



UFC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

ILGNER JUSTA FROTA

**REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DA
ESQUIZOFRENIA: UM ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, DE ÁCIDO
ALFA-LIPOICO EM BAIXAS DOSES**

FORTALEZA/CE

2024

ILGNER JUSTA FROTA

REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA:
UM ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, DE ÁCIDO ALFA-LIPOICO EM
BAIXAS DOSES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Orientadora: Profa. Dra. Lia Lira Olivier Sanders

FORTALEZA/CE

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- F961r Frota, Ilgner Justa.
Reposicionamento de fármacos no tratamento da esquizofrenia : um estudo duplo-cego, randomizado, de ácido alfa-lipoico em baixas doses / Ilgner Justa Frota. – 2024.
81 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2024.
Orientação: Profa. Dra. Lia Lira Olivier Sanders.
1. Esquizofrenia. 2. Ácido Lipoico. 3. Antioxidantes. 4. Biomarcadores. 5. Cognição. I. Título.
CDD 610
-

ILGNER JUSTA FROTA

REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA:
UM ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO, DE ÁCIDO ALFA-LIPOICO EM
BAIXAS DOSES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Lia Lira Olivier Sanders (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Alves Sobreira Neto
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Ary Gadelha de Alencar Araripe Neto
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Rayanne.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lia Lira Olivier Sanders, pela excelente orientação e pela eterna compreensão frente aos constantes desafios.

Aos professores convidados da banca de defesa, Prof. Dr. Ary Gadelha e Prof. Dr. Manoel Sobreira, pela sabedoria e pela opinião honesta.

Às professoras convidadas da banca de qualificação, Dra. Aline Santos Monte e Dra. Germana Silva Vasconcelos, pelo tempo, pelas valiosas colaborações e pelas sugestões.

À Profa. Dra. Danielle Macêdo, líder do nosso grupo de pesquisa, pela abertura e apoio em todos os estágios e obstáculos.

Aos professores das disciplinas, pelo conhecimento e pelo tempo concedidos.

Aos colegas da turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Ao Prof. Dr. Odorico de Moraes, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, pelo suporte institucional invariável.

À equipe de suporte administrativo do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, em especial a Ludilene Ponte, pelo auxílio constante na execução dos projetos.

À minha esposa Rayanne, pelo apoio, suporte e incentivo.

“Sentimos a dor, mas não a ausência de dor;
sentimos a preocupação, mas não a ausência
de preocupação; sentimos o medo, mas não a
segurança.”

(SCHOPENHAUER, 2015)

RESUMO

Reposicionamento de fármacos no tratamento da esquizofrenia: um estudo duplo-cego, randomizado, de ácido alfa-lipoico em baixas doses. Ilgner Justa Frota. Orientadora: Lia Lira Olivier Sanders. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2024.

A esquizofrenia pode ser um transtorno mental muito limitante, especialmente devido ao conjunto de prejuízos intelectuais, interpessoais, emocionais e sociais conhecidos como sintomas negativos. Ainda que o tratamento com bloqueadores do receptor D2 de dopamina seja eficaz para os sintomas psicóticos, existe uma lacuna no que diz respeito ao manejo farmacológico dos sintomas negativos. Frente às evidências pré-clínicas de que há um baixo nível de antioxidantes endógenos e um elevado nível de espécies reativas de oxigênio em pacientes com esquizofrenia, várias drogas para o alívio dos sintomas negativos têm sido investigadas com base nessa fundamentação teórica. Aqui relatamos os resultados de um estudo translacional randomizado, duplo-cego, para verificar a resposta de pacientes com esquizofrenia ao tratamento adjuvante com ácido alfa-lipoico 100mg/dia, comparado ao uso adjuvante de placebo, por um período de dezesseis semanas. O objetivo foi avaliar se haveria mudanças nos sintomas negativos e positivos, avaliados por meio da Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS); na função cognitiva, observada através da realização de uma avaliação neuropsicológica normatizada; nos sintomas extrapiramidais, avaliados pela *Simpson-Angus Scale*; no índice de massa corporal; e em uma série de parâmetros oxidativos/inflamatórios, com comparações entre o grupo placebo e o intervenção. As medicações antipsicóticas de uso contínuo foram mantidas conforme a prescrição médica usual de cada paciente. Foram incluídas 48 pessoas entre dezoito e sessenta anos (32 homens e 16 mulheres), das quais 35 (23 homens e 12 mulheres) completaram o protocolo do estudo. Não houve melhora significativa no índice de massa corporal, na cognição, nos sintomas clínicos de esquizofrenia, nos efeitos adversos dos antipsicóticos ou nos marcadores de estresse oxidativo e inflamação no grupo intervenção, em comparação com o grupo placebo. Porém, a amostra completa com todos os pacientes (grupos intervenção e placebo, tomados em conjunto) melhorou em vários aspectos, indicando um forte efeito placebo nessa população. Uma descoberta surpreendente foi a diminuição significativa nos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas no grupo tratado com ácido alfa-lipoico. Essa

diminuição das células sanguíneas requer mais investigação e sugere a necessidade de atenção ao se prescrever o ácido alfa-lipoico para pacientes com esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Ácido Lipoico. Antioxidantes. Biomarcadores. Cognição.

ABSTRACT

Drug repositioning in the treatment of schizophrenia: a double-blind, randomized study of low-dose alpha-lipoic acid. Ilgner Justa Frota. Advisor: Lia Lira Olivier Sanders. Masters dissertation. Postgraduate Program in Translational Medicine. Drug Research and Development Center, Faculty of Medicine, UFC. Fortaleza, 2024.

Schizophrenia can be a very impairing mental disorder, mainly due to the intellectual, interpersonal, emotional, and social impairments that encompass the so-called negative symptoms. However, even though treatment with dopamine D2 receptor blockers is effective for psychotic symptoms, there is a clinical gap with regard to the pharmacological management of negative symptoms. Given the preclinical evidence that there is a low level of endogenous antioxidants and a high level of reactive oxygen species in patients with schizophrenia, several drugs for the relief of negative symptoms have been investigated under this theoretical basis. Here we report the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled translational study to evaluate the clinical response of patients with schizophrenia receiving adjuvant treatment with alpha-lipoic acid 100 mg/day, compared to the adjuvant use of placebo, for sixteen weeks. Our goal was to evaluate whether there would be changes in: negative and positive symptoms, assessed using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS); cognitive functioning, observed through a standardized neuropsychological assessment; extrapyramidal symptoms, assessed by the Simpson-Angus Scale; body mass index; and a series of oxidative/inflammatory parameters, with comparisons between the placebo and treatment groups. Continuous antipsychotic medications were maintained according to each patient's usual medical prescription. 48 people between eighteen and sixty years old (32 men and 16 women) were included, of which 35 (23 men and 12 women) completed the study protocol. We found no significant improvement in body mass index, cognition, clinical symptoms of schizophrenia, antipsychotic adverse effects, or markers of oxidative stress and inflammation in the intervention group compared to the placebo group. However, the entire group of patients (intervention and placebo groups, taken together) improved in several aspects, indicating a strong placebo effect in this population. A surprising finding was a significant decrease in the alpha-lipoic acid treated group's red blood cells, white blood cells, and platelets. This decrease in red blood cell, white blood cell, and platelet counts requires further investigation. It suggests that more attention is needed when prescribing alpha-lipoic acid to patients with schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia. Alpha-Lipoic Acid. Antioxidants. Cognition. Biomarkers.

RESUMEN

Reposicionamiento de fármacos en el tratamiento de la esquizofrenia: un estudio aleatorizado, doble ciego, de ácido alfa lipoico en dosis bajas. Ilgner Justa Frota. Tutora: Lia Lira Olivier Sanders. Tesis de maestría. Programa de Postgrado en Medicina Traslacional. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Facultad de Medicina, UFC. Fortaleza, 2024.

La esquizofrenia puede ser un trastorno mental muy limitante, especialmente por el conjunto de pérdidas intelectuales, interpersonales, emocionales y sociales que se conocen como síntomas negativos. Sin embargo, aunque el tratamiento con bloqueadores de los receptores D2 de dopamina sea eficaz para los síntomas psicóticos, existe una carencia en cuanto al manejo farmacológico de los síntomas negativos. Ante la evidencia preclínica de que existe un bajo nivel de antioxidantes endógenos y un alto nivel de especies reactivas de oxígeno en pacientes con esquizofrenia, se han investigado varios fármacos para el alivio de los síntomas negativos con base en este fundamento teórico. Aquí presentamos los resultados de un estudio traslacional aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para verificar la respuesta de pacientes con esquizofrenia al tratamiento adyuvante con ácido alfa lipoico 100mg/día, en comparación con el uso adyuvante de placebo, durante un período de dieciséis semanas. El objetivo fue evaluar si habría cambios en los síntomas negativos y positivos, evaluados mediante la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS); en la función cognitiva, observada mediante una evaluación neuropsicológica estandarizada; en los síntomas extrapiramidales, evaluados mediante la Escala de Simpson-Angus; en el índice de masa corporal; y en una serie de parámetros oxidativos/inflamatorios, con comparaciones entre el grupo placebo y el grupo de tratamiento. La medicación antipsicótica continua fue mantenida según la prescripción médica habitual de cada paciente. Se incluyeron 48 personas entre dieciocho y sesenta años (32 hombres y 16 mujeres), de las cuales 35 (23 hombres y 12 mujeres) completaron el protocolo del estudio. No se encontró ninguna mejora significativa en el índice de masa corporal, la cognición, los síntomas clínicos de la esquizofrenia, los efectos adversos de los antipsicóticos o los marcadores de estrés oxidativo e inflamación en el grupo experimental en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, todo el grupo de pacientes (grupos de intervención y placebo) mejoró en varios aspectos, lo que indica un fuerte efecto placebo en esta población. Un hallazgo sorprendente fue una disminución significativa de los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas en el grupo tratado con

ácido alfa lipoico. Esta disminución en los recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas requiere más investigación y sugiere que se necesita más atención al prescribir ácido alfa lipoico a personas con esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia. Ácido Lipoico. Antioxidantes. Cognición. Biomarcadores.

RESUMÉ

Repositionnement des médicaments dans le traitement de la schizophrénie : une étude randomisée en double aveugle sur l'acide alpha-lipoïque à faible dose. Ilgner Justa Frota. Directrice : Lia Lira Olivier Sanders. Mémoire de maîtrise. Programme de deuxième cycle en médecine translationnelle. Centre de recherche et de développement de médicaments, Faculté de médecine, UFC. Fortaleza, 2024.

La schizophrénie peut être un trouble mental très limitant, notamment en raison de l'ensemble des déficiences intellectuelles, interpersonnelles, émotionnelles et sociales que l'on appelle symptômes négatifs. Cependant, même si le traitement par bloqueurs des récepteurs dopaminergiques D2 est efficace pour traiter les symptômes psychotiques, il existe une lacune en ce qui concerne la prise en charge pharmacologique des symptômes négatifs. Face aux preuves précliniques montrant qu'il existe un niveau faible d'antioxydants endogènes et un niveau élevé d'espèces réactives de l'oxygène chez les patients atteints de schizophrénie, plusieurs médicaments destinés au soulagement des symptômes négatifs ont été étudiés selon cette base théorique. Nous rapportons ici les résultats d'une étude translationnelle randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo visant à vérifier la réponse des patients atteints de schizophrénie à un traitement adjuvant par acide alpha-lipoïque 100 mg, par rapport à l'utilisation adjuvante d'un placebo, pendant une période de seize semaines. L'objectif était d'évaluer s'il y aurait des changements dans les symptômes négatifs et positifs évalués à l'aide de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS); en fonction cognitive, observée grâce à une évaluation neuropsychologique standardisée; dans les symptômes extrapyramidaux, évalués par l'échelle de Simpson-Angus; en indice de masse corporelle; et dans une série de paramètres oxydatifs/inflammatoires, avec des comparaisons entre les groupes placebo et d'intervention. Les médicaments antipsychotiques continus ont été maintenus selon la prescription médicale habituelle de chaque patient. 48 personnes âgées de dix-huit à soixante ans (32 hommes et 16 femmes) ont été incluses, parmi lesquelles 35 (23 hommes et 12 femmes) ont complété le protocole d'étude. Aucune amélioration significative de l'indice de masse corporelle, de la cognition, des symptômes cliniques de la schizophrénie, des effets indésirables des antipsychotiques ou des marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation n'a été constatée dans le groupe d'intervention par rapport au le groupe placebo. Cependant, l'échantillon complet comprenant tous les patients (groupes d'intervention et groupe placebo, pris ensemble) s'est amélioré sous plusieurs aspects, ce qui indique un fort effet placebo dans

cette population. Une découverte surprenante a été une diminution significative des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes dans le groupe traité à l'acide alpha-lipoïque. Cette diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes nécessite des investigations plus approfondies et suggère qu'une plus grande attention est nécessaire lors de la prescription d'acide alpha-lipoïque aux patients atteints de schizophrénie.

Mots-clefs: Schizophrénie. Acide lipoïque. Antioxydants. Cognition. Marqueurs biologiques.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Dose diária dos antipsicóticos de cada paciente	30
Tabela 2	–	Dados demográficos e clínicos durante a avaliação inicial (<i>baseline</i>)	31
Tabela 3	–	Frequência de cada sexo nos grupos	31
Tabela 4	–	Análise do grupo completo (placebo + intervenção): comparação entre a primeira avaliação (dia zero) e a última avaliação (último dia da décima sexta semana); valores em negrito indicam $p < 0,05$	32
Tabela 5	–	Comparação das médias da redução (score inicial menos o final) das variáveis clínicas e neuropsicológicas entre o grupo placebo e o grupo intervenção	33
Tabela 6	–	Comparação das médias da redução (score inicial menos o final) das variáveis laboratoriais entre o grupo placebo e o grupo intervenção; valores em negrito indicam $p < 0,05$	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALA	Ácido alfa-lipoico
ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
AST	Aspartato aminotransferase
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CEP	Comitê de ética em pesquisa
COVID	Doença por coronavírus
COWA	<i>Controlled Oral Word Association</i>
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etileno diamino tetra-acético
FAS	Letras F, A e S
FoxO	Proteínas <i>foxhead box</i> da classe O
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
LACT	Laboratório de análises clínicas e toxicológicas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MPO	Mieloperoxidase
NAC	N-acetilcisteína
NF-κB	Fator nuclear kappa B
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPDM	Núcleo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos
Nrf2	Fator nuclear eritróide 2-relacionado 2
PG	Proteínas ligantes de cálcio
RAVLT	Teste de aprendizado verbal e auditivo de Rey
S100 PG	Proteínas S100 ligantes de cálcio
SMD	Diferença média padronizada
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TAAR1	Receptor associado a traço amina 1
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
UFC	Universidade Federal do Ceará
Unifesp	Universidade Federal de São Paulo
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Sintomas positivos da esquizofrenia	14
1.2	Sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia	15
1.3	Reposicionamento de fármacos na esquizofrenia	17
1.4	Uso do ácido alfa-lipoico na esquizofrenia	19
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo primário	22
2.2	Objetivos secundários	22
3	REVISÃO DA LITERATURA	23
4	MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1	Crítérios de inclusão e de exclusão	25
4.2	Desenho do estudo	25
4.3	Coleta de dados	27
4.4	Considerações éticas	29
4.5	Análise estatística	29
5	RESULTADOS	30
6	DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	52
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	55
	ANEXO B – <i>BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE</i>	60
	ANEXO C – ESCALA DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIIS	72

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença pouco prevalente, mas potencialmente muito limitante (CHARLSON *et al.*, 2018). Uma das poucas formas de melhorar o prognóstico funcional dos pacientes acometidos é por meio do uso crônico de medicações antipsicóticas (VITA; BARLATI, 2018). As intervenções alternativas, como a psicoterapia, têm apresentado resultados inferiores ao tratamento usual com antipsicóticos (JAUHAR; JOHNSTONE; MCKENNA, 2022).

1.1 Sintomas positivos da esquizofrenia

A parcela mais chamativa e espetacular dos sintomas da esquizofrenia consiste nos chamados sintomas psicóticos ou sintomas positivos. Entre as queixas clássicas, destacam-se alguns dos chamados sintomas de primeira ordem de Kurt Schneider (“Schneiderianos”): alucinações auditivas (escutar os pensamentos, ouvir vozes argumentando entre si ou comentando os acontecimentos) e automatismos psíquicos com sensações de influência ou invasão mental (inserção de pensamento, bloqueio mental e irradiação das ideias) (WÓJCIAK; RYBAKOWSKI, 2018).

