sample. We observed that the greater the severity of schizophrenia symptoms, the higher the SA in these patients, and patients with SA showed higher scores on the BPRS and GAD-7. There also appears to be greater inflammation in AS patients, especially the NLR, and the higher the SA scores, the higher the NLR, SII, and PLR. Our findings indicate that inflammation seems to be a characteristic of patients diagnosed with schizophrenia, being in agreement with the findings in the literature, and that social anxiety may cause higher inflammatory indices in these patients. Furthermore, we have seen that this relationship between inflammation and social anxiety is independent of schizophrenia. These data become important thinking about the increase of treatment opportunities, addressing disability and impairment by SA, inferring better quality of life in these patients.

KEYWORDS: social anxiety, schizophrenia, peripheral markers of inflammation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIGLA	Significado
RNL	Razão neutrófilos-linfócitos
IIS	Índice de imuno-inflamação sistêmica
RML	Razão monócitos-linfócitos
RPL	Razão plaquetas-linfócitos
TAS	Transtorno de Ansiedade Social
AS	Ansiedade Social
LSAS	Liebowitz Escala de Ansiedade Social
BPRS	Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica
GAD-7	Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. PRISMA Fluxograma	24
Figura 2. Classificação da ansiedade social pela escala de LIEBOWITZ	26
Figura 3. Comparação entre as pontuações médias dos escores de Ansiedade de Performance e o de Ansiedade Social da escala Liebowitz	29
Figura 4. Classificação da gravidade das escalas BPRS e GAD-7	30
Figura 5. Escala BPRS conforme presença ou ausência de ansiedade social	30
Figura 6. Escala GAD-7 conforme presença ou ausência de ansiedade social	31
Figura 7. Prevalência de ansiedade social conforme níveis da escala BPRS.....	32
Figura 8. Diagrama de dispersão da correlação da Liebowitz com RNL	34
Figura 9. Diagrama de dispersão da correlação da Liebowitz com IIS.....	35
Figura 10. Diagrama de dispersão da correlação da Liebowitz com RPL	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra	25
Tabela 2. Comparação dos itens da LSAS em relação a medo e evitação	27
Tabela 3. Associações do BPRS com Ansiedade Social	32
Tabela 4. Estatísticas descritivas e prevalências de alteração dos instrumentos e marcadores de inflamação (hemograma).....	33
Tabela 5. Correlação entre as escalas LIEBOWITZ, GAD-7 e BPRS com os marcadores de inflamação RNL, IIS, RML e RPL, através do coeficiente de correlação de Spearman.....	36
Tabela 6. Prevalência de alterações nas escalas GAD-7 e BPRS e no hemograma conforme classificação da escala de Liebowitz.....	36
Tabela 7. Análise de Regressão de Poisson Multivariada para avaliar fatores independentemente associados a Ansiedade Social	37

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma das quinze maiores causas de incapacitação por doença no mundo, onde aproximadamente metade dos indivíduos tem transtornos mentais e/ou comportamentais concomitantes (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH).

Uma causa é a maior dificuldade de enfrentar situações sociais devido a alto grau de ansiedade, que faz com que pacientes se sintam mais seguros afastados de encontros sociais no trabalho, lazer e família (WEITTENHILLER et. al., 2021).

Existem evidências relacionando os marcadores inflamatórios, especialmente razão neutrófilos-linfócitos (RNL) em esquizofrenia (BALCIOGLU, 2020; ÖZDIN; BÖKEB, 2019; SEMIZ, et. al., 2014; KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016; ÖZDIN et. al., 2017; BRINN; STONE, 2020; SAHIN et. al., 2020; ZHU, 2022) e inflamação nos transtornos de ansiedade (MICHPOULOS et. al., 2017; UZUN; AKINCI, 2020; WON; KIM, 2020); e alta prevalência de ansiedade social em esquizofrenia (AIKAWA et. al., 2018; KIBRU et. al., 2020; ROY et. al., 2018).

Apesar disto, não existem estudos buscando verificar se pessoas com diagnóstico de esquizofrenia complicada por ansiedade social possuem marcadores inflamatórios mais elevados e se a persistência deste estado inflamatório está associada a pior curso e prognóstico.

Visto isso, o presente estudo tem o objetivo de medir de forma sistemática pessoas com esquizofrenia com e sem ansiedade social e correlacionar um marcador não invasivo e barato de estado inflamatório com ansiedade social em pessoas com o diagnóstico de esquizofrenia. Foi realizado um estudo transversal com pacientes que frequentam o ambulatório de esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Nossa hipótese é que há associação entre inflamação e ansiedade social em pacientes portadores de esquizofrenia.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ESQUIZOFRENIA E ANSIEDADE SOCIAL

A esquizofrenia é uma doença mental grave, desafiadora, complexa, incidente em cerca de 1% da população mundial (aproximadamente 70 milhões de pessoas), causadora de prejuízo ao portador e família, de origem multifatorial (SILVA et. al., 2016). Fatores genéticos desempenham um papel importante no seu desenvolvimento (GABBARD, 2016), sendo considerada um distúrbio neuropsiquiátrico familiar (CLAIR; LANG, 2021), onde estudos controlados sugerem uma concordância para esquizofrenia em gêmeos monozigóticos de 40 a 50% e uma heterogeneidade genética (GABBARD, 2016; CLAIR; LANG, 2021), com mais de um gene envolvido e mais de um quadro genético subjacente ao transtorno (GABBARD, 2016); e estudos de gêmeos, famílias e adoção sugerem uma hereditariedade de 70% a 80% (CLAIR; LANG, 2021). Mas também há as exposições ambientais que aumentam o risco de esquizofrenia e Clair; Lang (2021) as dividem em pós-natais (urbanicidade, migração, trauma/adversidade na infância e abuso de cannabis) e pré-natais (idade avançada dos pais no momento da concepção, estação do nascimento, exposição pré-natal a infecções e efeitos da desnutrição pré-natal).

O diagnóstico da esquizofrenia envolve um conjunto de sinais e sintomas e um funcionamento profissional ou social prejudicado (DSM-5-TR, 2022). Seus sintomas afetam a percepção, pensamento, afeto e comportamento (RUIZ-IRIONDO et. al., 2019), sem nenhum sintoma patognomônico (DSM-5-TR, 2022), e envolvem distorções da percepção em relação a si mesmo e com a realidade externa (SILVA et. al., 2016).

As perturbações do fluxo do pensamento podem ser bloqueios, estereotípias e estagnações e as do conteúdo do pensamento inclui associações bizarras, hermetismo, verbigeração e ambivalência, sem contar que pode haver bizarrices afetivas ou volitivas (QUINET, 2009)

São necessários dois ou mais dos seguintes sintomas para o diagnóstico: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico e sintomas negativos, como expressão emocional diminuída ou avolia; sendo que pelo menos um dos sintomas sejam os três primeiros citados (DSM-5-TR, 2022).

Gabbard (2016) menciona uma organização útil da sintomatologia descritiva da esquizofrenia em três grupos: sintomas positivos, sintomas negativos e relações interpessoais transtornadas. Este último tende a se desenvolver durante um longo período e inclui inúmeras e variadas dificuldades interpessoais, tais como: retraimento, expressões inapropriadas de agressividade e sexualidade, falta de consciência das necessidades dos outros, exigências excessivas e incapacidade de fazer contatos significativos com outras pessoas.

O planejamento psicoterápico pode ser auxiliado pela consideração da sequência típica das seguintes fases: pré-morbida, onde as dificuldades cognitivas e sociais são identificáveis ao longo da infância; prodrômica, onde há declínios cognitivos e sociais, assim como alterações do pensamento, da personalidade e do humor, com sintomas sublimiáres que possuem caráter semelhante ao psicótico; na psicótica, que aparecem os sintomas positivos floridos, como delírios e alucinações; fase transitória de recuperação que pode durar de meses a anos e é caracterizada pela ambivalência em relação ao tratamento, tendência à recaída sob estresse e depressão e ansiedade comórbidas. E a fase estável e crônica que inclui geralmente sintomas negativos persistentes, remissões e exacerbações dos sintomas psicóticos e déficits cognitivos (KESHAVAN; EACK, 2014 citado por GABBARD, 2016).

A ansiedade social (AS) ou fobia social não está incluída entre os sintomas necessários da esquizofrenia, mas é frequente antes do surgimento do transtorno (SILVA et. al., 2016), e pode representar tanto um resíduo quanto uma complicação da doença, contribuindo para grande sofrimento pessoal e prejuízo funcional após a fase aguda da esquizofrenia.

AS é compreendida pelo medo ou ansiedade acentuados ou intensos de uma ou mais situações sociais em que o indivíduo é exposto a possível avaliação por outras pessoas (DSM-5-TR, 2022), em decorrência da avaliação negativa (BARZEVA et. al., 2019; DSM-5-TR, 2022), possibilidade de julgamento ou rejeição (BARZEVA et. al., 2019). Têm-se a preocupação de que será julgado como ansioso, débil, maluco, amedrontado, desagradável, etc.; teme agir ou aparecer de certa forma ou demonstrar sintomas de ansiedade, tais como ruborizar, tremer, transpirar, tropeçar nas palavras (DSM-5-TR, 2022). Esta é uma experiência complicadora na esquizofrenia, uma vez que o indivíduo já percebe ameaças à sua integridade (TEIXEIRA; BELMONTE-DE-ABREU, 2022; 2023).

O transtorno da ansiedade social (TAS) começa mais comumente durante o início da infância ou na adolescência e cerca de 70 a 80% das pessoas cumprem os critérios de outros diagnósticos (BARLOW, 2016). Fato importante é que a maioria dos indivíduos com essa

condição não busca tratamento a menos que desenvolva um outro transtorno mental (SCHNEIER et al., 1992; citado por BARLOW, 2016).

É um distúrbio interpessoal, intrapessoal e do sistema social, com interação e comunicação recíprocas prejudicadas, como a falha de coesão e rejeição social, sentimentos emocionais e físicos, como o nervosismo e sudorese, atitude de evitação às situações temidas e crenças disfuncionais, em situações sociais ou ao imaginar estes momentos (HUNGER et. al., 2019). O DSM-5-TR (2022) inclui um especificador relacionado apenas a desempenho, no qual o medo se restringe a falar ou atuar em público.

O TAS está associado a taxas elevadas de evasão escolar e prejuízos no bem-estar, no emprego, na produtividade no ambiente de trabalho, no status socioeconômico (DSM-5-TR, 2022) e na qualidade de vida. (DSM-5-TR; NEMOTO et. al, 2019). O transtorno também está associado a ser solteiro, não casado ou divorciado e sem filhos, particularmente entre os homens (DSM-5-TR, 2022), inferindo menos probabilidade de se casar, mesmo em comparação a pessoas com outros transtornos de ansiedade (BARLOW, 2016).

Este funcionamento social prejudicado abrange a incapacidade para uma vida independente e pode limitar o prognóstico e a recuperação a longo prazo tanto mental quanto fisicamente em pacientes com esquizofrenia. A ansiedade social, que pode causar evitação social ativa e isolamento social, é conhecida por ser um obstáculo para as pessoas viverem na comunidade (NEMOTO et. al, 2019).

O envolvimento social importante para a saúde e o bem-estar pode ser difícil para as pessoas com esquizofrenia. Pesquisas anteriores indicam que, apesar de expressar interesse em interações sociais, as pessoas com esquizofrenia relatam passar menos tempo com outras pessoas e se sentirem solitárias. As motivações e barreiras sociais podem desempenhar um papel importante para a compreensão do engajamento social na esquizofrenia (WEITTENHILLER et. al., 2021).

Essa comorbidade do TAS em esquizofrenia é visualizada em muitos estudos (AIKAWA et. al., 2018; KIBRU et. al., 2020; NEMOTO et. al, 2019; TEIXEIRA; BELMONTE-DE-ABREU, 2022; 2023), afetando negativamente a qualidade de vida, os resultados do tratamento (AIKAWA et. al., 2018; KIBRU et. al., 2020), a adesão à medicação (KIBRU et. al., 2020), e pode estar associada à cognição social, funcionamento social, e fatores clínicos específicos, como duração da doença (AIKAWA et. al., 2018) e idade de início (AIKAWA et. al., 2018; KIBRU

et. al., 2020), sexo masculino, sintomas positivos, sintomas de depressão/ansiedade, suporte social ruim, hospitalização e ideação e tentativas de suicídio (KIBRU et. al., 2020).

Acredita-se que no primeiro episódio de esquizofrenia, há uma alta comorbidade com TAS, onde sintomas negativos e baixa autoestima também estão consistentemente correlacionados. Esses distúrbios são observados com mais frequência em pacientes com histórico de abuso sexual na infância, ansiedade de separação e fobia escolar (KIBRU et. al., 2020).