Esses sintomas positivos podem ocasionar dificuldades de convivência, agressividade, ou mesmo perda de contato com a realidade (SCHULTZ; NORTH; SHIELDS, 2007). Porém, esse aspecto da esquizofrenia apresenta um tratamento razoavelmente eficaz desde a descoberta da ação antipsicótica dos bloqueadores de receptores D2 de dopamina (SEEMAN, 2006). Atualmente, existem inclusive opções que atuam em outros mecanismos de ação, como o bloqueio seletivo de alguns receptores de serotonina – e, por isso, denominadas de antipsicóticos atípicos, em oposição a essas drogas mais antigas, que foram rebatizadas como antipsicóticos típicos (MCCUTCHEON; REIS MARQUES; HOWES, 2020).

Além disso, existem opções de tratamento que reduzem os sintomas positivos para uso nos casos refratários, entre as quais se destacam a clozapina (um antipsicótico atípico com um mecanismo de atuação diferenciado) (SISKIND *et al.*, 2016) e a eletroconvulsoterapia (um tratamento biofísico com largo histórico de subutilização, porém seguro e eficaz) (GROVER *et al.*, 2019). Sendo assim, é evidente que os sintomas positivos são o aspecto mais estudado da esquizofrenia, com várias alternativas bem estabelecidas para o seu controle.

1.2 Sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia

Os sintomas negativos são frequentemente negligenciados na esquizofrenia. Eles também são chamados de sintomas deficitários – em oposição aos ditos sintomas produtivos, os psicóticos. Consistem em um conjunto de prejuízos, como dificuldade intelectual e perdas nas funções interpessoais, emocionais e sociais (WÓJCIAK; RYBAKOWSKI, 2018). Esse quadro é comum na esquizofrenia, e até 60% dos pacientes com esse diagnóstico podem apresentar sintomas negativos clinicamente relevantes (CORRELL; SCHOOLER, 2020).

Alguns dos sintomas negativos mais comuns são o embotamento afetivo, a avolia, a pobreza da fala, o discurso concreto, a dificuldade de contato visual, a fala monótona, o aumento da latência de resposta, o prejuízo da higiene pessoal, a anergia, a anedonia, o isolamento social, o prejuízo da atenção, a lentificação psicomotora e a hipomímia facial (ANDREASEN; OLSEN, 1982). Frente a uma lista tão extensa de sintomas, é de se esperar que haja uma limitação funcional significativa devido a essa síndrome.

Pode haver um prejuízo na qualidade de vida associado aos sintomas negativos da esquizofrenia, especialmente no que diz respeito ao seu componente experiencial (SAVILL *et al.*, 2016). A intensidade dos sintomas negativos é um preditor de mau prognóstico, no que diz respeito à funcionalidade psicossocial global (MILEV *et al.*, 2005). Um agravante é o fato de que os tratamentos antipsicóticos atuais possuem eficácia bastante limitada para os sintomas negativos. É possível que qualquer melhora clínica dos sintomas negativos após a instituição da terapia antipsicótica seja uma consequência da melhoria dos sintomas positivos, e não um efeito específico da farmacoterapia sobre o sintoma negativo propriamente dito (STAHL; BUCKLEY, 2007).

Essa situação é ainda mais grave nos países em desenvolvimento como o Brasil, uma vez que as drogas antipsicóticas típicas, de primeira geração – e, portanto, de mais baixo custo – são mais propensas a agravar ou mesmo provocar sintomas negativos. Isso parece contraditório, do ponto de vista da farmacodinâmica das drogas, e considerando a evidência inicial de que essas drogas poderiam reduzir os sintomas negativos (PALAO *et al.*, 1994). Porém, com o advento das drogas de segunda geração, atípicas, viu-se que o haloperidol é inferior à maioria dos novos fármacos nesse respeito (TOLLEFSON; SANGER, 1997) – o que torna cada vez mais claro que o bloqueio dos receptores D2 pode vir a ser desfavorável para o controle dos sintomas negativos. Consistente com essa hipótese, uma dose única de Haloperidol pode causar sintomas negativos em voluntários saudáveis, ainda que na ausência

da esquizofrenia (MAS *et al.*, 2013).

Em conjunto com os sintomas já descritos, existem também prejuízos cognitivos da esquizofrenia (GEBREEGZIABHERE *et al.*, 2022). Esse aspecto do transtorno é particularmente visível em indivíduos com um maior tempo de doença (SHAH *et al.*, 2012). Essas alterações costumam ocasionar limitação funcional significativa na rotina das pessoas com esquizofrenia – mesmo quando o indivíduo consegue superar o sintoma negativo e se motivar para tomar alguma atitude, muitas vezes sua reserva cognitiva não lhe permite executar aquela tarefa de forma adequada ou eficiente (HALVERSON *et al.*, 2019).

Assim como nos sintomas negativos, ainda não existe nenhum tratamento farmacológico eficaz para os sintomas cognitivos da esquizofrenia (SKOKOU *et al.*, 2023). Também de forma análoga aos sintomas negativos, é plausível que ocorra uma piora dos sintomas cognitivos com o uso dos antipsicóticos, em especial os típicos (HADDAD *et al.*, 2023). Sendo assim, também é de grande relevância a investigação e a descoberta de novos fármacos com eficácia para essa faceta tão prejudicial desse transtorno.

Um outro ponto a se considerar é o uso de anticolinérgicos para o manejo dos efeitos colaterais no movimento induzidos por antipsicóticos – muitos clínicos o fazem de forma profilática (WARD; CITROME, 2018). Essas drogas possuem uma série de efeitos deletérios, entre os quais se destacam pioras cognitivas (especialmente na memória) e funcionais, além do risco de *delirium* – particularmente em idosos (MAMO; SWEET; KESHAVAN, 1999; VINOGRADOV *et al.*, 2009). Até mesmo um antipsicótico com ação anticolinérgica pode ocasionar uma piora cognitiva devido aos efeitos colaterais: uma avaliação naturalística demonstrou uma redução da motivação com o uso da clozapina decorrente de seu efeito sedativo (WOLPE *et al.*, 2023). Portanto, efeitos adversos anticolinérgicos podem agravar ainda mais um prejuízo funcional decorrente dos sintomas negativos.

Hipotetiza-se que os sintomas negativos possuem uma patogenia distinta dos sintomas positivos da esquizofrenia. Embora sua origem neurobiológica seja obscura; e os dados existentes, discrepantes e contraditórios, foram observadas alterações em uma série de regiões frontais, temporais, límbicas e subcorticais, muitas das quais podem estar associadas com o circuito corticoestriatal de recompensa (İNCE; ÜÇÖK, 2018). Do ponto de vista estrutural, destaca-se uma evidente atrofia no núcleo caudado, que se localiza no estriado dorsal (LI *et al.*, 2018). Isso é plausível do ponto de vista da correlação clínica com o sintoma de avolia, já que essa área parece estar associada de forma muito relevante com a motivação humana (MILLER *et al.*, 2014).

Existem estratégias atuais de manejo dos sintomas negativos da esquizofrenia. As intervenções psicoterapêuticas, psicossociais e comportamentais têm evidência de eficácia ainda muito limitada e o acesso a esses métodos permanece difícil (CELLA *et al.*, 2023). Os métodos farmacológicos com maior respaldo da evidência científica consistem na associação do antipsicótico com um antidepressivo (BAANDRUP, 2020) ou com o aripiprazol (GALLING *et al.*, 2017), além de novos estudos com antipsicóticos de comercialização mais recente, como a cariprazina (FLEISCHHACKER *et al.*, 2019). A evidência da eficácia dessas medidas é incipiente. Ainda que a melhora seja estatisticamente significativa em relação ao placebo, não é clinicamente perceptível, o que ressalta a relevância do desenvolvimento de novas medidas para o manejo desses sintomas.

Nesse diapasão, uma série de drogas foram testadas. Compostos glutamatérgicos estão entre os que inicialmente causaram maior interesse teórico, mas até agora os resultados têm sido inconsistentes, o que limita o seu uso prático na clínica (MÖLLER, 2016). Outros alvos inicialmente promissores foram os receptores nicotínicos de acetilcolina, também com evidência inconclusiva e efeitos insignificantes (JIN *et al.*, 2017). Há um maior potencial nos agonistas dos receptores muscarínicos de acetilcolina, com alguns resultados promissores; entretanto, ainda se trata de algo muito precoce e que necessita de replicação antes de se tornar clinicamente aplicável (BRANNAN *et al.*, 2021). Outros tratamentos promissores em fases iniciais do desenvolvimento farmacêutico são os agonistas da proteína de membrana TAAR1, um receptor ligado à proteína G que apresenta ativação fisiológica induzida por monoaminas e que modula receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, bem como reduz a hipofunção glutamatérgica nos receptores NMDA corticais (MARDER; UMBRICH, 2023).

1.3 Reposicionamento de fármacos na esquizofrenia

O reposicionamento de fármacos – ou seja, a tentativa de utilizar uma substância preexistente em uma nova indicação clínica – é relevante para o manejo dos sintomas negativos (YANG; MARDER; GREEN, 2017). Nesse campo da esquizofrenia, ocorreram esforços significativos nesse sentido com uma série de princípios ativos, entre os quais destacam-se a minociclina, o estrógeno, o raloxifeno e o folato (CORRELL; SCHOOLER, 2020). Essas investigações são limitadas devido à ausência de incentivo financeiro, já que se trata de drogas genéricas ou mesmo de suplementos que não são protegidos por patente no mercado nacional (TORREY; DAVIS, 2012). Essa modalidade de avaliação empírica encontra-se restrita a centros de pesquisa universitária ou com financiamento governamental.

Uma hipótese promissora para guiar o redirecionamento de genéricos envolve a possibilidade de que uma neuroinflamação esteja relacionada à esquizofrenia. Parte-se do princípio de que o déficit neurobiológico na esquizofrenia seja consequência de um distúrbio metabólico cerebral no qual há um menor suporte de oxigênio e glicose, como consequência de um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e o sistema redutor de defesa antioxidante (BITANHIRWE; WOO, 2011; CIOBICA *et al.*, 2011). Como suporte empírico a essa teoria, existem evidências de que há uma disfunção dos mecanismos antioxidantes no cérebro de pacientes com esquizofrenia (YAO; LEONARD; REDDY, 2006). Além disso, merece destaque o fato de que alguns antipsicóticos de segunda geração, principalmente a olanzapina e a clozapina, apresentam importante atividade antioxidante, o que pode contribuir com a sua ação terapêutica (SADOWSKA-BARTOSZ *et al.*, 2016).

Processos inflamatórios estão amplamente envolvidos em vários processos patológicos da esquizofrenia. Mecanismos relacionados ao estresse oxidativo foram implicados tanto no desenvolvimento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia quanto nos efeitos colaterais dos fármacos antipsicóticos, como os sintomas extrapiramidais (AGOSTINHO *et al.*, 2007). Além disso, anomalias no processo de geração energética mitocondrial e no DNA das mitocôndrias ocorrem com maior frequência em pessoas com esquizofrenia, o que corrobora com a hipótese oxidativa da esquizofrenia. Uma perturbação no metabolismo energético celular reduz a eficiência da mitocôndria e aumenta a carga oxidativa necessária para suprir a demanda energética neuronal (WOOD *et al.*, 2009).

Entre as substâncias antioxidantes que já foram exploradas na esquizofrenia, destacam-se as tentativas de redirecionar a vitamina E e a N-acetilcisteína (NAC), ambos compostos acessíveis e consagrados – especialmente do ponto de vista da segurança – pelo seu uso clínico em outras indicações. Ainda que muitos dados apresentem pouco rigor metodológico (por exemplo, muitos são ensaios clínicos abertos), o campo foi motivado pelos dados preliminares que sugeriram que a NAC poderia ser útil nos sintomas clínicos da esquizofrenia, e que a vitamina E poderia suprimir alguns dos efeitos colaterais dos antipsicóticos (sobretudo no que diz respeito ao potencial hiperglicemiante de alguns antipsicóticos, especialmente os atípicos) (REDDY; REDDY, 2011). A NAC em particular apresenta efeitos clínicos relevantes em um largo grupo de transtornos mentais, e não somente na esquizofrenia (BRADLOW *et al.*, 2022). A NAC parece ser superior inclusive a três outros tratamentos antioxidantes (o ácido fólico, a vitamina B12 e o ácido graxo poliinsaturado ômega-3) para os sintomas clínicos da esquizofrenia (XU *et al.*, 2022).

Há um conjunto de outras drogas cujas hipóteses terapêuticas na esquizofrenia

também partiram da teoria inflamatória desse transtorno. Uma alternativa emergente são as drogas que têm como alvo fatores de transmissão redox-regulados (incluindo ativadores de Nrf2 e FoxO, ou inibidores de NF- κ B) (ERMAKOV *et al.*, 2021). Existem também tentativas com o benzoato de sódio, que combina o efeito antioxidante com a ativação dual dos receptores de NMDA. Essa droga demonstrou algum potencial inclusive em casos de esquizofrenia refratários à clozapina (LIN; CHEN; LANE, 2020).

1.4 Uso do ácido alfa-lipoico na esquizofrenia

Uma droga importante nessa linha do tempo é o ácido alfa-lipoico (também conhecido como ácido tióctico), uma coenzima mitocondrial essencial. Tanto o próprio ácido alfa-lipoico quanto a sua forma reduzida (o ácido dihidrolipoico) são poderosos antioxidantes presentes naturalmente no organismo humano. Essa substância foi proposta como uma forma de reduzir a disfunção mitocondrial, um processo que pode estar relacionado com a fisiopatologia da esquizofrenia (SEYBOLT, 2010). Ainda que sua biodisponibilidade seja desafiadora e mais formulações farmacêuticas sejam necessárias, trata-se de um fármaco com muitos estudos clínicos e pré-clínicos em uma diversidade de indicações, desde a neuropatia diabética e a obesidade até anomalias na gestação, passando pelas doenças relacionadas ao sistema nervoso central (SALEHI *et al.*, 2019). Ao eliminar radicais livres, ele protegeria a mitocôndria de danos relacionados ao estresse oxidativo. Como respaldo empírico para essa hipótese, existe a evidência de que a combinação do ácido alfa-lipoico com um antipsicótico atípico reverte sintomas negativos e positivos de um modelo animal de esquizofrenia, com sintomas psicóticos induzidos por cetamina (VASCONCELOS *et al.*, 2015).

Com relação ao ácido alfa-lipoico, um outro ponto a ser destacado é o fato de que a suplementação com essa substância parece ser bastante segura do ponto de vista toxicológico. No uso de baixas doses por via oral, os parafeitos mais comuns são o *rash* cutâneo e a urticária. Outras reações descritas, como vertigem, náusea e vômito, são bem mais comuns com o uso de doses maiores dessa substância (ZIEGLER *et al.*, 2006). Já a administração por via parenteral parece ser mais complexa, com relatos de uma reação anafilática severa e duas reações anafilactóides suaves com o seu uso endovenoso (ZIEGLER, 2004). Porém, por via oral, a substância já foi administrada até mesmo em doses de até 1800mg sem que fossem observados efeitos adversos sérios – embora caiba notar que se trata de evidência em pacientes com neuropatia diabética, e não em pessoas com esquizofrenia (RELJANOVIC *et al.*, 1999).

Atualmente, o ácido alfa-lipoico é recomendado como tratamento adjuvante na neuropatia diabética, com melhora significativa dos sintomas. Há um destaque especial para esta aplicação por ser uma estratégia direcionada aos componentes oxidativos da patogênese da doença e por isso atuando não apenas na dor, mas também nos déficits sensoriais e na força muscular (PAPANAS; ZIEGLER, 2014). As primeiras tentativas de reposicionar o ácido alfa-lipoico para a esquizofrenia datam dos anos 1950, antes mesmo da revolução psicofarmacológica proporcionada pelos bloqueadores de dopamina (ALTSCHULE; GONCZ; HOLLIDAY, 1959; GIAMATTEI, 1957). O trabalho que deu início a essa linha de pesquisa usou uma dose diária parenteral (endovenosa) de 10mg do ácido alfa-lipoico, ainda sob a nomenclatura antiga de ácido tióctico, com o objetivo de reduzir a disfunção hepática de pacientes com esquizofrenia. Ao final dos 28 dias do estudo, observou-se que, além do retorno à normalidade da função hepática de todos esses pacientes, houve também uma melhora clínica dos sintomas de esquizofrenia em quatro dos dez pacientes. O autor descreve também a melhora clínica de um paciente sem comprometimento hepático (GIAMATTEI, 1957). Portanto, há alguma evidência de que o ácido alfa-lipoico pode ser eficaz no tratamento da esquizofrenia, mesmo em baixas doses.