No estudo de Roy et. al. (2018) observa-se uma prevalência de TAS de 28,8% ao longo da vida dos pacientes esquizofrênicos, sendo que antes já tinham realizado pesquisa com prevalência de 47,5% de TAS na psicose, com a subdivisão de transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, psicose sem outra especificação e transtorno esquizofreniforme (ROY et al., 2015, citado por ROY et. al., 2018). Em outra pesquisa, com 423 pacientes esquizofrênicos, a prevalência de TAS foi de 36,2%, sendo que 18,66%, 11,78% e 5,77% respectivamente apresentaram sintomas leves, moderados e graves de AS (KIBRU et. al., 2020). Já em outra amostra de 109 participantes, 52,7% tiveram escores na escala Liebowitz (LSAS) mais altos de 30, sugerindo que seus sintomas de AS atingiram um nível clínico (AIKAWA et. al., 2018).

Com isso, parece não ser exagero dizer que os tratamentos direcionados à ansiedade social são fundamentais para alcançar uma recuperação completa em pacientes com esquizofrenia (NEMOTO et. al., 2020).

2.2 MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMAÇÃO

Um processo biológico que tem sido cada vez mais questionado na última década é o sistema inflamatório, pois tem um papel claro na fisiopatologia da doença mental e física crônica (MICHOPoulos et. al., 2017). A inflamação é uma resposta iniciada pelo corpo contra fatores endógenos ou exógenos e é necessária, mas não específica para a continuação da vida. Recentemente, muitos estudos têm sido realizados de como a inflamação causa um aumento no número de neutrófilos e uma diminuição do número de linfócitos, sendo que a proporção desses dois subgrupos é usada como um indicador de inflamação (ÖZDIN; BÖKEB, 2019). É um mecanismo complexo baseado em múltiplas vias biológicas e intimamente ligada ao estresse oxidativo (BALCIOGLU, 2020).

Inflamação e disfunção imunológica podem contribuir para sintomas cognitivos, negativos e positivos na esquizofrenia, onde interações complexas entre o sistema imunológico e o cérebro podem ter importantes implicações etiológicas e terapêuticas para distúrbios cerebrais neuropsiquiátricos. Sendo que o sistema imunológico e o cérebro compartilham algumas características fundamentais: são sistemas altamente integrados e complexos com memória, que se desenvolvem por meio de interações com o ambiente externo, capazes de distinguir entre o próprio e o não próprio e responder de forma adaptativa (KHANDAKER, et. al., 2015).

Vários marcadores periféricos têm sido utilizados como medida indireta de atividade inflamatória no cérebro em transtornos psiquiátricos (BRINN; STONE, 2020; KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016; BINICI; ÖZYURT, 2019; ÖZDIN; BÖKEB, 2019; SAHIN et. al., 2020). Estes podem ser calculados em condições simples de laboratório (SAHIN et. al., 2020), a partir de um hemograma completo (BRINN; STONE, 2020; BALCIOGLU, 2020; MOOSAZADEH, 2019; WEI et. al., 2022), e são indicadores relacionados à resposta imune (MENG et. al., 2017).

A razão de neutrófilos-linfócitos (RNL), monócitos-linfócitos (RML) e plaquetas-linfócitos (RPL) têm sido investigadas como marcadores clínicos circulantes de baixo custo e facilmente obtidas de inflamação crônica em muitas doenças (INANLI et. al., 2019; FORGET, 2017; MENG et. al., 2017; ÖZDIN; SARISOY; BOKE, 2017; ÖZDIN; BÖKEB, 2019; SAHIN et. al., 2020), especialmente RNL (SEMIZ et. al., 2014; KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016; BINICI; ÖZYURT, 2019) que constitui parâmetros dos sistemas imune inato (neutrófilos) e adaptativo (linfócitos) (BRINN; STONE, 2020; ZAHOREC, 2021; SONG, 2021) e pode ser menos afetado por variáveis de confusão (BRINN; STONE, 2020), sendo um biomarcador eficaz para identificar os pacientes que podem beneficiar-se do tratamento farmacológico anti-inflamatório adjuvante (BRINN; STONE, 2020) e com isso mais confiável (SAHIN et. al., 2020; ZAHOREC, 2021).

Os neutrófilos são o tipo mais abundante de glóbulos brancos no corpo, os principais tipos de células no sistema imunológico inato e a primeira linha de defesa celular contra infecções. Os linfócitos são componentes do sistema imunológico adaptativo e desempenham um papel importante na resposta imune do corpo, incluindo a produção de anticorpos e a imunidade mediada por células. Os monócitos, importantes componentes da resposta imune inata contra patógenos, representam as células mais importantes para a secreção de citocinas pró-inflamatórias e pró-oxidantes. As plaquetas podem regular a permeabilidade das células

endoteliais e o recrutamento de neutrófilos, macrófagos e seus efetores, e as plaquetas ativadas têm funções inflamatórias em várias condições fisiológicas e patológicas (WEI et. al., 2022).

O aumento de RNL está associado a doenças malignas, cardiovasculares, pancreatite, síndrome inflamatória do intestino e traumas (KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016; SONG, 2021) e em pacientes com demência, dependência de álcool, transtornos de personalidade específicos e retardo mental leve (BRINN; STONE, 2020), transtornos esquizoafetivo (SAHIN et. al., 2020), afetivo bipolar e depressivo (BALCIOGLU, 2020; BRINN; STONE, 2020; SAHIN et. al., 2020) e transtornos de ansiedade, incluindo os não fóbicos (BRINN; STONE, 2020) e como também o transtorno obsessivo-compulsivo (BINICI; ÖZYURT, 2019). Além disso, RNL pode ser preditivo de mortalidade na população em geral e, portanto, ter impacto geral da inflamação e imunidade na saúde (SONG, 2021).

Além do mais, um novo índice, definido como o índice de imuno-inflamação sistêmica (IIS), com base na contagem de linfócitos, neutrófilos e plaquetas (DEMIRYÜREK, et. al., 2022; HUANG et. al., 2019; MENG et. al., 2017; WEI et. al., 2022); tem sido considerado um bom índice (HUANG et. al., 2019), e até mesmo um melhor índice para refletir a resposta imune local e a inflamação sistêmica, pois seu alto valor prognóstico foi confirmado em uma variedade de tumores (HUANG et. al., 2019; WEI et. al., 2022), infarto cerebral, doença cardiovascular e pancreatite aguda (WEI et. al., 2022).

É promissor como fator preditivo independente para o prognóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular após a cirurgia e relacionado com vários tipos de câncer (gástrico, próstata, pulmão esôfago) (MENG et. al., 2017). Sem contar que maior RNL e IIS foram encontrados em pacientes com depressão e ansiedade na pesquisa de Demiryürek, et. al., (2022). Também já se tem estudos mostrando a elevação de IIS nos pacientes com esquizofrenia (WEI et. al., 2022).

Diversos autores citam a hipótese da inflamação frequentemente na esquizofrenia (BALCIOGLU, 2020; ÖZDIN; BÖKEB, 2019; SEMIZ, et. al., 2014; KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016; ÖZDIN et. al., 2017; BRINN; STONE, 2020; SAHIN et. al., 2020; ZHU, 2022), seja na patogênese (BALCIOGLU, 2020; KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016; ÖZDIN; BÖKEB, 2019) como na fisiopatologia (SEMIZ et. al., 2014), onde a contagem de linfócitos foi menor e a de neutrófilos considerada mais alta nesses pacientes (ÖZDIN; BÖKEB, 2019; KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016; ÖZDIN et. al., 2017; ZHU, 2022).

Os marcadores inflamatórios periféricos parecem não variar significativamente entre pacientes com recaída e remissão, sugerindo que a inflamação é um marcador de traço para a esquizofrenia (BALCIOGLU, 2020).

Essa inflamação na esquizofrenia parece ter associações com aumento de citocinas pró-inflamatórias, doenças autoimunes (BALCIOGLU, 2020; ÖZDIN; BÖKEB, 2019), doenças infecciosas (ÖZDIN; BÖKEB, 2019), e estresse oxidativo (BALCIOGLU, 2020; KULAKSIZOGLU; KULAKSIZOGLU, 2016). A inflamação crônica pode afetar a síntese de neurotransmissores, resultando em neurotoxicidade e dano ao fluxo sanguíneo microvascular cerebral pela ativação dos receptores de adrenalina, eventualmente levando a uma estrutura vascular cerebral anormal e causando sintomas de psicose (ZHU, 2022).

Também há evidências que os transtornos de ansiedade podem estar relacionados a marcadores pró-inflamatórios aumentados (MICHPOULOS et. al., 2017; UZUN; AKINCI, 2020; WON; KIM, 2020), onde há alterações induzidas pelo estresse no sistema imunológico, pois o estresse crônico pode levar à disrupção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo, o que, por sua vez, pode induzir condições pró-inflamatórias sistêmicas (WON; KIM, 2020).

Michopoulos et. al. (2017) mostra como os marcadores pró-inflamatórios podem modular diretamente o comportamento afetivo: a hiperatividade do sistema nervoso central (SNC) e a diminuição do sistema nervoso parassimpático aumentam a liberação de citocinas pró-inflamatórias. A capacidade suprimida dos glicocorticoides de inibir os processos inflamatórios nesses estados de estresse crônico também contribui para um estado pró-inflamatório que pode influenciar os sistemas de neurotransmissores, neurocircuitos e o comportamento afetivo. Então as citocinas podem contribuir para a manutenção dos sintomas baseados em medo e ansiedade, afetando a atividade e as conexões de regiões do cérebro da amígdala, hipocampo, ínsula, córtex pré-frontal medial e cíngulo anterior.

3 JUSTIFICATIVA

Há muitas evidências científicas relacionando os marcadores periféricos de inflamação com a esquizofrenia, especialmente RNL que tende a estar alterado, e alguns estudos sobre transtornos de ansiedade e inflamação; mas ninguém até o presente verificou se estes níveis são diferentes em esquizofrênicos que apresentam AS como comorbidade.

Sem contar que, há alta taxa de incapacitação por ansiedade social em esquizofrenia mesmo eles estando sem psicose ativa, o que corrobora com a hipótese de que a ansiedade venha a desempenhar maior inflamação e, conseqüentemente, gravidade, nestes pacientes. Então, proclamamos a possibilidade de redução da incapacidade em pacientes esquizofrênicos com medidas de correção de AS.

4 HIPÓTESE

Nossa primeira hipótese é que existe inflamação, ou seja, alteração na RNL em pacientes com esquizofrenia e ansiedade social, em comparação com pacientes com esquizofrenia e sem ansiedade social. E a segunda hipótese é que os demais marcadores (IIS, RML e RPL) também estejam mais alterados em esquizofrênicos com ansiedade social do que sem essa comorbidade.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre ansiedade social e inflamação em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, medindo principalmente a RNL.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Verificar se há alteração na RNL em pacientes com esquizofrenia e ansiedade social em relação a pacientes com esquizofrenia sem ansiedade social.

b) Investigar se há alteração nas outras razões – IIS, RML e RPL em pacientes com esquizofrenia e ansiedade social em relação a pacientes com esquizofrenia sem essa comorbidade.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os participantes receberam convite e informações sobre a pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e após isso, incluídos na pesquisa. Também houve acesso e consulta aos prontuários dos pacientes, a fim de averiguar as informações necessárias para o estudo. Fato importante mencionar, é que se realizou um estudo piloto com as escalas antes da aplicação propriamente dita com os pacientes, a fim de melhor familiarização das ferramentas, segurança na aplicação e entendimento das mesmas.

7 METODOLOGIA

7.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo transversal de associação entre ansiedade social comórbida e níveis de marcadores periféricos de inflamação, especialmente a RNL, em pacientes esquizofrênicos. Incluiu-se um novo biomarcador estudado, o IIS por parecer também ser confiável.

7.2 PARTICIPANTES

Foram incluídas na pesquisa pacientes do ambulatório de Esquizofrenia do HCPA, que apresentaram diagnóstico de esquizofrenia, estabilizados, de ambos os sexos, com idades entre 18-70 anos, que aceitaram participar do estudo e que não possuíam problemas visuais e/ou auditivos que pudessem interferir na realização dos instrumentos. Já os critérios de exclusão foram: pacientes com esquizofrenia na fase psicose ativa, outros diagnósticos psiquiátricos, retardo mental moderado e grave, déficit cognitivo, inflamação crônica ou ativa ou doença autoimune e tratamento com antiinflamatório.

7.3 INSTRUMENTOS

7.3.1 Liebowitz Escala de Ansiedade Social (LSAS): desenvolvida em 1987 por Michel Liebowitz e traduzida, adaptada e validada em quatro idiomas, incluindo o português (DOS SANTOS et. al., 2013). É um questionário de 24 itens que avalia o medo/ansiedade e evitação em situações sociais específicas (CABALLO et. al., 2019), sendo 11 itens relacionados à interação social e 13 itens relacionados com o desempenho público (RYTWINSKI et. al., 2009).

Escala de quatro pontos variando de 0 = nenhum a 3 = grave e a pontuação total é obtida somando as colunas de medo e evitação (CABALLO et. al., 2019; RYTWINSKI et. al., 2009). Quanto às classificações dos resultados, vê-se que não há um consenso na literatura. Nos baseamos no estudo brasileiro de Dos Santos et. al. (2013) que menciona 32 como bom valor para ponto de corte, então seguimos a seguinte classificação: fobia social leve (32-43 pontos), moderada (44-81) e grave (a partir de 82 pontos).

7.3.2 Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS): 18 itens referentes a aspectos da sintomatologia do paciente, onde se utiliza preferentemente como medida de gravidade e diferenciação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. É uma escala Likert de pontuação de 7 pontos, onde 0 = ausente, 1 = normal, 2 = doença limítrofe, 3 = doença leve, 4 = moderadamente doente e 5 = acentuadamente doente e 6 = gravemente doente e 7 = extremamente doente. A pontuação de corte para a remissão da esquizofrenia no BPRS-6 foi menor que 5, enquanto as faixas de gravidade leve, moderada e grave foram de 5–9, 10–19 e maior que 20, respectivamente (PARK, 2019). Alguns estudos abordam os domínios/dimensões dessa escala (VAN DORN et. al., 2016; MEDEIROS et. al., 2017; FREITAS, 2018), mas nos baseamos no de Van Dorn et. al. (2016) para a seguinte classificação: domínio positivo (itens ideias de grandeza, desconfiança, comportamento alucinatório e alteração no conteúdo do pensamento), negativo (retraimento afetivo, retardamento psicomotor e afeto embotado), afetivo (preocupação somática, ansiedade, sentimento de culpa, humor depressivo e hostilidade) e desorganização cognitiva (desorganização conceitual, tensão, maneirismos e postura, falta de cooperação, excitação e desorientação).

7.3.3 Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD-7): é uma escala Likert de 4 pontos (0-3) variando de “nunca” a “todos os “dias”, perguntando a frequência em que o paciente foi incomodado. O índice é obtido pela soma das pontuações, sendo que os pontos de corte 5, 10 e 15 permitem classificar a ansiedade em nenhuma/normal (0–4), leve (5–9), moderada (10–14) e grave (15–21) (SOUSA et. al., 2015).

7.3.4 Hemograma: obtido através da amostra de sangue do paciente, a fim de medir os biomarcadores de inflamação. O hemograma já é um exame de rotina do ambulatório e este foi visualizado nos prontuários dos pacientes. Alguns pacientes realizam o hemograma em outro local, sendo solicitado ao paciente ou familiar o acesso.

7.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

7.4.1 Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada utilizando-se o software *Statistical Package of Social Science* (SSP) versão 27.0, onde foram analisados 82 indivíduos. Efetuou-se uma análise descritiva das características clínicas e sociodemográficas do total da amostra e de ambos os grupos, mostradas como média e desvio padrão ou frequência e porcentagem. As variáveis quantitativas (marcadores de inflamação, idade, tempo de diagnóstico da esquizofrenia, número de internações psiquiátricas) foram descritas através da média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas (gênero, renda familiar, escolaridade, escalas, medicamentos, comorbidades) foram descritas por frequências absolutas e porcentagens.

O Teste t-student foi utilizado para comparar médias entre os grupos com ansiedade social e sem ansiedade social. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi aplicado. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados. O coeficiente de correlação de Spearman foi aplicado para avaliar as correlações entre os marcadores de inflamação e as escalas em estudo. Para a comparação dos itens da Escala Liebowitz em relação a medo e evitação e entre as ansiedades de performance e social, foi utilizado o teste de Wilcoxon. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Para controle de fatores confundidores, a análise de Regressão de Poisson multivariada foi utilizada para avaliar fatores independentemente associados à ansiedade social. O critério para a entrada da variável no modelo foi de que esta apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise bivariada e o para a permanência no modelo final foi de que a mesma apresentasse um valor $p < 0,10$. A medida de efeito utilizada foi a Razão de Prevalências (RP) em conjunto com o intervalo de 95% de confiança.

7.4.2 Valores RNL, IIS, RPL e RML

Há na literatura alguns estudos citando os valores considerados normais para RNL, como por exemplo o de Forget (2017), que identificou estes valores na população belga adulta, não geriátrica e com bom estado de saúde entre 0,78 e 3,53. Já em um estudo de corte para RNL, RML e RPL em mais de 2.000 indivíduos entre a população iraniana, as médias foram $1,70 \pm 0,70$, $11,15 \pm 3,14$ e $117,05 \pm 47,73$, respectivamente (MOOSAZADEH, 2019). E na pesquisa de coorte de 450 pessoas chinesas saudáveis os intervalos de referência foram: RNL entre 18-65 anos

mulher (0,85-3,06) e homem (0,90-2,94), RPL entre 18-65 anos (61-179), RML entre 18-65 anos mulher (0,10-0,32) e homem (0,12-0,35) e IIS (161-761) (MENG et. al., 2018); este último biomarcador teve valor de corte de 679,96 na pesquisa de Adali et. al. (2022).

Os pontos de corte em outra pesquisa foram calculados entre pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular de conduto auditivo externo com e sem recorrência pré-operatória e os considerados ideais foram $3,75 \times 10^9/L$ para contagem de neutrófilos, $1,77 \times 10^9/L$ para contagem de linfócitos, 2,325 para RNL, 157,9 para RPL e 3,065 para RLM (LI; SHI; DAI, 2022). Em estudos com a população brasileira temos o de Szor (2019), onde o valor de corte para RNL foi de 2,44; e também o de Eyff et. al. (2018), com pontos de corte para RNL e RPL de 2,80 e 362 respectivamente.

Para o presente estudo, utilizamos os seguintes pontos de corte que foram mencionados acima: 2,80 para RNL, 761 para IIS, 0,35 para RML e 362 para RPL.

8 RESULTADOS

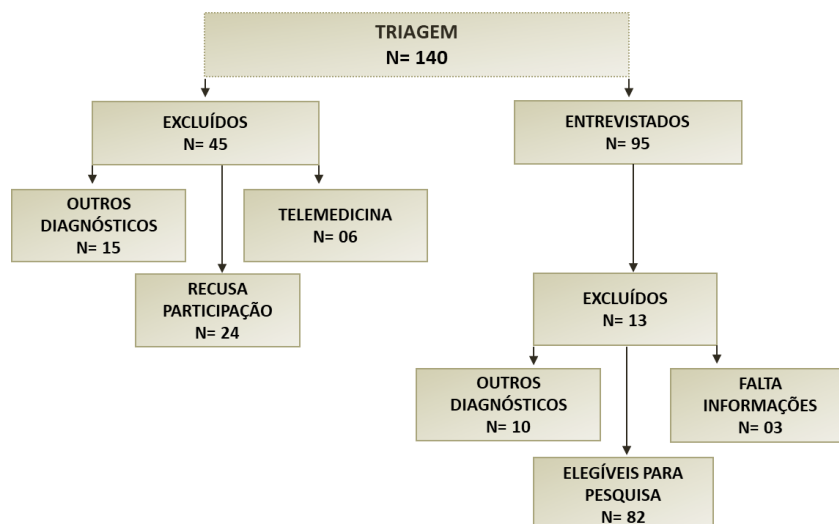
8.1 RECRUTAMENTO

Dos 140 pacientes em triagem, excluiu-se 45 pacientes, 15 destes por visualizar no prontuário eletrônico que não possuíam diagnóstico de esquizofrenia, 06 por estarem na modalidade de atendimento em telemedicina e 24 por não aceitaram participar da pesquisa.

Foram entrevistados 95 pacientes, destes excluídos 13 pacientes, 10 deles por apresentarem outros diagnósticos (esquizoafetivo, transtorno bipolar, autismo, transtorno psicótico agudo, psicose por doença cognitiva, transtorno orgânico da personalidade) e 03 pacientes por faltar informações e não terem respondido a todas as escalas.

Com isso, a amostra constituiu-se de 82 pacientes, conforme mostra o fluxograma abaixo.

Figura 1. PRISMA Fluxograma: pacientes triados, entrevistados, excluídos, incluídos, elegíveis.



Fonte: Elaboração própria.

8.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

A amostra constituiu-se de 82 pacientes, sendo 61 pacientes (74,4%) do sexo masculino e 21 pacientes (25,6%) do sexo feminino. A média de idade foi de 47,3 anos, e de escolaridade mais frequente foi ensino médio completo (47,6%), seguido por ensino fundamental completo (32,9%). A mediana de renda familiar foi de 03 salários mínimos.

Quanto às características clínicas, as médias de idade de início da esquizofrenia e duração da doença foram 21,9 anos e 25,4 anos, respectivamente. Já o número de internações psiquiátricas se teve como mediana 02 internações.

A frequência de pacientes com comorbidades foi de 79,3%, e as principais encontradas nesses pacientes foram obesidade (28%), dislipidemia (17,1%), tabagismo (15,9%) e diabetes (14,6%). A maioria dos pacientes estavam realizando tratamento com Clozapina (96,3%) e 31,7% faziam uso de outros antipsicóticos. Os outros medicamentos mais utilizados foi o Clonazepan (37,8%) e a Amitriptilina (12,2%).

Não se percebe diferenças significativas das variáveis entre os grupos com AS e sem AS, ($p > 0,050$), no qual parece haver homogeneidade especialmente em média de idade, escolaridade, idade início da doença, duração da esquizofrenia, número de internações e uso de clozapina. Estas características demográficas e clínicas da amostra estão mais detalhadas na tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas da amostra: idade; gênero, situação educacional; renda familiar; número de internações; tempo da doença; comorbidades, medicamentos na amostra total e por grupos.

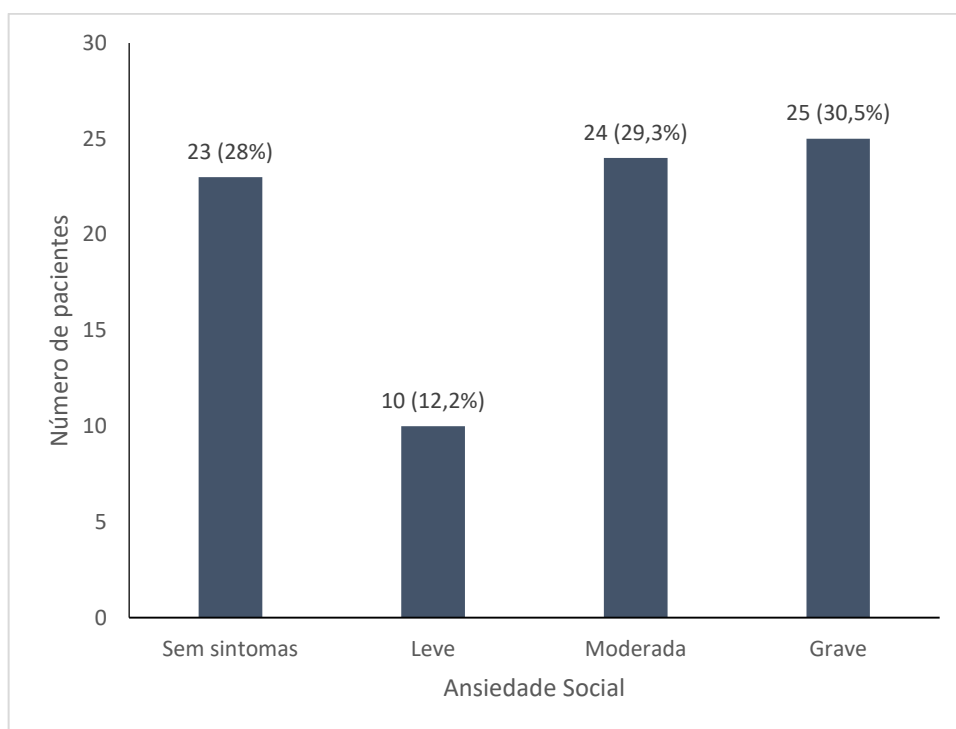
Variáveis	Amostra total (n=82; 100%)	Sem AS (n=23; 28%)	Com AS (n=59; 72%)	p
Idade (anos) – média ± DP	47,3 ± 11,2	48,6 ± 10,8	46,8 ± 11,4	0,512
Sexo – n(%)				0,178
Masculino	61 (74,4)	20 (87,0)	41 (69,5)	
Feminino	21 (25,6)	3 (13,0)	18 (30,5)	
Escolaridade – n(%)				0,643
Fundamental incompleto	13 (15,9)	2 (8,7)	11 (18,6)	
Fundamental completo	27 (32,9)	7 (30,4)	20 (33,9)	
Médio completo	39 (47,6)	13 (56,5)	26 (44,1)	
Superior completo	3 (3,7)	1 (4,3)	2 (3,4)	
Renda (s.m.) – mediana (P25 – P75)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	2 (2 – 3)	0,271
Idade de início (anos) – média ± DP	21,9 ± 6,3	22,4 ± 6,2	21,7 ± 6,4	0,648
Duração da doença (anos) – média ± DP	25,4 ± 10,6	26,2 ± 9,0	25,1 ± 11,2	0,674
Número de internações – mediana (P25 – P75)	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0,967
Comorbidades – n(%)				0,372
Sim	65 (79,3)	20 (87,0)	45 (76,3)	
Não	17 (20,7)	3 (13,0)	14 (23,7)	
Tipos de Comorbidades – n(%)				
Dislipidemia	14 (17,1)	4 (17,4)	10 (16,9)	1,000
Tabagismo	13 (15,9)	5 (21,7)	8 (13,6)	0,501
Diabetes	12 (14,6)	2 (8,7)	10 (16,9)	0,494
Obesidade	23 (28,0)	4 (17,4)	19 (32,2)	0,286
Uso de medicamentos – n(%)				
Clozapina	79 (96,3)	23 (100)	56 (94,9)	0,556
Outros antipsicóticos	26 (31,7)	5 (21,7)	21 (35,6)	0,344
Clonazepan	31 (37,8)	6 (26,1)	25 (42,4)	0,266
Amitriptilina	10 (12,2)	5 (21,7)	5 (8,5)	0,134