Após as explorações iniciais, a euforia dos bloqueadores dopaminérgicos acabou por suprimir temporariamente quaisquer esforços direcionados às outras linhas de pesquisa promissoras. Apenas no século XXI, ressurgiu o interesse na aplicação clínica do ácido alfa-lipoico para a esquizofrenia, porém dessa vez como um tratamento adjuvante, potencializando a eficácia dos antipsicóticos ou mesmo suprimindo alguma parcela de seus efeitos colaterais. Quando usado em pacientes obesos no geral, o ácido alfa-lipoico (doses variando de 300 a 1800mg/dia) é eficaz na redução do peso e do índice de massa corporal, com um efeito que depende da dose e da duração da intervenção (VAJDI; FARHANGI, 2020). Na esquizofrenia, uma das primeiras grandes investigações nesse sentido foi um esforço com o uso de doses elevadas do ácido alfa-lipoico (1200mg/dia) como tratamento adjuvante para os efeitos colaterais metabólicos dos antipsicóticos atípicos na esquizofrenia. Foram observadas reduções no índice de massa corporal e no nível de colesterol total desses pacientes. No entanto, uma avaliação clínica com a *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) não mostrou nenhuma eficácia no que diz respeito aos sintomas centrais de esquizofrenia (KIM *et al.*, 2008).

Outra pesquisa digna de nota nesse sentido envolveu uma dose de 500mg/dia do ácido alfa-lipoico, por via oral, ao longo de noventa dias, com avaliação sérica de um conjunto de biomarcadores de estresse oxidativo: ânion superóxido, substâncias reativas ao

ácido tiobarbitúrico (TBARS), produtos de oxidação avançada de proteínas e marcadores de defesa antioxidante (superóxido dismutase, grupos sulfidril totais e estado antioxidante total). Foram observados dois achados interessantes: o primeiro, no grupo pré-intervenção (*baseline*), de que muitos marcadores de estresse oxidativo estavam aumentados em pacientes com esquizofrenia, quando comparados ao grupo controle; o segundo, que os pacientes não apresentaram mudanças laboratoriais decorrentes da intervenção, enquanto os voluntários saudáveis do grupo controle demonstraram reduções de uma série desses marcadores de estresse oxidativo após a suplementação com ácido alfa-lipoico (VIDOVIĆ et al., 2014).

Em última instância, esses achados promissores (ainda que contraditórios e mistos) inspiraram um ensaio clínico aberto no qual uma dose de 100mg de ácido alfa-lipoico foi administrada por via oral durante quatro meses em dez pacientes com esquizofrenia. Nessa intervenção, a redução no BPRS foi significativa e surpreendente – correspondente a uma melhoria percentual média de 63,9%. Todos os pacientes apresentaram diminuição de pelo menos 25% da subescala que corresponde a sintomas negativos e desorganização (SANDERS et al., 2017). Esses resultados encorajadores podem ser questionados pela existência do conjunto de vieses inerentes a um estudo aberto e de pequena amostra. Portanto, a pesquisa aqui apresentada surgiu com a proposta de realizar uma intervenção metodologicamente mais rigorosa (um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo) para confirmar ou reprovocar o impressionante potencial desse trabalho piloto.

Aqui apresentamos um ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego, randomizado para avaliar o efeito do ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos no tratamento de pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Verificar se o uso de ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos reduz os sintomas globalmente (escore total da escala BPRS) de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

2.2 Objetivos secundários

Verificar se o uso de ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos reduz separadamente as dimensões de sintomas negativos, positivos e/ou cognitivos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

Verificar se os pacientes apresentam redução de efeitos colaterais da medicação antipsicótica, como sintomas extrapiramidais (parkinsonismo, acatisia e distonia) e discinesia tardia, com a adição de ácido alfa-lipoico ao esquema terapêutico.

Quantificar alterações no hemograma completo, perfil lipídico, nível plasmático de lactato, hemoglobina glicada, enzimas hepáticas (TGO e TGP), peso e circunferência abdominal, decorrentes da terapia com ácido alfa-lipoico.

Comparar marcadores de estresse oxidativo e inflamação, como o malondialdeído, o nível sérico de lactato, o fator de necrose tumoral α , a proteína S100 e a mieloperoxidase, antes e depois do tratamento com o ácido alfa-lipoico.

Avaliar a ocorrência de alguma melhora no perfil cognitivo e neuropsicológico decorrente do tratamento adjuvante com o ácido alfa-lipoico, por meio dos testes *Trail Making*, *Corsi*, *Digit Span*, fluência verbal animal categórica, *Controlled Oral Word Association*, *Controlled Oral Word Association* (FAS), *Rey Auditory Verbal Learning* (RAVLT) e Stroop (cores e palavras).

3 REVISÃO DA LITERATURA

A fisiopatologia da esquizofrenia ainda não está clara, mas há evidências de baixos níveis de antioxidantes endógenos e de um aumento do estresse oxidativo em pacientes com esse transtorno (MADIREDDY; MADIREDDY, 2020). O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre a produção e o acúmulo de espécies reativas de oxigênio nas células e nos tecidos (GONZALEZ-LIENCRES *et al.*, 2014; NAGANO *et al.*, 2016). Esse processo promove sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, amplifica efeitos adversos (sobretudo os extrapiramidais) de antipsicóticos (AGOSTINHO *et al.*, 2007; PAI *et al.*, 1994), altera a composição dos ácidos graxos poliinsaturados (HORROBIN *et al.*, 1991), diminui a síntese de prostaglandinas (KORBECKI *et al.*, 2013) e reduz a eficiência sináptica em células piramidais do hipocampo (PELLMAR, 1986). Também está associado a um aumento da dopamina e a uma diminuição da captação de ácido gama-aminobutírico (GABA) (RAFALOWSKA; LIU; FLOYD, 1989).

Atualmente, a hiperatividade da transmissão dopaminérgica cerebral é a teoria mais consistente para explicar a esquizofrenia (REDDY; YAO, 1996). Contudo, o metabolismo da dopamina está fortemente relacionado ao estresse oxidativo (MEISER; WEINDL; HILLER, 2013). Portanto, é de se esperar que a terapia antioxidante possa atenuar os sintomas da esquizofrenia e os efeitos adversos dos medicamentos comumente usados para tratá-la (SIVRIOGLU *et al.*, 2007). Em relação ao uso de antioxidantes como terapia adjuvante para a esquizofrenia, uma revisão Cochrane mostrou que os resultados ainda são inconclusivos, em parte devido aos curtos períodos de tempo dos estudos realizados até agora, uma vez que a mediana de acompanhamento foi de oito semanas (MAGALHÃES *et al.*, 2016).

O ácido alfa-lipóico e sua forma reduzida, o ácido diidrolipóico, são potentes moléculas antioxidantes (PACKER; TRITSCHLER; WESSEL, 1997) e antiinflamatórias (SCUMPIA; KELLY-SCUMPIA; STEVENS, 2014). Há várias investigações sobre o uso do ácido alfa-lipóico no sistema nervoso central, variando desde doenças neurológicas a transtornos psiquiátricos (DE SOUSA *et al.*, 2019). Atualmente, a aplicação clínica mais comum do ácido alfa-lipóico é o tratamento da dor neuropática diabética (PAPANAS; ZIEGLER, 2014), mas também existem evidências de que ele possa reverter a resistência à insulina e melhorar outras vias metabólicas em pacientes com obesidade (PACKER; KRAEMER; RIMBACH, 2001). Essa possível eficácia metabólica é extremamente relevante,

uma vez que é muito importante controlar o ganho de peso e os efeitos adversos metabólicos induzidos por antipsicóticos atípicos em pessoas com esquizofrenia (CAPASSO *et al.*, 2008).

Um estudo pré-clínico demonstrou que o ácido alfa-lipoico reverte sintomas semelhantes aos da esquizofrenia e alterações pró-oxidantes induzidas pela cetamina em camundongos, possivelmente devido a modificações nas vias antioxidante, neurotrófica e nitrérgica (VASCONCELOS *et al.*, 2015). Uma série de casos mostrou que doses entre 20mg/dia e 100mg/dia aliviaram os sintomas da esquizofrenia, enquanto doses mais altas (200mg/dia) os pioraram (ALTSCHULE; GONCZ; HOLLIDAY, 1959), provavelmente devido à deficiência de tiamina e aos efeitos tóxicos diretos do excesso do ácido alfa-lipoico (GAL, 1965). Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo tentou investigar o uso de ácido alfa-lipoico associado a ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 para prevenir recaídas em pacientes com esquizofrenia, mas esse projeto teve que ser encerrado prematuramente devido à alta taxa de recaída tanto no grupo placebo quanto no grupo de intervenção (EMSLEY *et al.*, 2014). Um estudo que investigou o controle do peso usando uma dose ainda mais alta de ácido alfa-lipoico (1200mg/dia) mostrou uma redução de peso (2,2kg) em pacientes com uso contínuo de antipsicóticos, sem nenhuma alteração na sintomatologia clínica (RATLIFF *et al.*, 2015). Outro estudo (com 500mg/dia de ácido alfa-lipoico) encontrou redução na peroxidação lipídica, diminuição nas lesões oxidativas de proteínas e aumento na capacidade antioxidante em pacientes saudáveis de um grupo controle; porém tais resultados não foram observados no grupo de pacientes com esquizofrenia (VIDOVIĆ *et al.*, 2014).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram recrutados 48 pacientes com idade entre dezoito e sessenta anos, com diagnóstico estabelecido de esquizofrenia ou de transtorno esquizoafetivo conforme os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doença Mental, quinta edição (DSM-5). Todos os pacientes estavam em uso crônico de antipsicóticos regularmente. O recrutamento aconteceu entre os pacientes acompanhados regularmente no Ambulatório de Saúde Mental do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) Geral Professor Frota Pinto, ambos localizados no município de Fortaleza. Foi realizada uma divulgação do projeto entre os médicos psiquiatras de ambos os serviços, que posteriormente apresentaram a possibilidade de participação aos indivíduos elegíveis que realizassem acompanhamento nas referidas instituições.

Foram excluídos os pacientes que estavam na fase aguda da esquizofrenia ou do transtorno esquizoafetivo, ou que não permaneceram com doses estáveis de antipsicóticos por pelo menos um ano antes da intervenção. Também foram excluídos os pacientes com história de: epilepsia; tumor cerebral; uso de ácido valpróico; doença gástrica, hepática, renal ou cardíaca grave; psicose alcoólica; transtorno por uso de substâncias; gravidez ou lactação atual; ou outros diagnósticos psiquiátricos comórbidos.

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de dezesseis semanas de ácido alfa-lipoico na dose de 100mg/dia, como adjunto ao uso de antipsicóticos. O período de dezesseis semanas foi escolhido devido a investigações prévias de fármacos com ação antioxidante na esquizofrenia, que demonstraram uma necessidade de maiores períodos de seguimento para que um efeito terapêutico se torne clinicamente visível (FOND *et al.*, 2023; MAGALHÃES *et al.*, 2016). Quanto à escolha da dose, optamos pela baixa dose de 100mg/dia porque existem estudos abertos que demonstraram melhora com essa pequena dose e pioras com o aumento (ALTSCHULE; GONCZ; HOLLIDAY, 1959; SANDERS *et al.*, 2017; SEYBOLT, 2014). Além disso, há uma série de ensaios clínicos negativos com as doses maiores de 300mg/dia e 1200mg/dia (EMSLEY *et al.*, 2014; KIM *et al.*, 2008).

Os pacientes incluídos receberam aleatoriamente 100mg/dia de ácido alfa-lipoico ou placebo. As cápsulas de placebo foram idênticas visualmente às cápsulas com ácido alfa-lipoico e eram compostas dos mesmos excipientes. Os comprimidos de ácido alfa-lipoico e de placebo foram produzidos de forma magistral no Laboratório de Farmacotécnica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará e armazenados em recipientes plásticos lacrados e codificados com caracteres e números randomizados, de forma que apenas a equipe farmacêutica soubesse quais frascos correspondiam a cada grupo.

Os pacientes foram alocados conforme uma randomização em blocos de quatro, ou seja, os avaliadores sabiam que estavam presentes dois pacientes em uso de ácido alfa-lipoico e dois pacientes em uso de placebo a cada quatro pacientes incluídos. Entretanto, o padrão de alocação dos participantes da pesquisa dentro de cada grupo de quatro pessoas permaneceu oculto para a equipe que coletou os dados clínicos, neuropsicológicos e laboratoriais. Os avaliadores verificaram os critérios de inclusão e permaneceram cegos quanto à alocação dos pacientes ao longo do estudo, avaliando-os a cada quatro semanas para verificar a adesão à intervenção proposta e identificar possíveis efeitos colaterais, bem como coletar os dados propostos.

Na avaliação inicial e nas três avaliações subsequentes, o entrevistador entregou aos participantes os frascos lacrados e codificados, contendo (de forma cega e randomizada) ácido alfa-lipoico ou placebo, e os orientou a fazer uso de uma cápsula ao dia, sempre no mesmo horário. Não foi realizado nenhum procedimento de devolução ou conferência de uso total, assim como não foi dosado nenhum biomarcador de nível sérico de ácido alfa-lipoico ou qualquer outro indicador de adesão: os desfechos de não-adesão ocorreram somente a partir do relato do próprio paciente ou do acompanhante.

As amostras de sangue foram colhidas através de venopunção periférica conforme técnica padrão, realizada por profissional qualificado utilizando um sistema a vácuo. Foi utilizado um tubo de 5ml com anticoagulante – solução a 10% de Ácido Etileno Diamino Tetra Acético (EDTA) – para a determinação do hemograma completo, enquanto as demais análises foram colhidas em tubos de 10ml sem anticoagulante. As amostras foram imediatamente depositadas dentro de uma caixa de transporte e levadas ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, onde foram centrifugadas por quinze minutos a 3000 rpm para separar o soro, aliqüotadas e armazenadas em geladeira (2-8 °C) em tubos plásticos do tipo *Eppendorf*. Em até oito dias, as amostras foram transportadas ao Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade

Federal do Ceará, onde foram analisadas utilizando métodos de espectrofotometria padronizados.

Esses dados foram coletados entre novembro de 2018 e janeiro de 2021 (um total de 27 meses). A coleta das amostras de sangue e as avaliações clínicas e neuropsicológicas ocorreram no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) ou no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará, a depender da data específica da realização dos procedimentos.

4.3 Coleta de dados

A coleta foi dividida em três modalidades distintas: a avaliação inicial, as avaliações intermediárias (realizadas a cada quatro semanas) e a final (após as dezesseis semanas). As informações demográficas básicas (sexo, idade, anos de doença, anos de escolaridade e número de internações) foram coletadas no primeiro dia de avaliação. Nesse primeiro momento, coletamos também os dados referentes às doses e nomes dos antipsicóticos utilizados pelos pacientes. Para calcular a dose equivalente de clorpromazina, verificamos o medicamento utilizado no tratamento crônico no primeiro dia de avaliação e convertemos sua posologia para cada paciente, conforme uma tabela-padrão (LEUCHT *et al.*, 2016).

Usamos a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) de dezoito itens para avaliar os sintomas em todas as avaliações (ROMANO; ELKIS, 1996). Monitoramos os efeitos colaterais extrapiramidais induzidos pelos medicamentos através da aplicação, em todas as avaliações, da escala *Simpson-Angus Scale* (SAS) de dez itens (SIMPSON; ANGUS, 1970). O peso e índice de massa corporal (IMC) também foram coletados e calculados em todas as avaliações do estudo.