8.3 ANSIEDADE SOCIAL NA ESQUIZOFRENIA

Realizou-se resultados prévios antes da conclusão da aplicação das ferramentas e análises finais com a prevalência da ansiedade social (AS) nos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, onde a amostra consistiu em 58 pacientes e destes 47 apresentaram AS, estimando uma prevalência de 81,03% de TAS comórbido, estando 14,89% em nível leve de AS, 38,29% moderado e 46,80% grave (TEIXEIRA; BELMONTE-DE-ABREU, 2022; 2023) (Anexos 4 e 5).

Na presente investigação, dos 82 pacientes que atendem aos critérios de inclusão, 59 pacientes (72%) apresentaram AS como comorbidade, no qual pontuaram a partir de 32 na escala Liebowitz; sendo 12,2% em nível leve de AS, 29,3% moderado e 30,5% grave (figura 2).

Figura 2. Classificação da ansiedade social pela Liebowitz.



A comparação entre as pontuações de medo e evitação para a Liebowitz está apresentada na Tabela 4. Em relação ao medo, os itens que se destacam com maiores pontuações são: “Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência”, “Encontrar com estranhos”, “Ser o centro das atenções” e “Falar em uma reunião”. Em relação à evitação os itens com maiores pontuações foram: “Falar com pessoas em posição de autoridade”, “Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência”, “Falar com pessoas que você não conhece muito bem”, “Encontrar com estranhos”, “Ser o centro das atenções” e “Falar em uma reunião”. Percebe-se que 4 itens se destacam em ambos (referente as frases de números 6, 12, 15 e 16).

Quando se comparam as pontuações de medo e evitação, níveis significativamente mais elevados são obtidos para evitação em relação aos itens “Falar com pessoas em posição de autoridade”, “Falar com pessoas que você não conhece muito bem”, “Expressar uma discordância ou desaprovação para pessoas que você não conheça bem”, “Dar uma festa”, e as

pontuações totais em escore total e escore de AS. A evitação está com o total de escore de 28,5 pontos e o medo em 25 pontos.

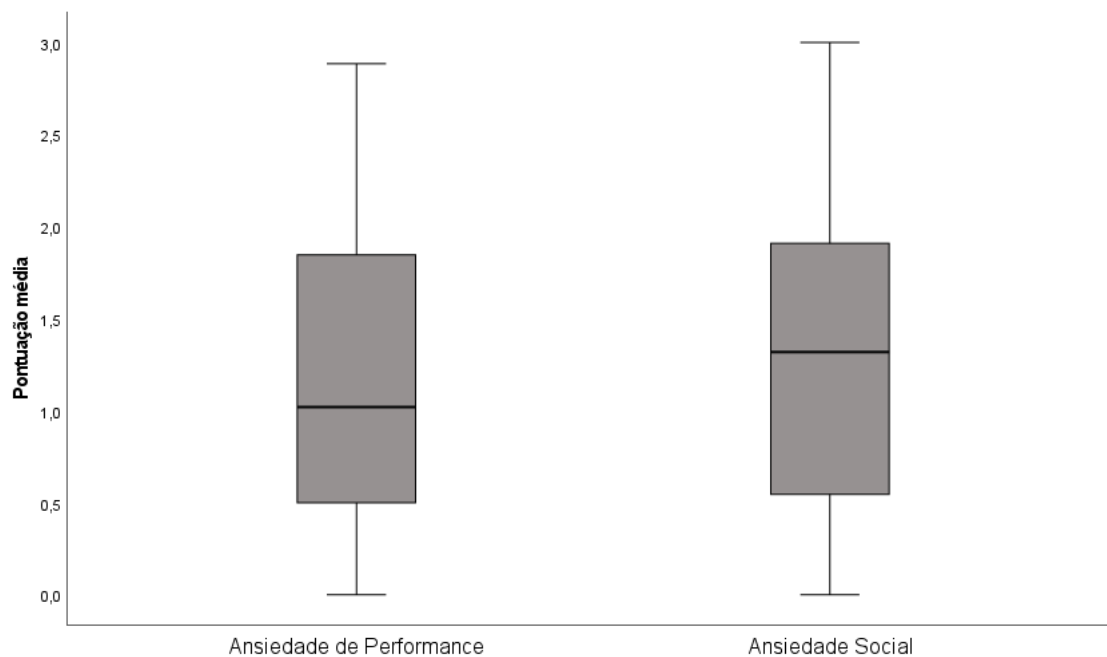
Tabela 2. Comparação dos itens da Liebowitz em relação a medo e evitação.

Itens	Medo	Evitação	p
	Mediana (P25 – P75)	Mediana (P25 – P75)	
1. Telefonar em público.	0 (0 – 2)	1 (0 – 3)	0,068
2. Participação em pequenos grupos.	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	0,838
3. Comer em locais públicos.	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,660
4. Beber com outros em locais públicos.	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,115
5. Falar com pessoas em posição de autoridade.	1 (0 – 2)	2 (0 – 3)	0,030
6. Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência.	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0,948
7. Ir a uma festa.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,657
8. Trabalhar sendo observado.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,946
9. Escrever sendo observado.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,451
10. Chamar alguém que você não conhece muito bem.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,128
11. Falar com pessoas que você não conhece muito bem.	1 (0 – 2)	2 (0 – 2)	0,033
12. Encontrar com estranhos.	2 (0 – 3)	2 (0 – 3)	0,783
13. Urinar em banheiro público.	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,484
14. Entrar em uma sala onde outros já estão sentados.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,831
15. Ser o centro das atenções.	2 (0 – 3)	2 (0 – 3)	0,537
16. Falar em uma reunião.	2 (0 – 2)	2 (0 – 2)	0,349
17. Fazer uma prova.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,765

18. Expressar uma discordância ou desaprovação para pessoas que você não conheça bem.	0 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,040
19. Olhar nos olhos de pessoas que você não conheça bem.	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,851
20. Relatar algo para um grupo.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,450
21. Tentar paquerar alguém.	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	0,090
22. Devolver mercadorias para uma loja.	1 (0 – 2)	0,5 (0 – 2)	0,614
23. Dar uma festa.	0 (0 – 2)	1 (0 – 3)	0,009
24. Resistir às pressões de um vendedor.	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,684
Escore Total	25 (12,5 – 42,3)	28,5 (14 – 43)	0,013
Ansiedade de Performance	13 (6,8 – 23)	14,5 (7 – 23)	0,073
Ansiedade Social	14 (6 – 21)	15 (7 – 21)	0,005

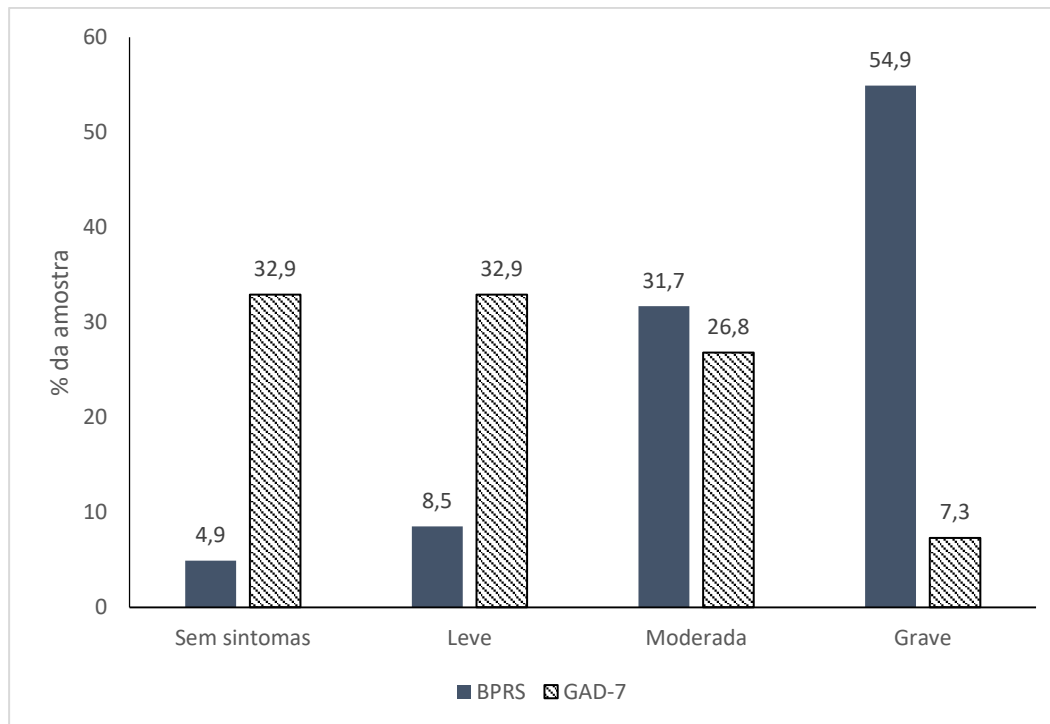
Para a comparação dos escores de ansiedade de performance e o de ansiedade social, foram calculadas as médias dos itens ao invés da soma devido ao número diferente de itens que compõe cada fator (13 para performance e 11 para social). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas médias ($p=0,125$), embora observa-se uma mediana levemente mais elevada para ansiedade social (figura 3).

Figura 3. Comparação entre as pontuações médias dos escores de Ansiedade de Performance e o de Ansiedade Social da Liebowitz.



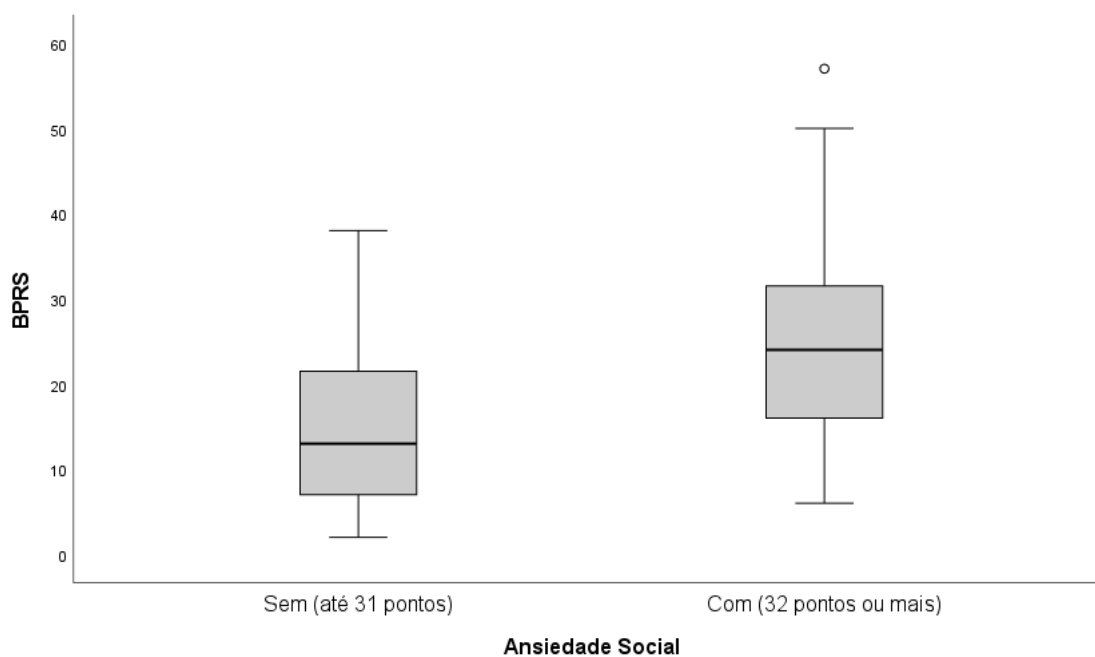
A fim de uma maior complementariedade no estudo, optou-se por também verificar a ansiedade generalizada nestes pacientes, através da GAD-7, medindo as faixas de gravidade das respostas, onde 32,9% estavam em nível leve, 26,8% moderado e 7,3% em grave. Já na escala BPRS a classificação dos níveis foi 8,5%, 31,7% e 54,9% respectivamente (figura 4).