Apenas na primeira e na última avaliações, coletamos amostras de sangue. Realizamos os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, níveis plasmáticos de lactato, lipoproteína de muito baixa densidade, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade, triglicerídeos, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, glicohemoglobina e medidas de estresse oxidativo e inflamação (como malondialdeído, níveis de lactato, fator de necrose tumoral α , proteína S100 e mieloperoxidase).

Também realizamos uma avaliação neuropsicológica normatizada, com um conjunto de testes convencionais para a avaliação cognitiva breve de uma ampla gama de função mental destes indivíduos portadores de esquizofrenia. Foram realizados os seguintes

testes: *Trail Making* (RABIN; BARR; BURTON, 2005), *Block Corsi* (CORSI, 1972), *Digit Span* (WECHSLER, 2019), Fluência Verbal (categoria animais) (MAPSTONE, 2005), Fluência FAS (STRAUSS; SHERMAN; SPREEN, 2006), Aprendizagem Auditiva e Verbal de Rey (RAVLT) (REY, 1964) e Teste Stroop de Cores e Palavras (STROOP, 1935).

O teste de *Trail Making* é dividido em dois momentos: no *Trail Making A*, avalia-se rastreamento visual, agilidade motora, atenção sustentada e velocidade de processamento, enquanto no *Trail Making B*, adiciona-se uma avaliação da flexibilidade cognitiva e da divisibilidade da atenção (CHRISTIDI *et al.*, 2015). Na primeira tarefa, a pessoa usa um lápis para ligar, na sequência correta, os números de 1 a 25, que estão distribuídos aleatoriamente em uma folha de papel; na segunda, estão presentes os números de 1 a 13 e as letras de A a L, e a ligação deve ser realizada de forma alternada (1A, 2B, 3C, etc) (JÚLIO-COSTA; MOURA; HAASE, 2017).

O teste *Block Corsi* avalia velocidade de processamento e memória operacional visuoespacial (ARCE; MCMULLEN, 2021). É realizado com nove cubos de madeira, os quais são tocados pelo examinador em uma ordem aleatória; em seguida, é solicitado ao paciente que replique a mesma ordem, primeiro de forma direta; depois, em outra ordem aleatória, é solicitada uma repetição na ordem inversa (JÚLIO-COSTA; MOURA; HAASE, 2017). Já o teste *Digit Span*, que avalia velocidade de processamento e memória operacional auditiva, é análogo ao teste *Block Corsi*; aqui, o examinador lê dígitos e solicita ao paciente que os repita, também em sequência inicialmente direta e depois inversa (JÚLIO-COSTA; MOURA; HAASE, 2017).

Os testes de Fluência Verbal (categoria animais e fluência FAS) avaliam velocidade de processamento, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e memória semântica. No primeiro, o indivíduo enuncia o maior número possível de animais em um minuto, sem repetições; no segundo, o maior número possível de palavras que começam com F, A e S, com um minuto para cada uma dessas iniciais, sequencialmente, desconsiderando-se repetições, cognatos e nomes próprios (JÚLIO-COSTA; MOURA; HAASE, 2017).

O teste de Aprendizagem Auditiva e Verbal de Rey (RAVLT) avalia memória recente, aprendizagem verbal, suscetibilidade à interferência (proativa e retroativa), retenção de informações e memória de reconhecimento (MALLOY-DINIZ *et al.*, 2007). É realizado com a leitura de duas listas de 15 palavras: primeiro a lista A (lista alvo), seguida da sua evocação imediata (componente denominado Rey 1-5), depois a lista B (lista interferência), também com evocação imediata (não pontuada); após esse distrator, a lista A é imediatamente

re-evocada (Rey 6), seguida por outra re-evocação após 20 minutos executando tarefas não-verbais (Rey 7). (JÚLIO-COSTA; MOURA; HAASE, 2017).

O teste Teste Stroop de Cores e Palavras avalia atenção seletiva, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (CHARCHAT-FICHMAN; OLIVEIRA, 2009). Foi realizada a modalidade adaptada Victoria, que consiste em três folhas com imagens coloridas, cujas cores pintadas devem ser nomeadas: uma primeira com retângulos, uma segunda com palavras neutras e uma terceira com nomes de cores – nessa última, o nome de cada cor está pintado de uma outra cor distinta, o que obriga o participante a inibir o instinto de ler a palavra em voz alta (JÚLIO-COSTA; MOURA; HAASE, 2017).

4.4 Considerações éticas

Obtivemos o consentimento informado dos participantes através da aplicação de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com uma descrição detalhada dos direitos do participante, dos procedimentos a serem realizados e dos riscos potenciais. Caso os entrevistados tenham julgado que determinada pessoa não apresentava capacidade de compreender e decidir sobre o procedimento, foi exigido, para que o procedimento experimental pudesse ser realizado, o consentimento não só do participante mas também de um familiar. Seguimos as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque e suas respectivas alterações, bem como as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) aprovou o protocolo do estudo e o seu termo de consentimento livre e esclarecido, conforme o registro institucional de número 92598718.1.0000.5054. O protocolo de pesquisa também foi pré-registrado na plataforma internacional ClinicalTrials.gov, onde recebeu o código NCT03788759.

4.5 Análise estatística

A análise dos dados foi realizada com o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23, utilizando o teste U de Mann-Whitney, teste t de *Student* e análise de variância (ANOVA), teste t pareado ou teste dos postos sinalizados de Wilcoxon, conforme apropriado. Expressamos os dados como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (25%–75%), considerando como significativos os valores de P bicaudal menores que 0,05.

5 RESULTADOS

Um total de 48 pacientes foi incluído no estudo (32 homens e 16 mulheres). Destes, 35 completaram as dezesseis semanas do protocolo. Dos treze pacientes que abandonaram a pesquisa e foram excluídos desta análise, um total de cinco relatou possíveis efeitos colaterais do ácido alfa-lipoico: foram três relatos de sintomas gastrointestinais, um de lentidão do pensamento e um de inquietação. Quanto aos outros oito pacientes, houve perda de seguimento devido a um dos seguintes motivos: falta em alguma das avaliações ou mudança no tratamento antipsicótico de manutenção. A dose diária de antipsicóticos dos pacientes que foram incluídos no estudo está resumida abaixo na Tabela 1. O número de pessoas que completou o protocolo foi de dezessete no grupo intervenção e dezoito no grupo placebo.

Tabela 1 – Dose diária dos antipsicóticos de cada paciente

Nº paciente	Antipsicótico (dose)	Classe da droga
1	Risperidona (1 mg)	Atípico
2	Haloperidol (5 mg)	Típico
3	Olanzapina (5 mg)	Atípico
4	Risperidona (1 mg)	Atípico
5	Clorpromazina (100 mg) + risperidona (3 mg)	Típico + atípico
6	Olanzapina (10 mg)	Atípico
7	Haloperidol (5 mg) + quetiapina (200 mg)	Típico + atípico
8	Risperidona (2 mg) + haloperidol (10 mg) (mensal)	Típico + atípico
9	Haloperidol (5 mg)	Típico
10	Clorpromazina (100 mg) + risperidona (2 mg) + haloperidol (10 mg) (mensal)	Típico + atípico
11	Olanzapina (5 mg)	Atípico
12	Clorpromazina (25 mg) + clozapina (100 mg)	Típico + atípico
13	Olanzapina (10 mg)	Atípico
14	Risperidona (2 mg)	Atípico
15	Quetiapina (200 mg)	Atípico
16	Quetiapina (200 mg) + haloperidol (2 mg)	Típico + atípico
17	Olanzapina (10 mg)	Atípico
18	Olanzapina (10 mg)	Atípico
19	Risperidona (3 mg)	Atípico
20	Clozapina (100 mg)	Atípico
21	Risperidona (2 mg)	Atípico
22	Olanzapina (15 mg)	Atípico
23	Haloperidol (5 mg)	Típico
24	Olanzapina (10 mg)	Atípico
25	Olanzapina (10 mg)	Atípico
26	Risperidona (3 mg)	Atípico
27	Olanzapina (5 mg)	Atípico
28	Haloperidol (5 mg)	Típico

Nº paciente	Antipsicótico (dose)	Classe da droga
29	Haloperidol (5 mg) + clorpromazina (100 mg)	Típico
30	Olanzapina (5 mg) + clorpromazina (25 mg)	Típico + atípico
31	Haloperidol (5 mg) + clorpromazina (25 mg)	Típico
32	Risperidona (3 mg)	Atípico
33	Haloperidol (50 mg) + clorpromazina (100 mg)	Típico
34	Olanzapina (5 mg) + haloperidol (5 mg) (mensal)	Típico + atípico
35	Risperidona (3 mg)	Atípico

Fonte: elaborada pelo autor.

Não existia nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos dados demográficos e clínicos durante a avaliação inicial (*baseline*), conforme resumido na Tabela 2 e na Tabela 3. Após a intervenção, uma análise do grupo completo (placebo em conjunto com intervenção), conforme sintetizado na Tabela 4, revelou uma redução significativa da pontuação total do BPRS ($P < 0,01$), negativo ($P < 0,01$), excitação ($P = 0,03$), subescalas depressivas ($P < 0,01$) e sintomas positivos ($P = 0,04$). O mesmo ocorreu com a Escala Simpson-Angus ($P < 0,001$). Também foi perceptível uma melhora nos testes neuropsicológicos com redução significativa no teste *Block Corsi* ($P < 0,01$), no *Digit Span* ($P < 0,01$), RAVLT (1–5, $P < 0,01$) e em alguns componentes das pontuações do teste *Stroop* ($P < 0,01$).

Tabela 2 – Dados demográficos e clínicos durante a avaliação inicial (*baseline*)

Variável	Placebo	Intervenção	Placebo + Intervenção	Valor p
Idade (anos)	37,11 ± 6,35	38,47 ± 9,65	37,77 ± 8,03	0,62
IMC (kg/m ²)	29,31 ± 5,76	28,71 ± 4,54	29,02 ± 5,14	0,74
Equivalente de Clorpromazina (mg/dia)	220,77 ± 80,64	205,76 ± 112,54	213,48 ± 96,28	0,65
Anos de estudo	9,83 ± 3,60	11,17 ± 3,45	10,49 ± 3,54	0,31
Anos de doença psiquiátrica	13,66 ± 8,00	15,47 ± 9,29	14,54 ± 8,58	0,62
Número de internações	1,66 ± 1,64	1,47 ± 1,50	1,57 ± 1,55	0,80
BPRS inicial total	14,55 ± 10,00	14,00 ± 5,53	14,29 ± 8,04	0,57

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 3 – Frequência de cada sexo nos grupos

Grupo	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Total
Placebo	5	13	18
Intervenção	7	10	17
Total	12	23	35

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 4 – Análise do grupo completo (placebo + intervenção): comparação entre a primeira avaliação (dia zero) e a última avaliação (último dia da décima sexta semana); valores em negrito indicam $p < 0,05$

Variável	Inicial	Final	Valor p
IMC	28,98 ± 4,73	29,12 ± 4,68	0,53
BPRS total	14,28 ± 8,03	10,37 ± 6,87	<0,001
Sintomas negativos	4 (2,0–6,0)	3 (2,0–5,0)	<0,001
Excitação	2 (1,0–2,0)	1 (0–2,0)	0,03
Sintomas depressivos	2 (1,0–3,0)	1 (0–2,0)	<0,001
Sintomas positivos	2 (0–4,0)	1 (0–4,0)	0,04
Escala <i>Simpson-Angus</i> total	5 (2,00–6,00)	2 (1,00–5,00)	<0,001
Trail Making Test A (segundos)	56 (29,5–74,0)	48 (26,0–74,5)	0,15
Trail Making Test A (erros)	1 (0–3,5)	0 (0–3,0)	0,37
Trail Making Test B (segundos)	113 (67,0–189,5)	118 (68,5–158,0)	0,78
Trail Making Test B (erros)	7,57 ± 6,78	6,90 ± 6,94	0,51
Block Corsi (respostas certas)	10,72 ± 3,30	12,79 ± 5,07	0,01
Digit Span	10 ± 3,50	12,51 ± 4,53	<0,001
Fluência Animal (respostas certas)	13 (10,0–17,0)	14 (11,0–18,0)	0,21
Teste FAS (respostas certas)	12 (7,5–23,5)	15 (9,0–27,0)	0,13
Rey 6 (respostas certas)	7 (5,0–8,0)	7 (6,0–8,5)	0,23
Rey 7 (respostas certas)	7 (5,0–9,0)	7 (5,0–9,0)	0,41
RAVLT (1–5) (respostas certas)	30,55 ± 9,71	35,30 ± 11,22	<0,001
Stroop retângulos (tempo)	23 (17–28)	20 (16–23)	<0,001
Stroop retângulos (erros)	0 (0,00–0,00)	0 (0,00–0,00)	0,94
Stroop palavras (tempo)	23 (18,5–33,5)	22 (19,5–28,0)	0,33
Stroop palavras (erros)	0 (0–2,00)	0 (0–1,00)	0,59
Stroop cores (tempo)	36 (26,0–43,0)	35 (28,5–51,0)	0,06
Stroop cores (erros)	3 (1,0–5,5)	1 (0–2,0)	<0,001
TNF- α , pg/mL	103,28 (86,79–125,39)	85,37 (74,18–105,98)	0,05
S100 PG, pg/mL	10,38 (105,38–191,09)	58,28 (14,32–183,59)	0,23
Nitrito, mg/mL	16,85 (16,85–30,80)	13,69 (8,25–16,57)	0,03
MPO, U/min	0,74 (0,26–1,04)	0,78 (0,51–1,17)	0,90
TBARS, mg/mL	57,50 (43,47–64,87)	46,58 (39,38–57,35)	0,04

Fonte: elaborada pelo autor.

A Tabela 5 resume as comparações entre os resultados clínicos no grupo placebo e no grupo intervenção. Não observamos diferença estatisticamente significativa na redução do escore BPRS (escore inicial menos o final) entre o grupo placebo e o grupo intervenção ($P = 0,42$) nem em qualquer subescala BPRS. Também analisamos subgrupos de pacientes separados de acordo com a classe de antipsicótico (típico, atípico, típico + atípico) de uso contínuo. Uma ANOVA de dois fatores, classe de antipsicóticos e grupo de participação, não demonstrou efeito estatisticamente significativo relacionado à classe de antipsicótico ($F_{2, 29} = 3,11$, $P = 0,06$) nem ao grupo de participação ($F_{1, 29} = 0,21$, $P = 0,65$) em nosso desfecho clínico primário (BPRS) e nenhum efeito de interação significativo entre a classe de antipsicóticos e o grupo de participação ($F_{2, 29} = 20,00$, $P = 0,25$).

Tabela 5 – Comparação das médias da redução (escore inicial menos o final) das variáveis clínicas e neuropsicológicas entre o grupo placebo e o grupo intervenção

Variável	Placebo	Intervenção	Valor p
Participantes	18	17	—
BPRS total	3,39 ± 4,26	4,47 ± 3,50	0,42
Sintomas negativos	0,50 (0,00–2,00)	1,00 (0,00–1,50)	0,75
Excitação	0,50 (–1,00 a 1,00)	1,00 (0,00–1,50)	0,39
Sintomas depressivos	1,00 (–0,25 a 1,00)	1,00 (0,00–2,00)	0,16
Sintomas positivos	1,00 (0,00–2,00)	0 (–0,50 a 1,50)	0,23
Escala <i>Simpson-Angus</i> total	0,00 (–0,50 a 3,50)	2,00 (–0,50 a 2,00)	0,62
Redução de IMC	–0,46 (–0,85 a 0,21)	–0,23 (–8,35 a 0,27)	0,47
Variável	Placebo	Intervenção	Valor p
Participantes	16	17	—
Trail Making Test A (segundos)	4,50 (–3,00 a 14,00)	2,00 (–2,50 a 6,5)	0,37
Trail Making Test A (erros)	1,00 (0,00–1,00)	0 (–1,50 a 1,00)	0,20
Trail Making Test B (segundos)	5,00 (–18,25 a 51,00)	–3,00 (–35,00 a 29,00)	0,42
Trail Making Test B (erros)	0,62 ± 5,36	0,70 ± 6,03	0,71
Block Corsi (respostas certas)	–1,62 ± 4,49	–2,47 ± 4,06	0,90
Digit Span	–1,94 ± 3,91	–3,06 ± 3,15	0,52
Fluência Animal (respostas certas)	–2,00 (–3,50 a 4,25)	–1,00 (–2,50 a 0,00)	0,97
Teste FAS (respostas certas)	–2,50 (–8,00 a –0,50)	0 (–5,00 a 4,50)	0,34
Rey 6 (respostas certas)	–1,00 (–2,00 a 0,75)	0 (–2,00 a 1,50)	0,61
Rey 7 (respostas certas)	0 (–1,00 a 0,00)	0 (–2,50 a 1,50)	0,66
RAVLT (1–5) (respostas certas)	–2,43 ± 5,24	–6,82 ± 9,02	0,26
Stroop retângulos (tempo)	2,50 (–0,50–6,25)	2,00 (0,00–6,50)	0,86
Stroop retângulos (erros)	0 (0–0)	0 (0–0)	0,98
Stroop palavras (tempo)	1,00 (–8,50 a 6,75)	2,00 (–1,00 a 6,50)	0,58
Stroop palavras (erros)	0 (–1,75 a 1,00)	0 (0,00–0,50)	0,42
Stroop cores (tempo)	–4,00 (–17,00 a 3,75)	–2,00 (–9,50 a 4,00)	0,52
Stroop cores (erros)	2,00 (0,00–3,75)	1,00 (0,00–2,00)	0,42

Fonte: elaborada pelo autor.