Figura 4. Classificação da gravidade das escalas BPRS e GAD-7.



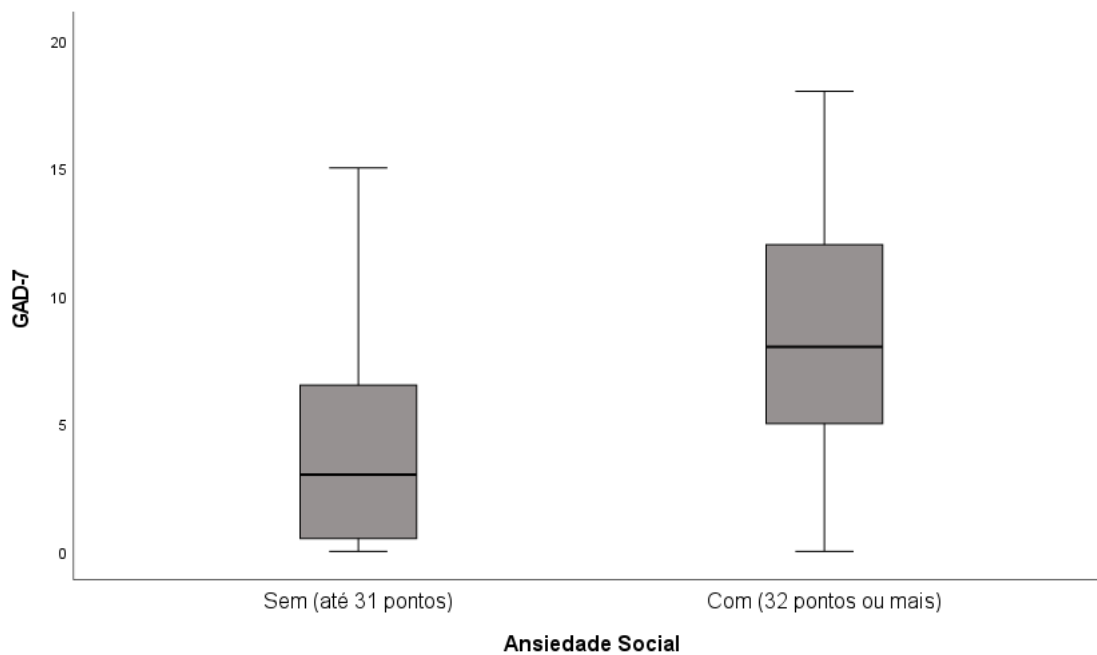
A pontuação na escala BPRS foi significativamente superior no grupo com ansiedade social ($p < 0,001$), conforme apresenta a Figura 8.

Figura 5. Escala BPRS conforme presença ou ausência de ansiedade social.



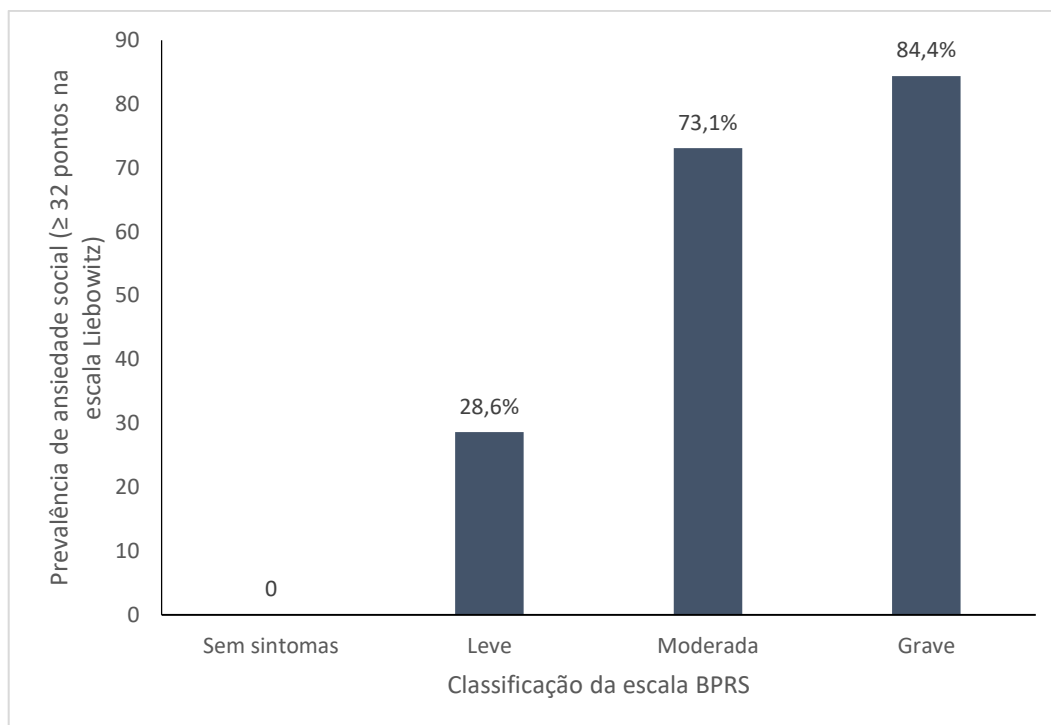
A pontuação na escala GAD-7 foi significativamente superior no grupo com ansiedade social ($p < 0,001$), conforme apresenta a Figura 9.

Figura 6. Escala GAD-7 conforme presença ou ausência de ansiedade social.



Observa-se que os escores de AS aumenta à medida que a gravidade da esquizofrenia aumenta, destacando-se significativamente maior prevalência de AS nos níveis moderado e grave ($p < 0,001$), conforme apresenta a Figura 10.

Figura 7. Prevalência de ansiedade social conforme níveis da escala BPRS.



Os domínios do BPRS (positivo, afetivo e desorganização cognitiva) e o escore total da BPRS foram significativamente mais elevados no grupo com AS, conforme apresenta a tabela 3. Exceção somente no domínio negativo do BPRS, o qual não se teve aumento significativo.

Tabela 3. Associações do BPRS com Ansiedade Social (AS)

	Sem AS (n=23; 28%)	Com AS (n=59; 72%)	p
BPRS – mediana (P25 – P75)			
Domínio Positivo	2 (0 – 4)	5 (2 – 8)	0,002
Domínio Negativo	2 (1 – 5)	3 (2 – 5)	0,155
Domínio Afetivo	4 (3 – 9)	9 (6 – 12)	0,007
Domínio Desorganização Cognitiva	3 (0 – 6)	7 (3 – 11)	<0,001
Total	13 (6 – 22)	24 (16 – 32)	<0,001

8.4 ANSIEDADE SOCIAL E INFLAMAÇÃO NA ESQUIZOFRENIA

A análise estatística descritiva com a prevalência dos escores das escalas e dos marcadores de inflamação (hemograma) no total da amostra podem ser visualizadas na tabela 2. Percebe-se uma alteração significativa na RNL, estando 42,7% acima do ponto de corte estimado. Houve alterações também na RML (30,5%) e IIS (25,6%), não havendo alterações na RPL (0,0%). Também nota-se que, além de 72% dos pacientes mostrarem TAS, 67,1% apresentam ansiedade generalizada.

Tabela 4. Estatísticas descritivas e prevalências de alteração dos instrumentos e marcadores de inflamação (hemograma)

Variáveis	Média ± DP ou Mediana (P25 – P75)	n (%)
LIEBOWITZ	54 (26,8 – 86,0)	
≥ 32 pontos		59 (72,0)
GAD-7	7 (3 – 11)	
≥ 5 pontos		55 (67,1)
BPRS	21,5 (13 – 30,3)	
≥ 5 pontos		78 (95,1)
HEMOGRAMA		
Neutrófilos	4,98 ± 2,05	
Monócitos	0,59 ± 0,21	
Linfócitos	2,05 ± 0,76	
Plaquetas	215,4 ± 65,5	
Razão neutrófilos-linfócitos	2,50 (1,50 – 3,49)	
≥ 2,80		35 (42,7)
Razão monócitos-linfócitos	0,29 (0,22 – 0,37)	
≥ 0,35		25 (30,5)
Razão plaquetas-linfócitos	108,1 (82,8 – 143,5)	
≥ 362		0 (0,0)
Índice imuno-inflamatório sistêmico	535 (303,5 – 794,2)	
≥ 761		21 (25,6)

As correlações entre as escalas LIEBOWITZ, GAD-7 e BPRS com os marcadores de inflamação RNL, IIS, RML e RPL estão apresentadas na Tabela 3. Houve correlação positiva estatisticamente significativa entre a Liebowitz com os marcadores RNL, IIS e RPL, sendo que quanto maiores os escores de AS, maiores os valores desses marcadores; não havendo correlação com RML ($p > 0,50$), conforme também pode ser ilustrado nas Figuras 3 a 5.

Não obteve-se correlação também entre as escalas GAD-7 e BPRS com os marcadores de inflamação.

Tabela 4. Correlação entre as escalas LIEBOWITZ, GAD-7 e BPRS com os marcadores de inflamação RNL, IIS, RML e RPL, através do coeficiente de correlação de Spearman.

Marcadores de In- flamação	LIEBOWITZ		GAD-7		BPRS	
	r_s	p	r_s	p	r_s	P
RNL	0,241	0,029	0,020	0,860	-0,058	0,606
IIS	0,257	0,020	0,111	0,321	-0,054	0,630
RML	0,110	0,326	-0,005	0,963	-0,043	0,702
RPL	0,236	0,032	0,112	0,318	-0,003	0,982

BPRS = escala breve de avaliação psiquiátrica; GAD-7 = escala de transtorno de ansiedade generalizada; RNL=Razão neutrófilos-linfócito; IIS= Índice imuno-inflamatório sistêmico; RML=Razão monócitos-linfócitos; RPL=Razão plaquetas-linfócitos; r_s =coeficiente de correlação de Spearman

Figura 8. Diagrama de dispersão da correlação da Liebowitz com RNL

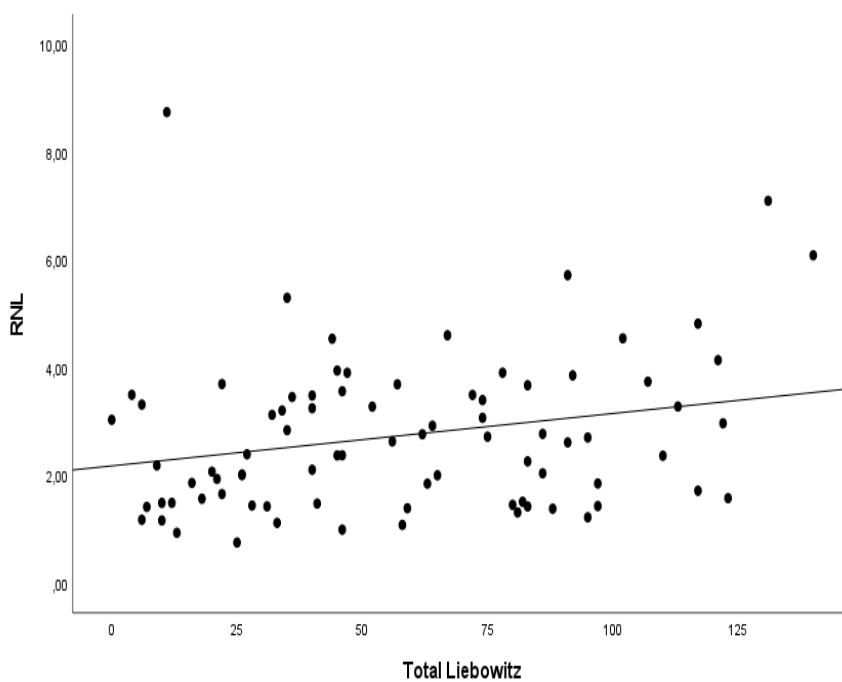


Figura 9. Diagrama de dispersão da correlação da Liebowitz com IIS.

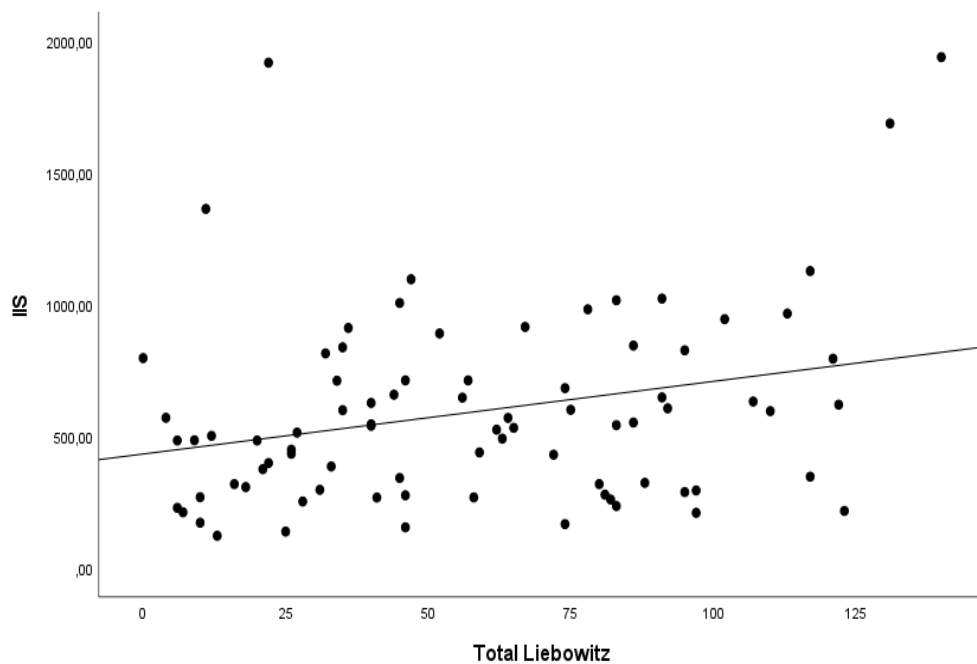
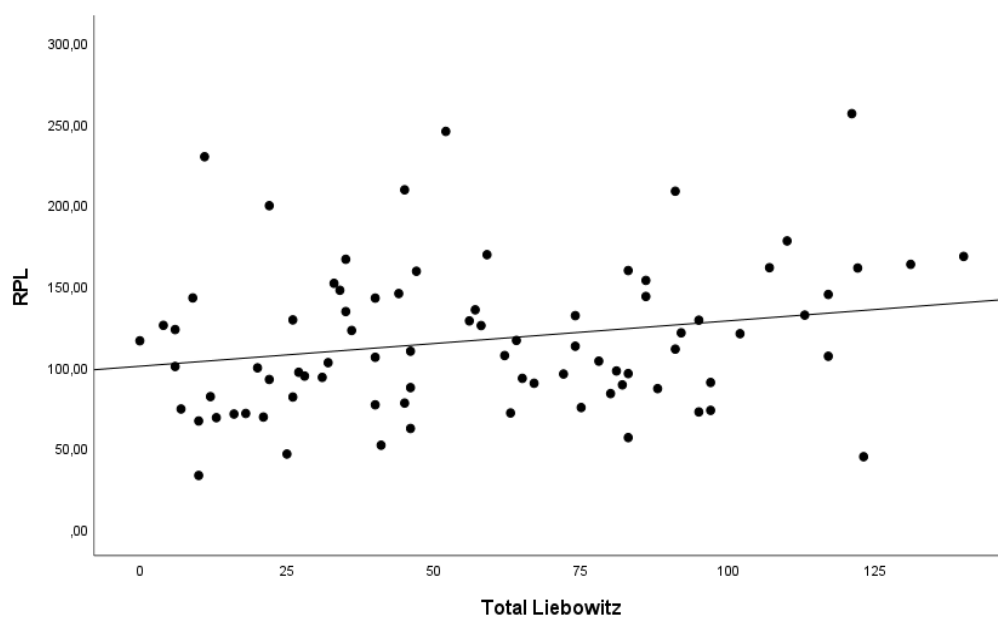


Figura 10. Diagrama de dispersão da correlação da Liebowitz com RPL.



Foi observada uma associação de aumento do GAD-7 e BPRS com aumento do NLR (e uma tendência de MLR e IIS não alcançarem significância estatística) somente em pacientes com comorbidade de AS (pontuação de Liebowitz ≥ 32 pontos) (Tabela 6). Não houve alteração dos níveis de RPL.

Tabela 6. Prevalência de alterações nas escalas GAD-7 e BPRS e no hemograma conforme classificação da escala de Liebowitz

Variáveis	Sem AS (n=23; 28%)	Com AS (n=59; 72%)	p
GAD-7			
≥ 5 pontos	9 (39,1)	46 (78,0)	0,002
BPRS			
≥ 5 pontos	19 (82,6)	59 (100)	0,005
HEMOGRAMA			
Razão neutrófilos-linfócitos			
≥ 2,80	5 (21,7)	30 (50,8)	0,032
Razão monócitos-linfócitos			
≥ 0,35	4 (17,4)	21 (35,6)	0,180
Índice imuno-inflamatório sistêmico			
≥ 761	3 (13,0)	18 (30,5)	0,178

Após o ajuste pelo modelo multivariado, permaneceram associadas significativamente e independentemente com a AS as seguintes variáveis: GAD7 ≥ 5 pontos ($p=0,029$), domínios positivo, desorganização cognitiva e total do BPRS ($p=0,003$, $p=0,004$ e $p=0,001$, respectivamente) e RNL $\geq 2,80$ ($p<0,001$).

Pacientes com cinco pontos ou mais na escala GAD-7 tem 53% maior prevalência de AS, quando comparados aos que pontuaram menos de cinco pontos, independentemente da BPRS e RNL.

Pacientes com um ponto a mais nos domínios Positivo e Desorganização Cognitiva da BPRS tem um aumento de 4% na prevalência de AS. Quanto ao escore total dessa mesma escala, o aumento é de 2%, independentemente dos escores da GAD-7 e da Razão Neutrófilos-linfócitos (RNL).

Por fim, pacientes com RNL igual ou superior a 2,80 tem um acréscimo de 55% na prevalência de AS, quando comparados aos com índices inferiores a 2,80, independentemente das escalas GAD-7 e BPRS.

Tabela 7. Análise de Regressão de Poisson Multivariada para avaliar fatores independentemente associados a Ansiedade Social (AS)

Variáveis	Razão de Prevalências (IC 95%)	P
GAD-7 \geq 5 pontos	1,53 (1,04 – 2,25)	0,029
BPRS		
Domínio Positivo	1,04 (1,01 – 1,06)	0,003
Domínio Desorganização Cognitiva	1,04 (1,01 – 1,07)	0,004
Total	1,02 (1,01 – 1,03)	0,001
Razão neutrófilos-linfócitos \geq 2,80	1,55 (1,21 – 1,98)	<0,001

8 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ansiedade social na esquizofrenia surge da dificuldade de entender as situações sociais, onde a pessoa não distingue as intenções dos outros; e apesar de não ser primária e sim secundária à doença, promove grande prejuízo e incapacitação nesses pacientes, mesmo estando com a psicose estabilizada.

No presente estudo, houve uma prevalência de 72% de TAS em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que frequentam o ambulatório do HCPA, sendo 12,2% em nível leve de ansiedade social, 29,3% moderado e 30,5% grave. Foi observado níveis mais elevados em evitação quando se comparam as pontuações de medo e evitação (totais de escores 25 e 28,5 pontos respectivamente). Em relação aos escores de ansiedade de performance e o de ansiedade social, foi constatado uma mediana levemente mais elevada para ansiedade social, embora não haja diferença estatisticamente significativa entre as essas duas médias ($p=0,125$).

Observou-se que três dos quatro domínios da BPRS (positivo, afetivo e desorganização cognitiva) e o total escore da BPRS foram mais elevados nos pacientes com AS. E a gravidade dos sintomas de esquizofrenia estava associada ao aumento da frequência de AS, com pacientes com AS com escores aumentados de BPRS e GAD-7. Também parecia haver maior inflamação

nos esquizofrênicos com AS, especialmente NLR, com aumento dos escores de AS associados ao aumento de NLR, SII e PLR (e nenhuma associação com MLR).

Nossas descobertas apoiam estudos anteriores de aumento da inflamação na esquizofrenia, e fornecem novas evidências de que a comorbidade da AS na esquizofrenia está ligada ao aumento dos índices inflamatórios, embora o tipo de delineamento não possa nos dizer sobre a causalidade.

Além da ligação entre os marcadores de inflamação e ansiedade social nos pacientes esquizofrênicos, vimos que a RNL interfere na AS e isso é independente da esquizofrenia, mais precisamente da psicose, baseando-se nos domínios avaliados do BPRS, especialmente o domínio positivo.

Por fim, como houve independência entre os fatores analisados, chegou-se por conclusão que a AS depende do grau de esquizofrenia, da ansiedade generalizada e inflamação ocasionada pelo aumento da RNL, sendo que estes fatores predizem a AS.

Estas descobertas, se confirmadas pelo aumento de amostras, apontam para a necessidade de novas formas de tratamento na esquizofrenia, abordando a incapacidade e a deficiência devido à ansiedade social. Estes tratamentos, mesmo farmacológicos, físicos ou psicoterapêuticos, podem modificar o curso e o prognóstico da doença. Curiosamente, os tratamentos de TCC para ansiedade na adolescência parecem adequados para o tratamento da AS na esquizofrenia, onde realizamos adaptação do texto e figuras do livro de ASBAHR et. al., 2017 para projeto piloto de acompanhamento psicológico nestes pacientes (estudo em andamento).

Os resultados dessas análises podem ser limitados pelo tamanho modesto da amostra, mas mesmo assim os resultados parecem ter sido significativos. Sem contar que os pacientes foram entrevistados por profissionais capacitados e estão em acompanhamento por equipe de residentes e professores no ambulatório, no qual já tinham sido diagnosticados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adali MK, Buber I, Sen G, Yilmaz S. Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Total Occlusion. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(1):69-75.

American psychiatric association. DSM-5-TR: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 6 ed. Revisão texto. Porto Alegre: Artmed, 2022.

Aikawa S, Kobayashi H, Nemoto T, Matsuo S, Wada Y, Mamiya N, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Mizuno M. Social anxiety and risk factors in patients with schizophrenia: Relationship with duration of untreated psychosis. *Psychiatry Res.* 2018 May;263:94-100. doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.038. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29510345.

Asbahr FR, Labbadia EM, Castro LL. Ansiedade na Infância e Adolescência: SPADA: Programa de intervenção cognitivo-comportamental. Editora Manole, 2017. Adaptação texto: Amelia Dias Teixeira. Adaptação figuras: Paulo Belmonte de Abreu. Em estudo em andamento.

Balcioglu YH, Kirlioglu SS. C-Reactive Protein/Albumin and Neutrophil/Albumin Ratios as Novel Inflammatory Markers in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2020 Sep;17(9):902-910. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32894927; PMCID: PMC7538240.

Barlow DH. Manual clínico dos transtornos psicológicos: tratamento passo a passo. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

Barzeva SA, Richards JS, Meeus WHJ, Oldehinkel AJ. The social withdrawal and social anxiety feedback loop and the role of peer victimization and acceptance in the pathways. *Dev Psychopathol.* 2020 Oct;32(4):1402-1417. PMID: 31668152.

Binici NC, Özyurt G. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? *Psychiatry Research*, feb 2019, v. 272.

Brinn A, Stone J. Razão de neutrófilos-linfócitos em diagnósticos psiquiátricos: um estudo transversal usando registros eletrônicos de saúde *BMJ Open*, 2020; 10: e036859.

Caballo VE, Salazar IC, Arias V, Hofmann SG, Curtiss J. Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale in a large cross-cultural Spanish and Portuguese speaking sample. *Braz J Psychiatry.* 2019 Mar-Apr;41(2):122-130. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30328964; PMCID: PMC6781681.