Encontramos um IMC elevado tanto no grupo placebo ($29,31 \pm 5,76$) quanto no grupo intervenção ($28,71 \pm 4,54$). Portanto, comparamos adicionalmente pacientes na faixa de peso médio ($n = 9$) versus pacientes na faixa de sobrepeso e obesidade ($n = 26$) para determinar se o IMC poderia explicar a impossibilidade de encontrar diferenças estatísticas significativas. Uma ANOVA de dois fatores não mostrou efeito principal significativo da faixa de peso em nosso desfecho clínico principal (BPRS; $F_{1,31} = 0,133$, $P = 0,72$), do grupo de participação ($F_{1,31} = 0,81$, $P = 0,37$) e nenhum efeito de interação significativo entre faixa de peso e grupo de participação (intervenção vs placebo) no BPRS ($F_{1,31} = 0,23$, $P = 0,63$).

Um total de 33 participantes (dezesseis no grupo placebo e dezessete no grupo intervenção) completaram a investigação neuropsicológica. Dois pacientes não puderam estar presentes na última avaliação com o neuropsicólogo. Não encontramos diferença

estatisticamente significativa, decorrente do tratamento, entre o grupo intervenção e o grupo placebo na avaliação da cognição através dos testes neuropsicológicos selecionados, conforme já demonstrado na Tabela 5. Não observamos qualquer diferença na redução dos sintomas extrapiramidais (Escala Simpson-Angus) ou IMC entre os participantes do grupo placebo e do grupo intervenção ($P = 0,53$). Houve uma redução significativa nos níveis de glóbulos vermelhos ($P = 0,04$), glóbulos brancos ($P = 0,08$) e plaquetas ($P = 0,02$) nos participantes que receberam ácido alfa-lipoico, em comparação com placebo, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 – Comparação das médias da redução (escore inicial menos o final) das variáveis laboratoriais entre o grupo placebo e o grupo intervenção; valores em negrito indicam $p < 0,05$

Variável	Placebo	Intervenção	Valor p
Participantes	15	15	—
Hemácias, /mm ³	-0,12 (-0,50 a 0,13)	0,05 (-0,08 a 0,26)	0,04
Hematócrito, %	-0,67 ± 2,42	0,30 ± 3,66	0,37
Hemoglobina, g/dL	0,10 (-0,80 a 0,40)	0,40 (-0,10 a 0,80)	0,08
Leucócitos, /mm ³	400 (-200 a 800)	1000 (400–1700)	0,02
Neutrófilo, /mm ³	90 (-192 a 556)	776 (167–1354)	0,05
Linfócito, /mm ³	149 (220–402)	135 (92–453)	0,38
Plaquetas, /mm ³	-1000 (-19,000 a 10,000)	18,000 (-13,000 a 41,000)	0,04
Colesterol, mg/dL	11,00 (0–22,00)	1,00 (-14,00 a 6,00)	0,24
LDL, mg/dL	6,60 (-9,60 a 14,2)	9,00 (-22,00 a 10,00)	0,56
VLDL, mg/dL	2,63 ± 12,16	-1,79 ± 12,19	0,33
HDL, mg/dL	2,53 ± 4,82	3,13 ± 11,73	0,98
Triglicerídeos, mg/dL	13,13 ± 60,81	-8,92 ± 60,94	0,26
HbA1c, %	-0,09 ± 0,52	-0,28 ± 0,74	0,41
ALT, U/L	5 (-8 a 9)	-6 (-12 a 5)	0,72
AST, U/L	0,27 ± 12,48	-3,27 ± 11,81	0,18
TBARS, mg/mL	11,22 ± 18,22	0,87 ± 25,65	0,29
Lactato, mg/dL	-0,16 ± 0,41	-0,06 ± 0,40	0,50
TNF- α , pg/mL	15,49 (-15,69 a 35,48)	19,70 (-7,21 a 40,94)	0,88
S100 PG, pg/mL	0 (-38,57 a 60,00)	30,00 (-17,15 a 120,00)	0,13
Nitrito, mg/mL	5,53 ± 13,00	2,97 ± 14,30	0,65
MPO, U/min	-0,06 (-0,62 a -0,35)	0,06 (-0,59 a 0,38)	0,47

Fonte: elaborada pelo autor.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo duplo-cego randomizado, administramos ácido alfa-lipoico por quatro meses como adjuvante à medicação antipsicótica em 35 pacientes com esquizofrenia. Comparado com o placebo, o tratamento com ácido alfa-lipoico não melhorou significativamente os sintomas clínicos, a função cognitiva, os sintomas extrapiramidais ou os parâmetros oxidativos e metabólicos. Uma descoberta surpreendente foi uma diminuição significativa nos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas no grupo tratado com ALA.

Os primeiros relatos de melhora clínica em pacientes com esquizofrenia em uso de ácido alfa-lipoico surgiram antes mesmo da disseminação dos antipsicóticos modernos (ALTSCHULE; GONCZ; HOLLIDAY, 1959; GIAMATTEI, 1957). Um desses estudos observou que o tratamento com 40 a 100 mg de ácido alfa-lipoico ocasionou um relaxamento moderado da tensão e tornou os pacientes com esquizofrenia mais cooperativos; porém, houve comprometimento nos pacientes que receberam doses de 100 a 250 mg (ALTSCHULE; GONCZ; HOLLIDAY, 1959). Nosso próprio grupo havia previamente testado 100 mg de ácido alfa-lipoico em um ensaio aberto com dez participantes, tendo observado melhora nos escores do BPRS, nos testes cognitivos, nos sintomas extrapiramidais e nos marcadores de peroxidação lipídica (SANDERS *et al.*, 2017).

O fato de que o nosso trabalho encontrou uma melhora clínica na análise de todo o grupo, mas nenhuma diferença significativa entre os grupos intervenção e placebo sugere, como explicação mais provável, que os resultados positivos observados nos estudos abertos até então devam-se ao efeito placebo, e não ao ácido alfa-lipoico propriamente dito. Porém, existem outras hipóteses. É possível que a participação desses indivíduos em um ensaio clínico tenha ocasionado um maior engajamento no tratamento e isso, por sua vez, tenha refletido em uma maior adesão ao tratamento antipsicótico de base proposto – fator esse que é conhecidamente relevante na população estudada (LACRO *et al.*, 2002).

Existem algumas possibilidades para explicar a ausência de eficácia do ácido alfa-lipoico, observada no presente estudo. Uma hipótese é de que a dose utilizada foi muito baixa, já que doses muito maiores são utilizadas na neuropatia diabética (ABUBAKER; ALONAZY; ABDULRAHMAN, 2022). Entretanto, a evidência atual sugere que existe uma janela de baixa dose com ácido alfa-lipoico e que não seria benéfico usar doses maiores do que 100mg/dia (SEYBOLT, 2014). Para esclarecer isso, seria necessária a realização de um novo projeto, igualmente rigoroso, com uma dose de ácido alfa-lipoico maior ou igual a 200mg/dia.

Outro argumento é que essa investigação consistiu em uma pequena análise, o que tornaria impossível detectar pequenas mudanças no grupo intervenção (erro tipo II, falso negativo) devido ao baixo poder do estudo (DOMB; SABETIAN, 2021). Além disso, pode-se argumentar que estudos mais longos são necessários, uma vez que o mecanismo antioxidante demanda maiores tempos de tratamento – é possível que, mesmo com dezesseis semanas, nossa intervenção tenha sido muito curta (KONTOGHIORGHES; KONTOGHIORGHE, 2019).

Independentemente do grupo de tratamento, o protocolo do nosso estudo melhorou os sintomas clínicos dos pacientes (pontuação total e subescalas do BPRS), a função cognitiva (testes Block Corsi, Digit Span, RAVLT e alguns componentes do teste Stroop) e os sintomas extrapiramidais. O acompanhamento próximo (visitas mensais) e as expectativas positivas dos pacientes (BERNSTEIN; BROWN, 2017) podem ter contribuído para a melhora clínica observada. A literatura mostra a importância do efeito placebo no tratamento psiquiátrico. Ainda que pacientes com esquizofrenia apresentem taxas de resposta ao placebo mais baixas do que a dos outros transtornos mentais (KHAN *et al.*, 2005), o efeito placebo em ensaios clínicos de esquizofrenia permanece interferindo na identificação de novos tratamentos eficazes, o que pode refletir a resposta do cérebro do paciente à percepção da terapia (ALPHS *et al.*, 2012).

Embora tenhamos seguido o mesmo protocolo do nosso estudo anterior, os escores basais do BPRS foram mais baixos no presente estudo (média \pm DP, $14,29 \pm 8,04$) do que no anterior (30 ± 15) (SANDERS *et al.*, 2017). Os pacientes tinham menos anos de doença neste ensaio duplo-cego (média \pm DP de $13,66 \pm 8$) do que no ensaio aberto ($18,70 \pm 7,33$). Essas diferenças podem ajudar a explicar porque não detectamos diferenças significativas entre o grupo placebo e o grupo intervenção. Além disso, treze pacientes abandonaram o estudo, reduzindo o poder das nossas análises.

O tempo de doença, particularmente, é uma diferença muito relevante entre os dois estudos. Sabe-se que, com um maior tempo de esquizofrenia, os sintomas se tornam mais graves e mais resistentes ao tratamento (BUCKLEY, 2020). De fato, com o avançar da doença, são identificadas alterações estruturais no cérebro do paciente, com perda de substância cinzenta da região cortical ao longo do tempo (VITA *et al.*, 2012). Sendo assim, é possível que a amostra do estudo piloto tivesse sido sensibilizada, indiretamente, para selecionar pacientes com maior resistência ao tratamento – grupo esse que foi o único, entre os ensaios clínicos randomizados, que demonstrou até agora alguma melhora com o uso de ácido alfa-lipoico (MISHRA *et al.*, 2022). Portanto, a ausência de um limiar mínimo de

gravidade em nosso projeto permitiu a inclusão de pacientes com baixo BPRS total, o que aumentou a nossa probabilidade de um erro tipo II.

Um desafio do nosso estudo foi a perda de pacientes para acompanhamento, em grande parte devido às limitações enfrentadas durante a pandemia de COVID-19, que se sobrepôs ao período de avaliação da segunda metade dos pacientes e criou um desafio sem precedentes à realização de ensaios clínicos, fator que ocorreu globalmente (GANGORA *et al.*, 2021). Ainda que esse fato ocasione um risco de viés, nossa taxa de abandono foi semelhante nos braços de tratamento e placebo, atingindo 27% da amostra inicial. Uma revisão de 71 ensaios clínicos randomizados, antes da pandemia, em quatro periódicos médicos importantes, mostrou taxas de abandono de 20% ou mais em 18% das pesquisas (CHEN; CHEN; CHEN, 2021). Ressaltamos que não houve financiamento da indústria farmacêutica em nosso projeto, fator esse que, embora aumente a confiabilidade dos resultados ao reduzir conflitos de interesse, dificulta o recrutamento e a manutenção dos participantes devido à limitação de recursos.

Outros estudos também não encontraram melhora clínica na esquizofrenia com o uso de ácido alfa-lipoico. Um ensaio clínico randomizado de ácidos graxos ômega-3 e ácido alfa-lipoico (300mg/dia) não mostrou evidência de eficácia do ácido alfa-lipoico para a prevenção de recaídas psicóticas em pacientes que passaram por uma remissão completa após o primeiro episódio de psicose (EMSLEY *et al.*, 2014). Outro estudo que avaliou sintomas clínicos em sete pacientes com esquizofrenia tratados com ácido alfa-lipoico (1200mg/dia) por doze semanas também não encontrou redução estatisticamente significativa dos sintomas (KIM *et al.*, 2008).

Investigações anteriores que utilizaram ácido alfa-lipoico (500–1200 mg) em pacientes com esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos encontraram melhora significativa no perfil metabólico (KIM *et al.*, 2008; VIDOVIĆ *et al.*, 2014). Porém, neste trabalho, não encontramos redução significativa no IMC, glicemia de jejum ou perfil lipídico quando comparamos o ácido alfa-lipoico com o placebo. Uma possível explicação para os resultados divergentes é que a nossa dose foi insuficiente para reduzir o apetite ou a resistência à insulina.

O tratamento adjuvante com ácido alfa-lipoico também não melhorou os sintomas extrapiramidais em nosso estudo, em contraste com investigações anteriores que encontraram um resultado positivo (DESLAURIERS *et al.*, 2011; PERERA *et al.*, 2011; SANDERS *et al.*, 2017). Uma possível causa é que menos pacientes estavam tomando antipsicóticos de primeira geração e, devido a isso, os níveis iniciais da Escala Simpson-Angus na nossa

amostra foram baixos. Além disso, também há evidências de que o ácido alfa-lipoico diminui os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, um marcador de estresse oxidativo, em pacientes com esquizofrenia (VIDOVIĆ *et al.*, 2014). Embora tenhamos replicado esse achado em nosso estudo aberto, o ácido alfa-lipoico não alterou esse parâmetro no presente estudo.

No grupo intervenção, encontramos uma redução significativa nos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Um estudo anterior mostrou que altas doses de ácido alfa-lipoico (80 mg/kg/dia) podem diminuir significativamente a contagem de plaquetas em ratos (mas não uma dose baixa de 20 mg/kg/dia) (LIU *et al.*, 2018). Os autores daquela investigação sugeriram que os efeitos pró-oxidantes de uma dose alta de ácido alfa-lipoico induzem a autofagia das plaquetas e encurtam suas vidas úteis (LIU *et al.*, 2018). Além disso, um estudo que avaliou o impacto do ALA (600mg/dia) em pacientes hipertensos mostrou uma redução significativa do total de glóbulos brancos e dos níveis séricos de ferro (MENDES *et al.*, 2014).

Se por um lado a hiperóxia e as espécies reativas de oxigênio aumentam a biogênese plaquetária (POIRAUT-CHASSAC *et al.*, 2021; ZUCKER-FRANKLIN; PHILIPP, 2000), potentes agentes antioxidantes reduzem a contagem de glóbulos brancos durante a inflamação aguda (FIGUEIREDO-JUNIOR *et al.*, 2022). Isso está alinhado com evidências de que um nível mínimo de espécies reativas de oxigênio é essencial para manter o potencial de diferenciação de células do tronco hematopoiético por sinalização redox (PRIETO-BERMEJO *et al.*, 2018), o que poderia levantar a possibilidade de que o uso de ácido alfa-lipoico teria reduzido as espécies reativas de oxigênio e, portanto, levado a uma redução dos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos, leucócitos e plaquetas. Porém, essa hipótese parece improvável frente aos nossos achados, já que não foram encontradas alterações dos parâmetros oxidativos somente nos pacientes tratados com ácido alfa-lipoico na presente análise; apenas no grupo total, houve redução de nitrito e TBARS.

Em amostras de intervenção com ácido alfa-lipoico em pacientes hipertensos que não apresentam esquizofrenia, foi observada uma redução dos leucócitos totais, um aumento dos neutrófilos e uma redução nos níveis de ferro sérico e no índice de saturação de transferrina (MENDES *et al.*, 2014). Porém, há um extenso conjunto de evidências que relatam a manutenção ou mesmo a melhora de características hematológicas com o uso de ácido alfa-lipoico, como um trabalho que não mostrou nenhuma mudança hematológica em pacientes com anemia falciforme, traço falciforme, ou grupo controle (MARTINS *et al.*, 2009) e outro que mostrou melhora da função linfocitária em pacientes com HIV

(JARIWALLA *et al.*, 2008). Existe também uma meta-análise de efeitos adversos do ácido alfa-lipoico, mas os seus autores sequer consideraram o aspecto hematológico (FOGACCI *et al.*, 2020). Em última instância, ainda não está claro, frente à evidência atual, de que forma o ácido alfa-lipoico interfere com as células sanguíneas.

Uma das nossas limitações, que aumenta a chance de um erro tipo II durante a testagem estatística, é a pequena quantidade de indivíduos que concluíram o protocolo. Porém, essa não foi a primeira investigação com o uso desse antioxidante para essa indicação. Combinar vários estudos é uma forma de superar as limitações de estudos únicos com poucos participantes, como é o caso dos ensaios clínicos randomizados com uso de ácido alfa-lipoico na esquizofrenia. A revisão sistemática e meta-análise permitem sintetizar os dados atualmente disponíveis, calculando a diferença média padronizada (standardized mean difference ou SMD) e utilizando um modelo de efeitos aleatórios. Essa metodologia não encontrou resultados estatisticamente significativos do uso de ácido alfa-lipoico em pessoas com esquizofrenia, corroborando os resultados da nossa investigação (KISHI *et al.*, 2023). Entretanto, vale ressaltar a heterogeneidade significativa dos quatro estudos incluídos na revisão.

Os poucos ensaios clínicos randomizados realizados até agora testaram doses muito diferentes de ácido alfa-lipoico (desde 100mg/dia até 1800mg/dia). Outra questão diz respeito aos critérios de inclusão para cada um desses protocolos. Um estudo estudou indivíduos com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo ou transtorno esquizofreniforme que apresentavam um quadro clínico estável sem uso de antipsicóticos, e realizou como intervenção uma combinação do ácido alfa-lipoico com ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (EMSLEY *et al.*, 2014). Os outros três estudos usaram apenas o ácido alfa-lipoico como intervenção, e optaram por fazê-lo como tratamento adjuvante aos antipsicóticos de uso contínuo habitual dos indivíduos incluídos na amostra.

Porém, apesar desse fator de homogeneidade, ocorreram outras divergências entre os estudos: enquanto nosso estudo (também incluído na meta-análise) investigou pessoas com esquizofrenia clinicamente estáveis sem mais restrições (DE LIMA *et al.*, 2023), outro grupo estudou indivíduos com esquizofrenia estável e ganho de peso induzido por antipsicóticos de segunda geração (KIM *et al.*, 2016) e concentrou-se em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento, tendo sido o único a encontrar uma redução significativa dos sintomas negativos no grupo tratado com ácido alfa-lipoico em comparação com o placebo, bem como uma diminuição significativa na peroxidação lipídica (MISHRA *et al.*, 2022).

Entretanto, essa última análise foi baseada em uma amostra extremamente pequena de apenas dez pacientes por grupo.

A esquizofrenia é um transtorno muito heterogêneo e uma meta-análise de quatro ensaios clínicos randomizados não determina definitivamente se há alguma eficácia com o uso de ácido alfa-lipoico para esses pacientes, dadas as divergências nos critérios de inclusão e nas doses de ácido alfa-lipoico utilizadas. Entretanto, é razoável afirmar que a evidência atual sugere que o uso de altas doses de ácido alfa-lipoico parece não ser eficaz para pacientes com esquizofrenia estável.

Cabe lembrar que o único ensaio clínico randomizado que encontrou alguma resposta focou em pacientes com esquizofrenia resistentes ao tratamento e utilizou uma baixa dose de 300mg/dia (MISHRA *et al.*, 2022). Respalhando essa escolha de dose, uma meta-análise de quinze ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia do ácido alfa-lipoico na redução de alguns marcadores de estresse oxidativo e terminou por indicar que a suplementação com ácido alfa-lipoico melhora peroxidação lipídica em dosagens inferiores a 800mg/dia (REZAEI ZONOOZ *et al.*, 2021). Esse aspecto é relevante já que, dependendo da concentração administrada, o ácido alfa-lipoico pode atuar duplamente como antioxidante em doses baixas e como pró-oxidante em doses mais altas (DO VALE *et al.*, 2003).

Uma outra possibilidade para explicar a ausência de eficácia clínica do ácido alfa-lipoico é a de que haja uma interação farmacodinâmica do ácido alfa-lipoico em combinação com o efeito antioxidante dos antipsicóticos de uso contínuo, especialmente Olanzapina e Clozapina (SADOWSKA-BARTOSZ *et al.*, 2016). Dessa forma, pode ser que haja uma saturação antioxidante nas pessoas em uso crônico de algumas dessas medicações, impedindo assim que o ácido alfa-lipoico possa acrescentar qualquer outra resposta clínica a esses pacientes já tratados. Esse mecanismo explicaria o motivo pelo qual o ensaio que selecionou apenas pacientes resistentes ao tratamento demonstrou que a intervenção foi eficaz, uma vez que, nesse caso, essa saturação antioxidante não teria sido alcançada apenas com os antipsicóticos.

7 CONCLUSÃO

Evidências convincentes do papel do estresse oxidativo na esquizofrenia sugerem que substâncias antioxidantes, como o ácido alfa-lipóico, podem ser úteis no tratamento desse transtorno. Nesta investigação, o ácido alfa-lipóico (100mg/dia) administrado durante dezesseis semanas a pacientes em tratamento regular para esquizofrenia não melhorou significativamente os parâmetros clínicos ou laboratoriais em comparação com o placebo. Todo o grupo de pacientes melhorou em vários aspectos, indicando um forte efeito placebo nesta população. A diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas requer investigação e atenção adicionais ao prescrever ácido alfa-lipoico para pacientes com esquizofrenia e sugere que pode ter havido uma perda do efeito antioxidante.

Além deste, outros dois ensaios clínicos randomizados não replicaram esses achados em pessoas com esquizofrenia. Como as opções para melhora clínica na esquizofrenia ainda são limitadas, os pacientes gravemente doentes e resistentes ao tratamento podem ser um subgrupo alvo para futuras investigações, uma vez que o único estudo que encontrou uma redução estatisticamente significativa dos sintomas negativos no grupo tratado com ALA em comparação com o placebo concentrou-se em pacientes resistentes ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- ABUBAKER, S. A.; ALONAZY, A. M.; ABDULRAHMAN, A. Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. **Cureus**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. e25750, 2022.
- AGOSTINHO, F. R. *et al.* Effects of chronic haloperidol and/or clozapine on oxidative stress parameters in rat brain. **Neurochemical Research**, [s. l.], v. 32, n. 8, p. 1343–1350, 2007.
- ALPHS, L. *et al.* Placebo-related effects in clinical trials in schizophrenia: what is driving this phenomenon and what can be done to minimize it?. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 1003–1014, 2012.
- ALTSCHULE, M. D.; GONCZ, R. M.; HOLLIDAY, P. D. Carbohydrate metabolism in brain disease. XI. Effects of thioctic (alpha-lipoic) acid in chronic schizophrenia. **A.M.A. Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 103, n. 5, p. 726–729, 1959.
- ANDREASEN, N. C.; OLSEN, S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. **Archives of General Psychiatry**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 789–794, 1982.
- ARCE, T.; MCMULLEN, K. The Corsi Block-Tapping Test: Evaluating methodological practices with an eye towards modern digital frameworks. **Computers in Human Behavior Reports**, [s. l.], v. 4, p. 100099, 2021.
- BAANDRUP, L. Polypharmacy in schizophrenia. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 126, n. 3, p. 183–192, 2020.
- BERNSTEIN, M. H.; BROWN, W. A. The placebo effect in psychiatric practice. **Current psychiatry**, [s. l.], v. 16, n. 11, p. 29–34, 2017.
- BITANHIRWE, B. K. Y.; WOO, T.-U. W. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 878–893, 2011.
- BRADLOW, R. C. J. *et al.* The Potential of N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) in the Treatment of Psychiatric Disorders. **CNS drugs**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 451–482, 2022.
- BRANNAN, S. K. *et al.* Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 384, n. 8, p. 717–726, 2021.
- BUCKLEY, P. F. Treatment-Resistant Schizophrenia. **Focus (American Psychiatric Publishing)**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 364–367, 2020.
- CAPASSO, R. M. *et al.* Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 98, n. 1–3, p. 287–294, 2008.
- CELLA, M. *et al.* Psychosocial and behavioural interventions for the negative symptoms of

schizophrenia: a systematic review of efficacy meta-analyses. **The British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 223, n. 1, p. 321–331, 2023.

CHARCHAT-FICHMAN, H.; OLIVEIRA, R. M. Performance of 119 Brazilian children on Stroop paradigm—Victoria version. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 67, n. 2-B, p. 445–449, 2009.

CHARLSON, F. J. *et al.* Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. **Schizophrenia Bulletin**, [s. l.], v. 44, n. 6, p. 1195–1203, 2018.

CHEN, Z.; CHEN, L.; CHEN, H. The impact of COVID-19 on the clinical trial. **PloS One**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. e0251410, 2021.

CHRISTIDI, F. *et al.* Derived Trail Making Test indices: demographics and cognitive background variables across the adult life span. **Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 667–678, 2015.

CIOBICA, A. *et al.* Oxidative stress in schizophrenia - focusing on the main markers. **Psychiatria Danubina**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 237–245, 2011.

CORRELL, C. U.; SCHOOLER, N. R. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 16, p. 519–534, 2020.

CORSI, P. M. **Human memory and the medial temporal region of the brain**. 1972. 85 f. Tese (Doutorado) - McGill University, Canadá, 1972. Disponível em: <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/05741s554>.

DE SOUSA, C. N. S. *et al.* Alpha-lipoic acid in the treatment of psychiatric and neurological disorders: a systematic review. **Metabolic Brain Disease**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 39–52, 2019.

DESLAURIERS, J. *et al.* Antipsychotic-induced DRD2 upregulation and its prevention by α -lipoic acid in SH-SY5Y neuroblastoma cells. **Synapse (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 321–331, 2011.

DO VALE, O. C. *et al.* A dual action of alpha-lipoic acid in the brain: an electrophysiological evaluation. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 61, n. 3B, p. 738–745, 2003.

DOMB, B. G.; SABETIAN, P. W. The Blight of the Type II Error: When No Difference Does Not Mean No Difference. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association**, [s. l.], v. 37, n. 4, p. 1353–1356, 2021.

EMSLEY, R. *et al.* A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 158, n. 1–3, p. 230–235, 2014.

ERMAKOV, E. A. *et al.* Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia

Pathogenesis and New Treatment Perspectives. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2021, p. 8881770, 2021.

FIGUEIREDO-JUNIOR, A. T. *et al.* Treatment with Bixin-Loaded Polymeric Nanoparticles Prevents Cigarette Smoke-Induced Acute Lung Inflammation and Oxidative Stress in Mice. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 11, n. 7, p. 1293, 2022.

FLEISCHHACKER, W. *et al.* The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. **European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists**, [s. l.], v. 58, p. 1–9, 2019.

FOGACCI, F. *et al.* Safety Evaluation of α -Lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Studies. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 1011, 2020.

FOND, G. *et al.* Adjunctive agents to antipsychotics in schizophrenia: a systematic umbrella review and recommendations for amino acids, hormonal therapies and anti-inflammatory drugs. **BMJ mental health**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. e300771, 2023.

GAL, E. M. Reversal of selective toxicity of (-)-alpha-lipoic acid by thiamine in thiamine-deficient rats. **Nature**, [s. l.], v. 207, n. 996, p. 535, 1965.

GALLING, B. *et al.* Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. **World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 77–89, 2017.

GEBREEGZIABHERE, Y. *et al.* Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 272, n. 7, p. 1139–1155, 2022.

GONGORA, A. B. L. *et al.* Impact of the COVID-19 Pandemic on Oncology Clinical Research in Latin America (LACOG 0420). **JCO Global Oncology**, n. 7, p. 649–658, dez. 2021.

GIAMATTEI, L. [Thioctic acid in therapy of schizophrenia]. **L'Ospedale Psichiatrico**, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 221–228, 1957.

GONZALEZ-LIENCRES, C. *et al.* Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. **BMC psychiatry**, [s. l.], v. 14, p. 268, 2014.

GROVER, S. *et al.* ECT in schizophrenia: a review of the evidence. **Acta Neuropsychiatrica**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 115–127, 2019.

HADDAD, C. *et al.* Effects of antipsychotic and anticholinergic medications on cognition in chronic patients with schizophrenia. **BMC psychiatry**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 61, 2023.

HALVERSON, T. F. *et al.* Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. **Neuroscience and**

Biobehavioral Reviews, [s. l.], v. 105, p. 212–219, 2019.

HORROBIN, D. F. *et al.* Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 795–805, 1991.

İNCE, E.; ÜÇOK, A. Relationship Between Persistent Negative Symptoms and Findings of Neurocognition and Neuroimaging in Schizophrenia. **Clinical EEG and neuroscience**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 27–35, 2018.

JARIWALLA, R. J. *et al.* Restoration of blood total glutathione status and lymphocyte function following alpha-lipoic acid supplementation in patients with HIV infection. **Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 139–146, 2008.

JAUHAR, S.; JOHNSTONE, M.; MCKENNA, P. J. Schizophrenia. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 399, n. 10323, p. 473–486, 2022.

JIN, Y. *et al.* Alpha7 nAChR Agonists for Cognitive Deficit and Negative Symptoms in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Double-blind Controlled Trials. **Shanghai Archives of Psychiatry**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 191–199, 2017.

JÚLIO-COSTA, A.; MOURA, R.; HAASE, V. G. (org.). **Compêndio de Testes Neuropsicológicos: Atenção, Funções Executivas e Memória**. 1. ed. [S. l.]: Hogrefe, 2017.

KHAN, A. *et al.* Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders. **Psychological Medicine**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 743–749, 2005.

KIM, E. *et al.* A preliminary investigation of alpha-lipoic acid treatment of antipsychotic drug-induced weight gain in patients with schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 138–146, 2008.

KIM, N. W. *et al.* Adjunctive α -lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: a double-blind randomized placebo-controlled study. **International Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 265–274, 2016.

KISHI, T. *et al.* Alpha Lipoic Acid for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 477–478, 2023.

KONTOGHIORGHES, G. J.; KONTOGHIORGHE, C. N. Prospects for the introduction of targeted antioxidant drugs for the prevention and treatment of diseases related to free radical pathology. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 593–603, 2019.

KORBECKI, J. *et al.* The effect of reactive oxygen species on the synthesis of prostanoids from arachidonic acid. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, [s. l.], v. 64, n. 4, p. 409–421, 2013.

LACRO, J. P. *et al.* Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 63, n. 10, p. 892–909, 2002.

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

LI, Y. *et al.* Grey matter reduction in the caudate nucleus in patients with persistent negative symptoms: An ALE meta-analysis. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 192, p. 9–15, 2018.

LIN, C.-H.; CHEN, Y.-M.; LANE, H.-Y. Novel Treatment for the Most Resistant Schizophrenia: Dual Activation of NMDA Receptor and Antioxidant. **Current Drug Targets**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 610–615, 2020.

LIU, J. *et al.* R-lipoic acid overdosing affects platelet life span via ROS mediated autophagy. **Platelets**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 695–701, 2018.

MADIREDDY, Samskruthi; MADIREDDY, Sahithi. Regulation of Reactive Oxygen Species-Mediated Damage in the Pathogenesis of Schizophrenia. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. 742, 2020.

MAGALHÃES, P. V. S. *et al.* Antioxidant treatments for schizophrenia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. CD008919, 2016.

MALLOY-DINIZ, L. F. *et al.* The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, [s. l.], v. 29, n. 4, p. 324–329, 2007.

MAMO, D. C.; SWEET, R. A.; KESHAVAN, M. S. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. **Drug Safety**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 269–275, 1999.

MAPSTONE, M. Neuropsychological Assessment, 4th Edition. **Neurology**, [s. l.], v. 64, n. 6, p. 1103–1103, 2005.

MARDER, S. R.; UMBRICH, D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 258, p. 71–77, 2023.

MARTINS, V. D. *et al.* Alpha-lipoic acid modifies oxidative stress parameters in sickle cell trait subjects and sickle cell patients. **Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 192–197, 2009.

MAS, S. *et al.* Secondary nonmotor negative symptoms in healthy volunteers after single doses of haloperidol and risperidone: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial. **Human Psychopharmacology**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 586–593, 2013.

MCCUTCHEON, R. A.; REIS MARQUES, T.; HOWES, O. D. Schizophrenia-An Overview. **JAMA psychiatry**, [s. l.], v. 77, n. 2, p. 201–210, 2020.

MEISER, J.; WEINDL, D.; HILLER, K. Complexity of dopamine metabolism. **Cell communication and signaling: CCS**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 34, 2013.

MENDES, P. R. F. *et al.* Effect of alpha lipoic acid on the blood cell count and iron kinetics

in hypertensive patients. **Nutricion Hospitalaria**, [s. l.], v. 31, n. 2, p. 883–889, 2014.

MILEV, P. *et al.* Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. **The American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 162, n. 3, p. 495–506, 2005.

MILLER, E. M. *et al.* Dissociating Motivation from Reward in Human Striatal Activity. **Journal of cognitive neuroscience**, [s. l.], v. 26, n. 5, p. 1075–1084, 2014.

MISHRA, A. *et al.* Effect of add-on alpha lipoic acid on psychopathology in patients with treatment-resistant schizophrenia: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 239, n. 11, p. 3525–3535, 2022.

MÖLLER, H.-J. The Relevance of Negative Symptoms in Schizophrenia and How to Treat Them with Psychopharmaceuticals?. **Psychiatria Danubina**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 435–440, 2016.

NAGANO, T. *et al.* Pathological Implications of Oxidative Stress in Patients and Animal Models with Schizophrenia: The Role of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, [s. l.], v. 29, p. 429–446, 2016.

PACKER, L.; KRAEMER, K.; RIMBACH, G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. 888–895, 2001.

PACKER, L.; TRITSCHLER, H. J.; WESSEL, K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. **Free Radical Biology & Medicine**, [s. l.], v. 22, n. 1–2, p. 359–378, 1997.

PAI, B. N. *et al.* Depletion of glutathione and enhanced lipid peroxidation in the CSF of acute psychotics following haloperidol administration. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 489–491, 1994.

PALAO, D. J. *et al.* Positive versus negative symptoms in schizophrenia: response to haloperidol. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 155–164, 1994.

PAPANAS, N.; ZIEGLER, D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 15, n. 18, p. 2721–2731, 2014.

PELLMAR, T. Electrophysiological correlates of peroxide damage in guinea pig hippocampus in vitro. **Brain Research**, [s. l.], v. 364, n. 2, p. 377–381, 1986.

PERERA, J. *et al.* Neuroprotective effects of alpha lipoic Acid on haloperidol-induced oxidative stress in the rat brain. **Cell & Bioscience**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 12, 2011.

POIRAULT-CHASSAC, S. *et al.* Mitochondrial dynamics and reactive oxygen species initiate thrombopoiesis from mature megakaryocytes. **Blood Advances**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 1706–1718, 2021.

- PRIETO-BERMEJO, R. *et al.* Reactive oxygen species in haematopoiesis: leukaemic cells take a walk on the wild side. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 125, 2018.
- RABIN, L.; BARR, W.; BURTON, L. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. **Archives of Clinical Neuropsychology**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 33–65, 2005.
- RAFALOWSKA, U.; LIU, G. J.; FLOYD, R. A. Peroxidation induced changes in synaptosomal transport of dopamine and gamma-aminobutyric acid. **Free Radical Biology & Medicine**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 485–492, 1989.
- RATLIFF, J. C. *et al.* An open-label pilot trial of alpha-lipoic acid for weight loss in patients with schizophrenia without diabetes. **Clinical Schizophrenia & Related Psychoses**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 196–200, 2015.
- REDDY, R. D.; YAO, J. K. Free radical pathology in schizophrenia: a review. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, [s. l.], v. 55, n. 1–2, p. 33–43, 1996.
- REDDY, Ravinder; REDDY, Rajiv. Antioxidant therapeutics for schizophrenia. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 2047–2055, 2011.
- RELJANOVIC, M. *et al.* Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. **Free Radical Research**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 171–179, 1999.
- REY, A. **L'examen clinique en psychologie**. 2. ed. Paris: Presses universitaires de France, 1964. (Psychologue).
- REZAEI ZONOOZ, S. *et al.* Effect of alpha-lipoic acid on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 87, p. 104774, 2021.
- ROMANO, F.; ELKIS, H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala breve de avaliação psiquiátrica-versão ancorada (BPRS-A). **J bras psiquiatr**, [s. l.], p. 43–49, 1996.
- SADOWSKA-BARTOSZ, I. *et al.* Antioxidant properties of atypical antipsychotic drugs used in the treatment of schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 176, n. 2–3, p. 245–251, 2016.
- SALEHI, B. *et al.* Insights on the Use of α -Lipoic Acid for Therapeutic Purposes. **Biomolecules**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 356, 2019.
- SANDERS, L. L. O. *et al.* α -Lipoic Acid as Adjunctive Treatment for Schizophrenia: An Open-Label Trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 697–701, 2017.

- SAVILL, M. *et al.* The relationship between experiential deficits of negative symptoms and subjective quality of life in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 176, n. 2–3, p. 387–391, 2016.
- SEEMAN, P. Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 515–531, 2006.
- SCHOPENHAUER, A; BARBOZA, J (trad.). **O mundo como vontade e representação: Tomo 2**. São Paulo: Editora da UNESP, 2015.
- SCHULTZ, S. H.; NORTH, S. W.; SHIELDS, C. G. Schizophrenia: a review. **American Family Physician**, [s. l.], v. 75, n. 12, p. 1821–1829, 2007.
- SCUMPIA, P. O.; KELLY-SCUMPIA, K.; STEVENS, B. R. Alpha-lipoic acid effects on brain glial functions accompanying double-stranded RNA antiviral and inflammatory signaling. **Neurochemistry International**, [s. l.], v. 64, p. 55–63, 2014.
- SEYBOLT, S. E. J. Is it time to reassess alpha lipoic acid and niacinamide therapy in schizophrenia?. **Medical Hypotheses**, [s. l.], v. 75, n. 6, p. 572–575, 2010.
- SEYBOLT, S. E. J. Less is more. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 160, n. 1–3, p. 222–223, 2014.
- SHAH, J. N. *et al.* Is there evidence for late cognitive decline in chronic schizophrenia?. **The Psychiatric Quarterly**, [s. l.], v. 83, n. 2, p. 127–144, 2012.
- SIMPSON, G. M.; ANGUS, J. W. A rating scale for extrapyramidal side effects. **Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum**, [s. l.], v. 212, p. 11–19, 1970.
- SISKIND, D. *et al.* Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, [s. l.], v. 209, n. 5, p. 385–392, 2016.
- SIVRIOGLU, E. Y. *et al.* The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 1493–1499, 2007.
- SKOKOU, M. *et al.* Cognitive Rehabilitation for Patients with Schizophrenia: A Narrative Review of Moderating Factors, Strategies, and Outcomes. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [s. l.], v. 1423, p. 193–199, 2023.
- STAHL, S. M.; BUCKLEY, P. F. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], v. 115, n. 1, p. 4–11, 2007.
- STRAUSS, E.; SHERMAN, E. M. S.; SPREEN, O. **A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary**. 3. ed. Oxford, New York: Oxford University Press, USA, 2006.
- STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of Experimental**

Psychology, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 643–662, 1935.

TOLLEFSON, G. D.; SANGER, T. M. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. **The American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 154, n. 4, p. 466–474, 1997.

TORREY, E. F.; DAVIS, J. M. Adjunct treatments for schizophrenia and bipolar disorder: what to try when you are out of ideas. **Clinical Schizophrenia & Related Psychoses**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 208–216, 2012.

VAJDI, M.; ABBASALIZAD FARHANGI, M. Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. **International Journal of Clinical Practice**, v. 74, n. 6, jun. 2020.

VASCONCELOS, G. S. *et al.* Alpha-lipoic acid alone and combined with clozapine reverses schizophrenia-like symptoms induced by ketamine in mice: Participation of antioxidant, nitrenergic and neurotrophic mechanisms. **Schizophrenia Research**, [s. l.], v. 165, n. 2–3, p. 163–170, 2015.

VIDOVIĆ, B. *et al.* Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia. **Psychiatria Danubina**, [s. l.], v. 26, n. 3, p. 205–213, 2014.

VINOGRADOV, S. *et al.* The Cognitive Cost of Anticholinergic Burden: Decreased Response to Cognitive Training in Schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, [s. l.], v. 166, n. 9, p. 1055–1062, 2009.

VITA, A.; BARLATI, S. Recovery from schizophrenia: is it possible?. **Current Opinion in Psychiatry**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 246–255, 2018.

VITA, A. *et al.* Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. **Translational Psychiatry**, v. 2, n. 11, p. e190–e190, 20 nov. 2012.

WARD, K. M.; CITROME, L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. **Neurology and Therapy**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 233–248, 2018.

WECHSLER, D. Wechsler Adult Intelligence Scale--Third Edition. American Psychological Association, 2019. Disponível em: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/t49755-000>. Acesso em: 13 fev. 2023.

WÓJCIAK, P.; RYBAKOWSKI, J. Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia. **Psychiatria Polska**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 185–197, 2018.

WOLPE, N. *et al.* Longitudinal effect of clozapine-associated sedation on motivation in schizophrenia: naturalistic longitudinal study. **The British Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 223, n. 1, p. 295–297, 2023.

WOOD, S. J. *et al.* Neurobiology of schizophrenia spectrum disorders: the role of oxidative stress. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, [*s. l.*], v. 38, n. 5, p. 396–396, 2009.

XU, X. *et al.* The efficacy of nutritional supplements for the adjunctive treatment of schizophrenia in adults: A systematic review and network meta-analysis. **Psychiatry Research**, [*s. l.*], v. 311, p. 114500, 2022.

YANG, Y. S.; MARDER, S. R.; GREEN, M. F. Repurposing Drugs for Cognition in Schizophrenia. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [*s. l.*], v. 101, n. 2, p. 191–193, 2017.

YAO, J. K.; LEONARD, S.; REDDY, R. Altered glutathione redox state in schizophrenia. **Disease Markers**, [*s. l.*], v. 22, n. 1–2, p. 83–93, 2006.

ZIEGLER, D. *et al.* Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. **Diabetes Care**, [*s. l.*], v. 29, n. 11, p. 2365–2370, 2006.

ZIEGLER, D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. **Treatments in Endocrinology**, [*s. l.*], v. 3, n. 3, p. 173–189, 2004.

ZUCKER-FRANKLIN, D.; PHILIPP, C. S. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept. **The American Journal of Pathology**, [*s. l.*], v. 157, n. 1, p. 69–74, 2000.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

PESQUISA: Ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego, randomizado para avaliar o efeito do ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia

Coordenador: Dra. Lia Oliver Sanders

Prezado (a) colaborador (a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “*Ensaio Clínico, Prospectivo, Duplo-Cego, Randomizado para Avaliar o Efeito do Ácido Alfa-lipoico como Terapia Adjuvante aos Antipsicóticos no Tratamento da Esquizofrenia*”. Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

1. PARTICIPANTES DA PESQUISA: Sua participação, assim como a de outros convidados, ocorrerá por livre e espontânea vontade. Nesta pesquisa participarão somente os participantes que, ao serem convidados a colaborar, concordem em participar. Você não terá nenhuma despesa ao participar da pesquisa. Avaliações e exames ocorrerão durante as suas visitas regulares ao ambulatório onde já é acompanhado. A substância investigada neste estudo já existe naturalmente no seu organismo. Durante o estudo, a forneceremos como um suplemento. As medicações das quais você já faz uso serão mantidas durante e após a pesquisa. Todo material coletado para exames será devidamente descartado após a análise.

A esquizofrenia é um transtorno com forte componente genético. Como parte deste estudo, pesquisaremos também como esses genes podem estar relacionados à sua resposta ao tratamento. Dados genéticos, assim como todos os dados levantados nesta pesquisa, são confidenciais e não serão repassados a terceiros. O interesse nesse tipo de avaliação é puramente acadêmico. O resultado não implicará em necessidade de nenhum acompanhamento genético ou tratamento adicional.

2. ENVOLVIMENTO NA PESQUISA: Ao iniciar o estudo, você responderá a perguntas sobre seus sintomas e aspectos gerais das suas atividades diárias (dezoito perguntas); participará de jogos ou testes de avaliação de habilidades cognitivas e realizará exame de imagem por ressonância de crânio. Também mediremos seu peso e circunferência abdominal, coletaremos uma amostra de sangue (11mL) e de fezes. A avaliação inicial durará em torno de uma hora e trinta minutos. O exame de ressonância em si durará cerca de dez minutos, mas entre deslocamento até o local do exame e instruções, prevemos em torno de quarenta minutos. O exame de ressonância magnética é de caráter experimental e não faz parte da avaliação de rotina do seu transtorno.

Você será orientado a tomar, diariamente, via oral, em caráter experimental, uma cápsula de 100mg de ácido alfa-lipoico, por 4 meses. Os medicamentos de que já faça uso serão mantidos conforme uso prévio.

Você terá de comparecer ao hospital mensalmente para responder a perguntas sobre os seus sintomas. Estas visitas serão mais breves que a primeira e durarão em torno de trinta minutos. Ao completar quatro meses de tratamento, repetiremos os mesmos procedimentos realizados

no início (questionários, jogos e testes, medidas de peso e circunferência abdominal, coleta de amostra de sangue (11mL) e de fezes, além da realização de exame de imagem por ressonância de crânio (a ser realizada no Hospital Universitário Walter Cantídio). Nessa etapa precisaremos do mesmo tempo da primeira avaliação.

A avaliação por questionários psiquiátricos e teste psicológicos pode gerar cansaço físico e mental, bem como constrangimento em responder. Não se preocupe com suas respostas, pois apenas os profissionais que estarão lhe entrevistando saberão o que você disse, e suas informações serão confidenciais.

Durante o exame de imagem (ressonância magnética) você poderá apresentar claustrofobia, que é um medo e desconforto por locais fechados. Caso isso aconteça, não faremos o exame. Não usaremos sedação anestésica, nem qualquer forma de contraste ou medicação endovenosa para o exame de ressonância. Para minimizar a chance de quaisquer problemas, perguntaremos a respeito de sua história médica antes de você iniciar no estudo. Os membros da pesquisa assumem a responsabilidade de dar assistência integral ao paciente durante a realização do exame.

Lembramos que você tem a liberdade de se recusar a participar e pode ainda deixar de responder em qualquer momento da pesquisa, sem nenhum prejuízo. Além disso, ainda tem o direito de ficar com uma das vias do termo de consentimento.

Sempre que quiser você poderá pedir mais informações sobre a pesquisa. Para isso, poderá entrar em contato com o coordenador da pesquisa.

3. RISCOS E DESCONFORTOS: A participação nesta pesquisa oferece poucos riscos e complicações aos participantes. Prospectivamente podemos citar um leve incômodo durante a coleta de sangue, além de algum constrangimento por não resolução de tarefas de habilidades mentais.

É possível que haja uma reação alérgica leve à medicação. Náusea, vômitos e vertigem são reações esperadas apenas com doses elevadas. Não esperamos quaisquer efeitos colaterais com a baixa dose de 100mg/dia, via oral, utilizada neste estudo.

Os procedimentos utilizados nesta pesquisa seguem as normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e não oferecem risco a sua integridade física, psíquica e moral. Nenhum dos procedimentos utilizados oferece riscos a sua dignidade.

4. CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Apenas os membros do grupo de pesquisa terão conhecimento das respostas, seu nome não será mencionado em nenhum momento. Todos os dados serão analisados em conjunto, garantindo o caráter anônimo das informações. Os resultados poderão ser utilizados em eventos e publicações científicas.

5. BENEFÍCIOS: Ao participar desta pesquisa você não deverá ter nenhum benefício direto. Entretanto, espera-se que a realização deste estudo nos forneça dados importantes acerca do papel terapêutico do ácido lipoíco em pacientes com esquizofrenia, o que servirá de base para possíveis programas de tratamento.

6. PAGAMENTO: Você não terá nenhum tipo de despesa por participar desta pesquisa. E nada será pago por sua participação. Entretanto, se você desejar, poderá ter acesso a vias dos relatórios da pesquisa contendo os resultados do estudo. Para tanto, entre em contato com o pesquisador responsável no endereço abaixo.

Endereço do responsável pela pesquisa:

Nome: Dra. Lia Lira Oliver Sanders

Instituição: Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM)
Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE
Telefones para contato: (85) 3366-8338

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira). O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, ____ anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____ / ____ / ____

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura
Nome do pesquisador principal	Data	Assinatura
Nome do Responsável legal/testemunha (se aplicável)	Data	Assinatura
Nome do profissional que aplicou o TCLE	Data	Assinatura

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ensaio clínico, prospectivo, duplo-cego, randomizado para avaliar o efeito do ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia

Pesquisador: LIA LIRA OLIVIER SANDERS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 92598718.1.3001.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.311.384

Apresentação do Projeto:

Este é um ensaio clínico prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em que analisaremos o efeito do uso de ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Cinquenta pacientes com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo serão divididos em dois grupos de 25 pacientes, que receberão comprimidos idênticos com placebo ou 100mg/dia de ácido alfa-lipoico, por 16 semanas. Medicação antipsicótica já em uso não será interrompida ou alterada no período. Compararemos os escores de sintomas positivos, negativos e cognitivos, antes e depois do tratamento. Avaliaremos alterações no peso, circunferência abdominal, enzimas hepáticas, hemoglobina glicada, níveis de defesas antioxidantes e parâmetros de estresse oxidativo, hemograma, vitamina B12, tiamina e folato eritrocitário, BDNF, leptina, isoprostanos, metagenômica fecal e ressonância magnética funcional de crânio antes e depois do tratamento. Também correlacionaremos alelos implicados na patofisiologia da esquizofrenia e a resposta individual à terapia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Verificar se o uso de ácido alfa-lipoico como terapia adjuvante aos antipsicóticos reduz sintomas negativos, positivos e cognitivos de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.311.384

Objetivos específicos: verificar se os pacientes apresentam redução de efeitos colaterais da medicação antipsicótica, como sintomas extrapiramidais (acinesia e acatisia) e discinesia tardia, com a adição de ácido lipoico ao esquema terapêutico; observar alterações inerentes ao funcionamento integrado do córtex cerebral através da realização de ressonância magnética funcional de crânio antes e depois da administração do ácido lipoico ou placebo nos pacientes do estudo; quantificar alterações no perfil lipídico, glicemia de jejum, enzimas hepáticas, peso e circunferência abdominal, hemograma, vitamina B12, tiamina (vit B1) e folato eritrocitário, decorrentes da terapia com ácido alfa-lipoico; comparar as defesas antioxidantes e parâmetros de estresse oxidativo, a saber, níveis de glutatona reduzida (GSH), peroxidação lipídica e nitrito, isoprostanos, bem como os níveis de Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) e leptina antes e depois do tratamento; observar se existe relação entre alterações genéticas implicadas na esquizofrenia (DRD2 (11q23.2), GRM3 (7q21.12), CACNA11 (22q13.1), KCTD13 (16p11.2), HCN1 (5p21), SATB2 (2q33.1)) e a resposta clínica ao tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora refere os seguintes riscos e benefícios:

- Os riscos envolvem um leve incômodo durante a coleta de sangue, além de algum constrangimento por não resolução de tarefas de habilidades mentais. É possível que haja uma reação alérgica leve à medicação. Náusea, vômitos e vertigem são reações esperadas apenas com doses elevadas. Não se espera quaisquer efeitos colaterais com a baixa dose de 100mg/dia, via oral, utilizada neste estudo. A avaliação por questionários psiquiátricos e teste psicológicos pode gerar cansaço físico e mental, bem como constrangimento em responder. Durante o exame de imagem (ressonância magnética) o participante poderá apresentar claustrofobia, que é um medo e desconforto por locais fechados. Caso isso aconteça, não faremos o exame. Não se utilizará sedação anestésica, nem qualquer forma de contraste ou medicação endovenosa para o exame de ressonância. -

Benefícios: além da eventual melhora dos pacientes que receberem o tratamento experimental, acredita-se que a participação dos pacientes no estudo contribuirá para ampliar o leque de terapias medicamentosas disponíveis para os pacientes com esquizofrenia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e exequível.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro,1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.311.384

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados e adequados: Termo de ciência da unidade de imagem do HUWC/UFC assinado em 06 de abril de 2018, Escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), Currículo da pesquisadora principal, ESCALA DE AVALIAÇÃO SIMPSON-ANGUS PARA SINTOMAS EXTRAPIRAMIDIAIS, projeto de pesquisa, cronograma, orçamento e TCLE.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa não apresenta óbice ético e poderá ser iniciada.

Considerações Finais a critério do CEP:

A pesquisadora deverá apresentar relatórios parcial e final a este CEP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1234792.pdf	21/04/2019 15:27:21		Aceito
Outros	Carta_resposta_210219.jpg	21/02/2019 15:29:07	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto200219.docx	21/02/2019 15:24:24	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_200219.docx	21/02/2019 15:23:59	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_LeonardoJoseAraujoMacedodeAlcantara.pdf	15/11/2018 16:47:27	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_FernandaPalhanoXavierdeFontes.pdf	15/11/2018 16:47:03	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_MariaGorettiRodriguesdeQueiroz.pdf	15/11/2018 16:46:22	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_DavidFreitasdeLucena.pdf	15/11/2018 16:45:45	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_SilvaniaMariaMendesdeVasconcelos.pdf	15/11/2018 16:44:29	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_DanielleMacedoGaspar.pdf	15/11/2018 16:43:25	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro,1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 3.311.384

Outros	Lattes_EugeniodeMouraCampos.pdf	15/11/2018 16:41:51	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_IlgnorJustaFrota.pdf	15/11/2018 16:39:59	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_CarlosWinstonLuzCostaFilho.pdf	15/11/2018 16:39:23	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lattes_Lia_Lira_Olivier_Sanders.pdf	15/11/2018 16:38:17	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_6.jpg	15/11/2018 16:21:45	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_5.jpg	15/11/2018 16:21:32	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_4.jpg	15/11/2018 16:21:18	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_3.jpg	15/11/2018 16:20:43	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_2.jpg	15/11/2018 16:20:26	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Pesquisadores_1.jpg	15/11/2018 16:18:42	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Lista_pesquisadores.jpg	15/11/2018 16:14:01	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_151118.jpg	15/11/2018 16:05:54	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_151118.jpg	15/11/2018 16:05:28	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Anuencia_GEP_HUWC.jpg	15/11/2018 16:04:58	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	Carta_resposta_CEP_HUWC_pag_2.jpg	15/11/2018 16:04:16	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto250918.docx	27/09/2018 15:21:23	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_250918.docx	27/09/2018 15:20:38	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	AutorizacaoRadio.pdf	20/09/2018 13:43:37	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	autorizacao_radio.jpg	29/08/2018 11:45:11	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	do20180420p03.pdf	29/08/2018 09:57:05	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	carta_cep.jpg	28/08/2018 13:50:13	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
Outros	CurriculoLattes.pdf	28/08/2018 13:49:40	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro,1290

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.311.384

Brochura Pesquisa	questionarios_formularios.pdf	13/04/2018 09:04:48	LIA LIRA OLIVIER SANDERS	Aceito
-------------------	-------------------------------	------------------------	-----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 08 de Maio de 2019

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro,1290
Bairro: RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-370
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

ANEXO B – *BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE*

Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS Ancorada com sugestão de perguntas

Versão Ancorada - BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) mais
Entrevista Clínica Estruturada

Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente.

Início da entrevista:

Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação): Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?

1 – RELATO DO PACIENTE – PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).

Pergunta-guia: Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?

1 Não relatado.

2 Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.

3 Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente

fica levemente apreensivo.

4 Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência.

5 Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado.

6 Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo.

7 Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.

2 – RELATO DO PACIENTE – ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.

Pergunta-guia: Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (Quando se sente assim, você consegue saber o porquê? De que forma suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia a dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)

1 Não relatado.

2 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.

3 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso.

4 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso.

5 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso

6 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.

3 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

- 1 Não observado.
- 2 Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.
- 3 Leve: Como acima, porém mais frequente.
- 4 Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.
- 5 Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.
- 6 Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado.
- 7 Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.)

4 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, associações frouxas, incoerência, fuga de ideias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (por exemplo, “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.

- 1 Não observado.
- 2 Muito leve: Levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.
- 3 Leve: Frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista.
- 4 Moderado: Ocasionalmente faz afirmações irrelevantes, uso infrequente de neologismos ou associações moderadamente frouxas.
- 5 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente.
- 6 Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.
- 7 Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.

5 – RELATO DO PACIENTE – SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa

evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.

Pergunta-guia: Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)

1 Não relatado.

2 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado.

3 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado ou frequentemente se sente levemente culpado.

4 Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado ou frequentemente se sente moderadamente culpado.

5 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito culpado.

6 Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado.

7 Muito grave: Apresenta sentimento de culpa angustiante e constante ou delírios de culpa disseminados.

6 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (por exemplo, discinesia tardia).

1 Não observado.

2 Muito leve: Fica ocasionalmente agitado.

3 Leve: Fica frequentemente agitado.

4 Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa.

5 Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa.

6 Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.

7 Muito grave: Anda de maneira frenética.

7 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – MANEIRISMOS E POSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.

1 Não observado.

2 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes).

3 Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimenta os dedos de maneira anormal intermitentemente).

4 Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.

5 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.

6 Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado.

7 Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.

8 – RELATO DO PACIENTE – IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

Pergunta-guia: Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?

1 Não relatado.

2 Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.

3 Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.

4 Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.

5 Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).

6 Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.

7 Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.

9 – RELATO DO PACIENTE – HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

Pergunta-guia: Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)

1 Não relatado.

2 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.

3 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido.

4 Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.

5 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.

6 Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.

7 Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.

10 – RELATO DO PACIENTE – HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.

Pergunta-guia: Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)

1 Não relatado.

- 2 Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.
- 3 Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada.
- 4 Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada.
- 5 Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva.
- 6 Grave: Expressou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.
- 7 Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.

11 – RELATO DO PACIENTE – DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.

Pergunta-guia: Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)

- 1 Não relatado.
- 2 Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.
- 3 Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.
- 4 Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras.
- 5 Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes.
- 6 Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado).
- 7 Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.

12 – RELATO DO PACIENTE – COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO

(ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar “vozes na minha cabeça” ou “visões em minha mente” a menos que o

paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.

Pergunta-guia: Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via – luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)

1 Não relatado.

2 Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.

3 Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias.

4 Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vezes travam uma longa conversa).

5 Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo.

6 Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho).

7 Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).

13 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.

1 Não observado.

2 Muito leve: Significação clínica duvidosa.

3 Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.

4 Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.

5 Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente.

6 Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta.

7 Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.

14 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – FALTA DE COOPERAÇÃO COM A

ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.

1 Não observado.

2 Muito leve: Não parece motivado.

3 Leve: Parece evasivo em certos assuntos.

4 Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.

5 Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.

6 Grave: Recusa-se a responder a algumas questões.

7 Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.

15 – RELATO DO PACIENTE – ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO

(DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

Pergunta-guia: Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?

1 Não relatado.

2 Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio.

3 Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).

4 Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.

5 Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.

6 Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus).

7 Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).

16 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por deficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz.

Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento.

Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

1 Não observado.

2 Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.

3 Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada.

4 Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente.

5 Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada).

6 Grave: Profundo achatamento de afeto.

7 Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.

17 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

1 Não observado.

2 Muito leve: Significação clínica duvidosa.

3 Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo.

4 Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo.

5 Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico.

6 Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista.

7 Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.

18 – OBSERVAÇÃO DO PACIENTE – DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

Pergunta-guia: Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Reentrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?

1 Não observado.

2 Muito leve: Parece um pouco confuso.

3 Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004.

4 Moderado: Indica 1992.

5 Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está.

6 Grave: Não faz ideia de onde está.

7 Muito grave: Não sabe quem é.

ANEXO C – ESCALA DE AVALIAÇÃO DE EFEITOS EXTRAPIRAMIDAIS

Escala de Avaliação de Efeitos Extrapiramidais (SIMPSON; ANGUS, 1970)

Traduzida para o português do Brasil (LOUZÃ NETO, 1998)

1. Marcha

O paciente é examinado andando no consultório. A nota está baseada na marcha, balanço dos braços e postura. É avaliada da seguinte maneira:

- 0 Normal
- 1 Diminuição do balanço enquanto anda
- 2 Diminuição do balanço e rigidez dos braços
- 3 Marcha rígida com braços anteriores ao abdômen
- 4 Marcha em bloco, com movimento para frente e para trás

2. Queda dos Braços

O paciente e o médico elevam os braços na altura dos ombros e deixam-nos cair. Em indivíduos normais se ouve um som alto quando os braços batem no corpo. No paciente com parkinsonismo os braços caem lentamente.

- 0 Normal, queda livre provoca som alto e ressalta.
- 1 Queda ligeiramente lentificada, contato menos audível, pequeno ressalto.
- 2 Queda lentificada, sem ressalto.
- 3 Lentificação acentuada, não se ouve o contato.
- 4 Braços caem como se houvesse resistência, por exemplo através de cola

3. Balanço dos Ombros

O braço do paciente é flexionado em ângulo reto no cotovelo. O examinador segura com uma mão a mão do paciente e com a outra segura o cotovelo do paciente. O antebraço do paciente é empurrado para frente e para trás e o úmero é rodado externamente. O grau de resistência é avaliado da seguinte maneira:

0 Normal.

1 Rigidez e resistência leve

2 Rigidez e resistência moderada

3 Rigidez importante com dificuldade à movimentação passiva

4 Rigidez extrema com ombro praticamente congelado

4. Rigidez do Cotovelo

A articulação do cotovelo é segurada em ângulo reto e estendida e fletida passivamente, o bíceps do paciente deve ser observado e palpado. A resistência a esse procedimento é avaliada. (A presença de roda denteada deve ser anotada separadamente.)

Notas de 0-4 igual ao item 3.

5. Rigidez do Punho

O punho deve ser segurado por uma mão e os dedos por outra. Deve ser estendido, flexionado, desviado para face ulnar e radial. A resistência é avaliada como nos itens 3 e 4.

6. Pêndulo das Pernas

O paciente senta sobre uma superfície com suas pernas penduradas, balançando livremente. O tornozelo deve ser elevado até que o joelho fique estendido. Então deve ser solto e cair. A resistência à queda e a falta de balanço devem ser avaliadas.

0 Pernas balançam livremente

1 Leve diminuição do balanço das pernas

2 Moderada resistência ao balanço

3 Resistência importante e diminuição do balanço

4 Ausência de balanço

7. Queda da Cabeça

O paciente deita sobre uma superfície macia e sua cabeça é segurada pelo examinador. A mão é retirada e a cabeça solta. Em um indivíduo normal a cabeça cai, no distúrbio extrapiramidal o movimento é retardado e no parkinsonismo grave, é ausente.

- 0 A cabeça cai e colide na superfície.
- 1 Leve lentificação ao cair, notada pela diminuição do som ao colidir na superfície.
- 2 Lentificação moderada observada.
- 3 Queda da cabeça rígida e lenta.
- 4 A cabeça não atinge a superfície.

8. Toque na Glabella

O paciente deve abrir os olhos e não piscar. A região da glabella é tocada várias vezes. O número de piscadas deve ser avaliado.

- 0 0-5 piscadas.
- 1 6-10 piscadas.
- 2 11-15 piscadas.
- 3 16-20 piscadas
- 4 Mais de 21 piscadas.

9. Tremor

O paciente é visto caminhando e então é reexaminado para este item.

- 0 Normal.
- 1 Tremor nos dedos suaves, óbvios ao toque e à visão.
- 2 Tremor da mão e do braço ocorrendo espasmodicamente.
- 3 Tremor persistente de um ou mais membros.
- 4 Tremor em todo corpo.

10. Salivação

O paciente é observado enquanto fala e é pedido para que abra a boca e eleve a língua.

0 Normal.

1 Excesso de salivção de maneira que se observa depósitos quando se abre a boca e se eleva a língua.

2 Excesso de salivção resulta ocasionalmente em dificuldade para falar.

3 Fala com dificuldade devido ao excesso de salivção.

4 Francamente salivando ("babando").