Clair DS, Lang B. Schizophrenia: a classic battle ground of nature versus nurture debate. *Chinese Science Bulletin.* Vol.66, Issue 10, 2021, ISSN 2095-9273.

Demiryürek E, Çekiç D, İşsever K, Genç AC, Yaylaci S, Demiryürek BE. Depression and Anxiety Disorders in COVID-19 Survivors: Role of Inflammatory Predictors. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2022 May 14;59(2):105-109. PMID: PMC9142020.

Dos Santos LF. Estudo de validade e fidedignidade de Escala de Ansiedade Social de Liebowitz – versão auto-aplicada. Dissertação (Mestrado em Ciências, área Saúde Mental). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) 2012. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17148/tde-03112012-112449/pt-br.php>. Acesso em: 10 fevereiro 2021.

EYFF TF, BOSI HR, TONI MS, ZILIO MB, CORSO CO, BERSCH VP, et al. O papel dos marcadores imunoinflamatórios no prognóstico e ressecabilidade do adenocarcinoma pancreático. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2):e1366.

Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes.* 2017 Jan 3;10(1):12. PMID: 28057051; PMID: PMC5217256.

Freitas RR De. Avaliação das Dimensões Psicopatológicas da Esquizofrenia resistente e não resistente ao tratamento: estudo transversal multicêntrico internacional. Dissertação (Programa de Psiquiatria). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2018. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-31102018-130536/publico/RosanaRamosdeFreitas.pdf>. Acesso em: 17 fevereiro 2023.

Gabbard GO. *Psiquiatria psicodinâmica na prática clínica.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, Liu L. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep.* 2019 Mar 1;9(1):3284. PMID: 30824727; PMID: PMC6397230.

Hunger C, Hilzinger R, Klewinghaus L, Deusser L, Sander A, Mander J, Bents H, Ditzen B, Schweitzer J. Comparing cognitive behavioral therapy and systemic therapy for social anxiety disorder: randomized controlled pilot trial (sopho-cbt/st). *Family Process.* v. x, no. x, 2019.

Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nordic Journal of Psychiatry,* 2019, 73 (6): 372-379.

Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015 Mar;2(3):258-270. Epub 2015 Feb 25. PMID: 26359903; PMID: PMC4595998.

Kibru B, Getachew T, Demeke D, Endalamaw S. The Prevalence and Correlates of Social Anxiety Symptoms among People with Schizophrenia in Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Schizophrenia research and treatment.* 2020 Mar 24;2020. ID 3934680.

Kulaksizoglu Burak, Kulaksizoglu S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016;12 1999–2005

Li F, Shi X, Dai C. Prognostic value of pre-operative peripheral inflammation markers in patients with squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2022;88(2):161-167.

Lin M, Qian M, He D, Wen X, Li X.. Avoidance of all feedback? Attention allocation during and after public speech in social anxiety. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. Elsevier. v. 66, March 2020, 101520.

McEnery C, Lim MH, Tremain H, Knowles A, Alvarez-Jimenez M. Prevalence rate of social anxiety disorder in individuals with a psychotic disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2019 Jun 1;208:25-33.

Medeiros HLV de, Rocha DM, Roudig RMEW, Silva AMP da. Escalas de avaliação da esquizofrenia validadas para uso no brasil: uma revisão sistemática. *Debates em Psiquiatria* 31 de outubro de 2017;7(5):22-8. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/78>

Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in Fear - and Anxiety-Based Disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):254-270. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27510423; PMCID: PMC5143487.

McEnery C, Lim MH, Tremain H, Knowles A, Alvarez-Jimenez M. Prevalence rate of social anxiety disorder in individuals with a psychotic disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2019 Jun 1;208:25-33.

Meng X, Chang Q, Liu Y, Chen L, Wei G, Yang J, Zheng P, He F, Wang W, Ming L. Determinant roles of gender and age on SII, PLR, NLR, LMR and MLR and their reference intervals defining in Henan, China: A posteriori and big-data-based. *J Clin Lab Anal*. 2018 Feb;32(2):e22228. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28378887; PMCID: PMC6817185.

Moosazadeh M, Maleki I, Alizadeh-Navaei R, Kheradmand M, Hedayatizadeh-Omran A, Shamshirian A, Barzegar A. Normal values of neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio among Iranian population: Results of Tabari cohort. *Caspian J Intern Med*. 2019 Summer;10(3):320-325. PMID: 31558995; PMCID: PMC6729162.

National Institutes Of Health (NIMH). Mental Health Information, Statistics, Schizophrenia. Bethesda (Washington). Disponível em: [https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia#:~:text=Schizophrenia%20is%20one%20of%20the%20top%2015%20leading%20causes%20of%20disability%20worldwide.&text=Individuals%20with%20schizophrenia%20have%20an,age%20than%20the%20general%20population\).&text=The%20estimated%20average%20potential%20life,the%20U.S.%20is%2028.5%20years](https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia#:~:text=Schizophrenia%20is%20one%20of%20the%20top%2015%20leading%20causes%20of%20disability%20worldwide.&text=Individuals%20with%20schizophrenia%20have%20an,age%20than%20the%20general%20population).&text=The%20estimated%20average%20potential%20life,the%20U.S.%20is%2028.5%20years). Acesso em: 10 fevereiro 2023.

Nemoto T, Uchino T, Aikawa S, Matsuo S, Mamiya N, Shibasaki Y, Wada Y, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Usami T, Mizuno M. Impact of changes in social anxiety on social

functioning and quality of life in outpatients with schizophrenia: A naturalistic longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 2020 Dec;131:15-21. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32911206.

Nemoto T, Uchino T, Aikawa S, Saito J, Matsumoto H, Funatogawa T, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Mizuno M. Social anxiety and negative symptoms as the characteristics of patients with schizophrenia who show competence-performance discrepancy in social functioning. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Jul;73(7):394-399. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30968478.

Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Research.* Elsevier. 271 (2019) 131–135.

Özdin Selçuk, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients – a retrospective file review, *Nordic Journal of Psychiatry*, 2017.

Quinet A. *Psicose e laço social: esquizofrenia, paranóia e melancolia.* 2. Ed. Rio de Janeiro: Zahar Ed., 2009.

Park S-C, Eun YJ, Kiwon K, Hoseon L, Joonho C, Amitava D, Arshad H, et al. Establishing the cut-off scores for the severity ranges of schizophrenia on the BPRS-6 scale: findings from the REAP-AP. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 2019, 29:4, 895-898,

Ruiz-Iriondo M, Salaberría K, Echeburúa E, Iruín Á, Gabaldón O, Fernández-Marañón I. Global functioning among middle-aged patients with chronic schizophrenia: the role of medication, working memory and verbal comprehension. *Anal. Psicol.*, Murcia, v.35, n.2, 204-213, 2019. Epub 02-Nov-2020.

Roy, Marc-André, Vallières C, Lehoux C, Leclerc L-D, Demers M-F, e Achim AM More intensive probing increases the detection of social anxiety disorders in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2018. v. 268, 358-360.

Rytwinski NK, Fresco DM, Heimberg RG, Coles ME, Liebowitz MR, Cissell S, Stein MB, Hofmann SG. Screening for social anxiety disorder with the self-report version of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Depress Anxiety.* 2009;26(1):34-8.

Sahin SK, Yasamali C, Özyürek MB, Elboga G, Altindag A, Sahin AZ. Neutrophil-lymphocyte ratio in catatonia. *Archive. Clinical Psychiatry São Paulo*, v. 47, n. 2, 11 de maio 2020.

Semiz M, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman TC, Kayka N, Tosun M. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 2014; v. 26, N.3. Sep; 26(3):220-5. PMID: 25191768.

Silva AM, Dos Santos CA, Miron FM, Miguel NP, Furtado CC, Bellemo AIS. Esquizofrenia: uma revisão bibliográfica. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 13, n. 30, jan./mar. 2016. ISSN 2318-2083.

Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports* 11, 464 (2021).

Sousa TV, Viveiros V, Chai MV, Vicente FL, Jesus G, Carnot MJ, Gordo AC, Ferreira PL. Reliability and validity of the Portuguese version of the Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) scale. *Health Qual Life Outcomes* 13 , 50 (2015).

Szor DJ. Avaliação da relação neutrófilo-linfócito como fator prognóstico em pacientes com câncer gástrico submetidos à gastrectomia potencialmente curativa. Dissertação (Doutorado em Ciências em Gastroenterologia). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-09032020-143134/pt-br.php>. Acesso em: 05 janeiro 2021.

Teixeira AD, Belmonte-De-Abreu PS. Prevalência do Transtorno de Ansiedade Social em pacientes com Esquizofrenia. Resumo. In: CONGRESSO BRASILEIRO ONLINE DE PESQUISAS E INOVAÇÕES EM SAÚDE (I CONASAU). *Revista Multidisciplinar em Saúde*, ISSN: 2675-8008, vol. 3, n. 4. Fortaleza: editora IME, 2022. Anais eletrônicos...Disponível em: https://ime.events/conasau/anais?fbclid=PAAaZPTR_0NR4_nclVv4tS6xe3_7ZEJdZyQInPKAYt1nyavW3X_mUBL0-dfkQ

Teixeira AD, Belmonte-De-Abreu PS. Prevalência do Transtorno de Ansiedade Social em pacientes com Esquizofrenia. Formato Pôster. In: I HÁ CONVERSA NO CHLO. Encontro do Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. 2023. Disponível em: https://drive.google.com/drive/folders/1CRQ_ecDkYdEn4mjrjPDVP8piiGImMQ?usp=share_link(https://drive.google.com/drive/folders/1CRQ_ecDkYdEn4mjrjPDVP8piiGImMQ?usp=share_link)

Uzun N, Akinci MA. Hemogram parameters in childhood anxiety disorders: Could anxiety disorders be related with inflammation? *Medical Hypotheses*. 2020, 110440. Elsevier.

Van Dorn RA, Desmarais SL, Grimm KJ, Tueller SJ, Johnson KL, Sellers BG, Swartz MS. The latent structure of psychiatric symptoms across mental disorders as measured with the PANSS and BPRS-18. *Psychiatry Res*. 2016 Nov 30;245:83-90. Doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.029. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27529666; PMCID: PMC5067208.

Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488. Doi: 10.4149/BLL_2021_078. PMID: 34161115.

Zhu X, Zhou J, Zhu Y, Yan F, Han X, Tan Y, Li R. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australasian Psychiatry*. 2022;30(1):95-99.

Wei Y, Wang T, Li G, Feng J, Deng L, Xu H, Yin L, Ma J, Chen D, Chen J. Investigation of systemic immune-inflammation index, neutrophil/high-density lipoprotein ratio, lymphocyte/high-density lipoprotein ratio, and monocyte/high-density lipoprotein ratio as indicators of inflammation in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2022 Jul 26;13:941728. PMID: 35958647; PMCID: PMC9360542.

Weittenhiller LP, Mikhail ME, Mote J, Campellone TR, Kring AM. What gets in the way of social engagement in schizophrenia? *World Journal Psychiatry*. 2021 Jan 19;11(1):13-26. PMID: 33511043; PMCID: PMC7805250.

Won E, Kim Y-K. Neuroinflammation-Associated Alterations of the Brain as Potential Neural Biomarkers in Anxiety Disorders. *Int Journal Molecular Sciences*. 2020 Sep 7;21(18):6546. PMID: 32906843; PMCID: PMC7555994.

ANEXO 1: ESCALA LIEBOWITZ



Escala de Fobia Social - Liebowitz

Nome: _____ Data: _____ Idade: _____ Aplicador: _____

	MEDO OU ANSIEDADE	EVITAÇÃO
	0 = Nenhum 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Intenso	0 = Nunca 1 = Ocasionalmente 2 = Frequentemente 3 = Geralmente
1. Telefonar em público (P).		
2. Participar de pequenos grupos (P).		
3. Comer em locais públicos (P).		
4. Beber com outros em locais públicos (P).		
5. Falar com pessoas em posição de autoridade (S).		
6. Agir, realizar ou falar em frente a uma audiência (P).		
7. Ir a uma festa (S).		
8. Trabalhar sendo observado (P).		
9. Escrever sendo observado (P).		
10. Chamar alguém que você não conhece muito bem (S).		
11. Falar com pessoas que você não conhece muito bem (S).		
12. Encontrar com estranhos (S).		
13. Urinar em banheiro público (P).		
14. Entrar em uma sala onde outros já estão sentados (P).		
15. Ser o centro das atenções (S).		
16. Falar em uma reunião (P).		
17. Fazer uma prova (P).		
18. Expressar uma discordância ou desaprovação para pessoas que você não conheça bem (S).		
19. Olhar nos olhos de pessoa que você não conheça bem (S).		
20. Relatar algo para um grupo (P).		
21. Tentar paquerar alguém (P).		
22. Devolver mercadorias para uma loja (S).		
23. Dar uma festa (S).		
24. Resistir as pressões de um vendedor (S).		
ESCORE TOTAL.		
ANSIEDADE DE PERFORMANCE (P).		
ANSIEDADE SOCIAL (S).		

ANEXO 2: ESCALAS BPRS E GAD7Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS – Folha de Respostas

Nome	Idade	Sexo
Escolaridade	Renda Familiar	
Escore: 0 (não relatado), 1 (muito leve), 2 (Leve), 3 (Moderado), 4=(Moderadamente grave), 5 (grave), 6 (muito grave)		

Item	0	1	2	3	4	5	6
01. Preocupação Somática							
02. Ansiedade							
03. Retraimento Afetivo							
04. Desorganização Conceitual							
05. Sentimentos de Culpa							
06. Tensão							
07. Maneirismos e Postura							
08. Idéias de Grandeza							
09. Humor Depressivo							
10. Hostilidade							
11. Desconfiança							
12. Comportamento Alucinatório							
13. Retardamento Psicomotor							
14. Falta de Cooperação							
15. Alteração de Conteúdo do Pensamento							
16. Afeto Embotado							
17. Excitação							
18. Desorientação							
Escore Total BPRS							

Na última semana, com que frequência você esteve incomodado (a) por:			0	1	2	3
			EM NENHUM MOMENTO	UM POUCO ALGUNS DIAS	MAIS DA METADE DOS DIAS	TODOS QUASE TODOS OS DIAS
G A D 7	0 1	Sinto-me nervoso/a, ansioso/a ou no limite.				
	0 2	Não sou capaz de parar ou de controlar a preocupação				
	0 3	Preocupo-me muito com coisas diferentes				
	0 4	Tenho problemas para relaxar				
	0 5	Sinto-me tão inquieto/a que tenho dificuldade de ficar parado/a				
	0 6	Fico facilmente irritado/a ou irritável				

ANEXO 3: CARTA DE APROVAÇÃO DO PROJETO**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DIRETORIA DE PESQUISA****Carta de Aprovação****Projeto**

2021/0347

Pesquisadores:**PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU**

CINTYA KELLY MOURA OGLIARI

AMÉLIA TEIXEIRA

GABRIEL CHAVES BARCELLOS
SCHUMACHERVICTOR HUGO SCHALY
CORDOVA**Número de Participantes:** 249**Título:** Estudo de associação entre ansiedade social e marcadores periféricos de inflamação em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia

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 à Diretoria de Pesquisa (DIPE).

ANEXO 4: RESUMO ANAIS DE CONGRESSO

Revista Multidisciplinar em Saúde

ISSN: 2675-8008

V. 3, nº 4, 2022



PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA

AMELIA DIAS TEIXEIRA; PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

INTRODUÇÃO: A ansiedade social (AS) ou fobia social apesar de não estar incluída entre os sintomas necessários de esquizofrenia (EZ) tem sido observada antes e depois do surgimento do transtorno, podendo representar tanto uma manifestação prodromática, complicação ou resíduo de doença, contribuindo para grande sofrimento pessoal e prejuízo funcional em todas as fases da doença. As manifestações da AS são de medo ou ansiedade acentuados ou intensos de uma ou mais situações sociais em que o indivíduo é exposto a possível avaliação negativa por outras pessoas, possibilidade de julgamento ou rejeição. Esta é uma experiência complicadora na EZ, uma vez que o indivíduo já percebe ameaças à sua integridade. Ao mesmo tempo, é um assunto pouco estudado. **OBJETIVOS:** Avaliar a prevalência de AS em pacientes com diagnóstico de EZ, estabilizados em acompanhamento. **METODOLOGIA:** Está sendo realizado um estudo transversal com pacientes que frequentam o ambulatório de esquizofrenias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo sistema SUS, que apresentam diagnóstico de EZ, de ambos os sexos e com idades entre 18-65 anos. O estudo até novembro de 2022 recrutou 68 pacientes, com plano de recrutar 90 pacientes até janeiro de 2023. Os instrumentos utilizados são Liebowitz Escala de AS (LSAS), Escala Breve de Avaliação Psiquiatra (BPRS) e Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada de 7 itens (GAD-7). **RESULTADOS:** Até o momento, foram avaliados 68 pacientes, destes excluídos 10 pacientes por apresentarem outros diagnósticos (esquizoafetivo, transtorno bipolar, autismo, transtorno psicótico agudo, psicose por doença cognitiva, transtorno orgânico da personalidade). Dos 58 pacientes que atendem aos critérios de inclusão, 47 apresentaram AS, no qual pontuaram a partir de 32 no LSAS; sendo 14,89% em nível leve de AS, 38,29% moderado e 46,80% grave. A média geral de todos os pacientes EZ na subescala medo foi de 32 pontos e na de evitação foi de 33. **CONCLUSÕES:** Estima-se uma prevalência de 81,03% de AS em pacientes com diagnóstico de EZ que frequentam o ambulatório do HCPA. Este dado torna-se importante pensando em novas formas de tratamento, abordando a incapacitação e prejuízos por AS, inferindo melhor qualidade de vida nesses pacientes.

Palavras-chave: Ansiedade social, Esquizofrenia, Transversal, Medo, Evitação.

DOI: 10.51161/conasau/13372

ANEXO 5: PÔSTER EVENTO

Encontro do Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (TEIXEIRA; BELMONTE-DE-ABREU, 2023).



PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA

AMELIA DIAS TEIXEIRA; PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

E-mail: amelia_psico@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A ansiedade social (AS) ou fobia social apesar de não estar incluída entre os sintomas necessários de esquizofrenia (EZ) tem sido observada antes e depois do surgimento do transtorno, podendo representar tanto uma manifestação prodromática, complicação ou resíduo de doença, contribuindo para grande sofrimento pessoal e prejuízo funcional em todas as fases da doença.

As manifestações da AS são de medo ou ansiedade acentuados ou intensos de uma ou mais situações sociais em que o indivíduo é exposto a possível avaliação negativa por outras pessoas, possibilidade de julgamento ou rejeição. Esta é uma experiência complicadora na EZ, uma vez que o indivíduo já percebe ameaças à sua integridade. Ao mesmo tempo, é um assunto pouco estudado.

OBJETIVO

Avaliar a prevalência de AS em pacientes com diagnóstico de EZ, estabilizados em acompanhamento.

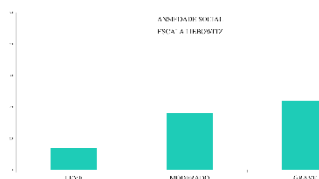
METODOLOGIA

Está sendo realizado um estudo transversal com pacientes que frequentam o ambulatório de esquizofrenias do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) pelo sistema SUS, que apresentam diagnóstico de EZ, de ambos os sexos e com idades entre 18-65 anos.

O estudo até novembro de 2022 recrutou 68 pacientes, com plano de recrutar 90 pacientes até janeiro de 2023. Os instrumentos utilizados são Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada de 7 itens (GAD-7) e Liebowitz Escala de AS (LSAS): nível leve 32-43 pontos, moderado 44-81 pontos e grave a partir de 82 pontos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Até o momento, foram avaliados 68 pacientes, destes excluídos 10 pacientes por apresentarem outros diagnósticos (esquizofrênico, transtorno bipolar, autismo, transtorno psicótico agudo, psicose por doença cognitiva, transtorno orgânico da personalidade). Dos 58 pacientes que atendem os critérios de inclusão, 47 apresentaram AS, no qual pontuaram a partir de 32 no LSAS; sendo 14,89% em nível leve de AS, 38,29% moderado e 46,80% grave (07, 18 e 22 pacientes respectivamente, conforme gráfico de gravidade de AS abaixo). A média geral de todos pacientes EZ na subescala medo foi de 32 pontos e na de evitação foi de 33.



CONCLUSÃO

Estima-se uma prevalência de 81,03% de AS em pacientes com diagnóstico de EZ que frequentam o ambulatório do HCPA, destes grande parte encontra-se em nível moderado a grave (85,09%), e não parece haver diferença significativa entre medo e evitação, conforme mostrou os escores da LSAS.

Estes dados tornam-se importante pensando em novas formas de tratamento, abordando a incapacitação e prejuízos por AS, infringindo melhor qualidade de vida nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] Associação Americana de Psiquiatria. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- [2] BARZEVA, Stefania A. et al. O isolamento social e o ciclo de feedback da ansiedade social e o papel da vitimização e aceitação dos pares nos caminhos. Cambridge University Press, 2019.
- [3] LIN, Myuu, et al. Evitar todo feedback? Alocação de atenção durante e após o discurso público na ansiedade social. Elsevier. v. 66, 2020, 101520.
- [4] ROY, Marc-André et al. A investigação mais intensiva aumenta a detecção de transtornos de ansiedade social na esquizofrenia. Psychiatry Research, 2018, v. 268, 358-360.
- [5] SANTOS, Larissa F. et al. Estudo de Validação Psicométrica da Escala Liebowitz de Ansiedade Social - Versão Autorreferida para o Português do Brasil. 2013. PLOS ONE 8(7): e70235.

ANEXO 6: CERTIFICADO DE MENÇÃO HONROSA


Instituto
Multiprofissional de Ensino

Certificado

Certificamos para os devidos fins que

Certificamos para os devidos fins que o resumo intitulado **PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE SOCIAL EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**, de autoria de Amelia Dias Teixeira; Paulo Silva Belmonte de Abreu, recebeu menção honrosa no I Congresso Brasileiro On-line de Pesquisas e Inovações em Saúde, realizado entre os dias 28 de novembro a 01 de dezembro de 2022.

Fortaleza, 13 de dezembro de 2022.


Prof. Dr. Vandbergue Santos Pereira
Coordenador do evento
Instituto Multiprofissional de Ensino - IME
CNPJ: 36.773.074/0001-08

BOMOS ASSOCIADOS

ABED
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

Código do Certificado: 127768AE982A45F10460031 - Verifique autenticidade em: e-certificado.com



ANEXO 7: ARTIGO 1**SUBMISSÃO PARA A REVISTA ARQUIVOS DE PSIQUIATRIA CLÍNICA**

The screenshot shows an Outlook email interface. The browser address bar at the top indicates the page is 'about:blank'. The Outlook ribbon includes options like 'Excluir', 'Arquivar', 'Denunciar', 'Resposta', 'Lido / Não lido', 'Categorizar', 'Sinalizar/ Remover sinalizador', and 'Imprimir'. The email subject is '[ACF] Submission Acknowledgement'. The sender is 'Archives of Clinical Psychiatry <editor@archivespsy.com>' with a profile picture 'A'. The recipient is 'Para: Você'. The date and time are 'Seg, 03/04/2023 11:58'. The body of the email reads: 'Amelia Dias Teixeira: Thank you for submitting the manuscript, "The link between Social Anxiety and Peripheral Inflammatory Markers in patients with Schizophrenia diagnoses" to Archives of Clinical Psychiatry. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site: Submission URL: <https://archivespsy.com/menu-script/index.php/ACF/authorDashboard/submission/1622> Username: ameliadiasteixeira If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work. Archives of Clinical Psychiatry'. At the bottom, there is a signature line with the text 'ACP' and two buttons: 'Responder' and 'Encaminhar'.

ANEXO 8: ARTIGO 2

SUBMISSÃO PARA A REVISTA TRENDS

Trends

in Psychiatry and Psychotherapy

Prevalence of Social Anxiety Disorder In patients with Schizophrenia

Journal:	<i>Trends in Psychiatry and Psychotherapy</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Dias Teixeira, Amélia; UFRGS Cordova, Victor Hugo Schaly; UFRGS Belmonte de Abreu, Paulo; UFRGS, Psychiatry; Clinica Belmonte de Abreu,
Keyword:	social anxiety, schizophrenia, cross-sectional

Prevalence of Social Anxiety Disorder in patients with Schizophrenia

Abbreviated title: Social Anxiety in Schizophrenia

Amélia Dias Teixeira¹; Victor Hugo Schaly Cordova¹, Paulo Belmonte-de-Abreu^{1,2}.

Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil¹. Full Professor Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil².

Correspondence: Amélia Dias Teixeira, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Campus Saúde. Rua Ramiro Barcelos, 2400, 2º andar. 90035003 - Porto Alegre, RS - Brasil - Caixa-postal: 90570110.

E-mail: amelia_psico@hotmail.com

Funding: Research Funding of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Declarations of interest: none.

Origin: Partial results were presented in congresses in the form of a poster (references number 3 and 4). Required for Master's Degree at of the Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil