



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde

Fábio Aparecido Borghi

Avaliação do Estresse Oxidativo em
Pacientes Esquizofrênicos

São José do Rio Preto
2016

Fábio Aparecido Borghi

Avaliação do Estresse Oxidativo em Pacientes
Esquizofrênicos

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto para obtenção
do Título de Mestre no Curso de
Pós-graduação em Ciências da
Saúde, Eixo Temático: Medicina
e Ciências Correlatas.

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

São José do Rio Preto
2016

Borghi, Fábio Aparecido

Avaliação do Estresse Oxidativo em Pacientes Esquizofrênicos / Fábio Aparecido Borghi.

São José do Rio Preto, 2016.

100 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

1. Esquizofrenia; 2. Estresse Oxidativo; 3. Refratariedade Clínica; 4. Psicose.

FÁBIO APARECIDO BORGHI

Avaliação do Estresse Oxidativo em Pacientes
Esquizofrênicos

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE

Presidente e Orientador: Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

2o Examinador: Dra. Andreia Mara Angelo Gonçalves Luiz

3o Examinador: Dra. Lilian Castiglioni

Suplentes: Dra. Emirene Maria Trevizan Navarro da Cruz

Dra. Michele Lima Gregorio

São José do Rio Preto, 13/05/2016.

Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vii
Resumo.....	x
Abstract.....	xii
1. Introdução.....	01
1.1 Objetivo.....	05
2. Revisão da Literatura.....	06
2.1 Esquizofrenia.....	06
2.1.1 Diagnóstico.....	06
2.1.2 Refratariedade Clínica.....	12
2.2 Radicais Livres.....	15
2.3 Mecanismos Antioxidantes.....	16
2.4 Estresse Oxidativo.....	18
2.5 Estresse Oxidativo e Esquizofrenia.....	19
3. Casuística e Método.....	21
3.1 Análise Estatística.....	25
4. Resultados.....	26
5. Discussão.....	36

6. Conclusões.....	44
7. Referências Bibliográficas.....	45
8. Apêndices.....	56
9. Anexos.....	80

Dedicatória

“A Deus, que sempre foi a fonte de toda a inspiração necessária e determinação para atravessar os mais temidos e instigantes desafios. Força geradora de fé, foco e coragem.

À minha família, base de toda a minha estrutura e modelo de superação e crescimento, guiando-me pelos caminhos da ética e moral. Motivação incondicional.”

Agradecimentos

Durante esse período de aprendizado, inúmeras pessoas estiveram comigo, auxiliando-me e impulsionando-me para transpor desafios e atingir meus objetivos. Cada um deixou um pouco de si ao longo desse tempo, que será guardado com todo o apreço em minhas mais vívidas lembranças.

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho. Foi quem me abriu as portas de um novo caminho, propondo novos desafios, acreditando e me fazendo acreditar que era possível evoluir e atingir um degrau mais alto do conhecimento. Você é uma pessoa que inspira aqueles que desejam “saber” cada vez mais. Serei sempre grato por poder ter sido seu orientando.

À Prof.^a. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza que, tão gentilmente, participou desse trabalho, através do Núcleo de Pesquisa em Bioquímica e Biologia.

Ao Prof. Dr. Eduardo Alves de Almeida e sua equipe técnica, que disponibilizaram toda a sua estrutura laboratorial para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Aos Biomédicos Rafael Fernandes Ferreira e Angélica Marta Lopes e à Bióloga Isabela da Silva Facincani, componentes do Núcleo de Pesquisa em Bioquímica e Biologia que, desde o início do projeto, tiveram participação fundamental no desenvolvimento do mesmo.

À secretaria de pós-graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, pela atenção, apoio e profissionalismo.

À equipe de trabalho do Ambulatório de Psicoses do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Aos pacientes, os principais responsáveis por permitirem a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, pois a amizade nos proporciona segurança, otimismo e perseverança.

Epígrafe

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo.”

(Albert Einstein)

Lista de Figuras

Figura 1.	Algoritmo de esquizofrenia IPAP.....	14
Figura 2.	Relações entre Radicais Livres e Defesas Antioxidantes.....	17
Figura 3.	Representação esquemática por “box plot” dos níveis plasmáticos de TEAC.....	32
Figura 4.	Representação esquemática por “box plot” dos níveis plasmáticos de MDA	33
Figura 5.	Representação esquemática por “box plot” dos níveis plasmáticos de CAT.....	34
Figura 6.	Representação esquemática por “box plot” dos níveis plasmáticos de GSH-Px.....	35

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 1.	Critérios diagnósticos para esquizofrenia segundo o DSM-V.....	8
Tabela 1.	Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária, esquizofrenia não refratária e indivíduos saudáveis.....	26
Tabela 2.	Hábitos de vida de pacientes com esquizofrenia refratária, esquizofrenia não refratária e indivíduos saudáveis.....	29
Tabela 3.	Avaliação clínica-psicopatológica - escala PANSS.....	30
Tabela 4.	Comparação entre os níveis séricos dos biomarcadores: TEAC, MDA, CAT e GSH-Px, em pacientes com esquizofrenia refratária e esquizofrenia não refratária e indivíduos saudáveis.....	31

Lista de Abreviaturas e Símbolos

µL – Microlitro

ABTS – 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-ácido-6-sulfônico-diamônio

AD – Antidepressivo

AMI – Amisulprida

ARIP – Aripiprazol

BZD – Benzodiazepínico

CAT – Catalase

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CHLOR – Clorpromazina

CLOZ – Clozapina

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DSM-IV – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4º Edição

DSM-V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5º Edição

ECT – Eletroconvulsoterapia

EDTA – Ácido Etilenodiaminotetracético

ER – Esquizofrenia Refratária

FAMERP – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

FLU – Flufenazina

GR – Glutaciona Redutase

GSH – Glutaciona Reduzida

GSH-Px – Glutaciona Peroxidase

GSSG – Glutaciona Dissulfeto Oxidada

H₂O – Água

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogênio

HAL – Haloperidol

HB – Hospital de Base

HNO₃ – Ácido Nítrico

HOCl – Ácido Hipocloroso

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Resolução

IM – Intramuscular

IPAP – International Psychopharmacology Algorithm Project

LBCA – Laboratório de Biomarcadores de Contaminação Aquática

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MDA – Malondialdeído

mL – Mililitro

mM/L – Milimolar por Litro

MS – Estabilizador do Humor

NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Reduzido

ng/mL – Nanograma por Mililitro

nm – Nanômetro

nmol/mL – Nanomol por Mililitro

NO• – Óxido Nítrico

NO₃⁻ – Nitrato

O₂ – Oxigênio

O₂•⁻ – Superóxido

OH• – Hidroxila

OLANZ – Olanzapina

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONOO- – Peroxinitrito

PANSS – Escala das Síndromes Positiva e Negativa

PBS – Tampão Fosfato Salina

QUET – Quetiapina

RISP – Risperidona

RL – Radical Livre

ROO• – Peroxila

rpm – Rotações por Minuto

SCID – Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV

SNC – Sistema Nervoso Central

SOD – Superóxido Dismutase

TBARS – Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TEAC – Capacidade Antioxidante Total

THIO – Tiotixena

Trolox – 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethychroman-2-carboxylic acid

U/mL – Unidade de Enzima por Mililitro

UNESP – Universidade Estadual Júlio Mesquita Filho

XO – Xantina Oxidase

ZIP – Ziprasidona

RESUMO

Introdução: A Esquizofrenia é uma doença neuropsiquiátrica complexa, cuja etiologia permanece incompletamente desvendada. Cerca de 30% dos pacientes mostram-se resistentes ao tratamento com medicamentos antipsicóticos, sendo considerados esquizofrênicos refratários. Diversas linhas de pesquisa têm sido desenvolvidas em busca da compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da Esquizofrenia, com destaque para o papel do estresse oxidativo.

Objetivo: Avaliar biomarcadores de estresse oxidativo associados a pacientes com Esquizofrenia, refratários e não refratários ao tratamento antipsicótico e comparar sintomas positivos e negativos em pacientes esquizofrênicos acompanhados em um serviço terciário. **Casuística e Método:** Foram

selecionados 89 indivíduos, divididos em três grupos: G1 - 36 indivíduos saudáveis (grupo controle); G2 - 26 pacientes com Esquizofrenia não refratária; G3 - 27 pacientes com Esquizofrenia refratária. Todos os pacientes preencheram critérios para o diagnóstico de Esquizofrenia, firmado de acordo com o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais). Os critérios de Kane *et al.* e os algoritmos do IPAP (*International Psychopharmacology Algorithm Project*) foram usados para determinar a refratariedade clínica da Esquizofrenia. Os dados clínicos e sociodemográficos dos grupos foram coletados, analisados e comparados. Para a avaliação clínica do estado psicopatológico dos pacientes, foi aplicada a PANSS (Escala das Síndromes Positiva e Negativa). Os pacientes foram submetidos à coleta de sangue periférico para dosagens dos biomarcadores

de estresse oxidativo: malondialdeído (MDA), capacidade antioxidante total (TEAC), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GSH-Px), realizados por cromatografia líquida de alta resolução e espectrofotometria. As análises estatísticas compreenderam os testes Qui-quadrado (χ^2), teste exato de Fisher e teste não pareado de Mann-Whitney. **Resultados:** Foi observada elevação de MDA e CAT nos grupos de pacientes (G2 e G3) em relação ao grupo controle (G1). A atividade enzimática de GSH-Px mostrou-se reduzida nos grupos G2 e G3, quando comparada ao grupo controle. Os níveis plasmáticos de TEAC permaneceram semelhantes entre todos os grupos estudados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes (G2 e G3) em relação à análise de todos os biomarcadores estudados (MDA, TEAC, CAT e GSH-Px). Os escores obtidos por meio da escala PANSS não evidenciaram diferenças entre os dois grupos de pacientes (G2 e G3). Os grupos de pacientes mostraram-se semelhantes em relação aos dados sociodemográficos e hábitos de vida estudados. **Conclusão:** Níveis séricos de MDA, CAT e GSH-Px estão associados à Esquizofrenia, diferentemente de TEAC, que não se associou a essa patologia. Em relação à refratariedade clínica, nenhum dos biomarcadores estudados mostrou associação a essa característica da Esquizofrenia, assim como os escores obtidos pela PANSS, dados sociodemográficos e hábitos de vida.

Palavras-chave: Estresse Oxidativo, Esquizofrenia, Refratariedade Clínica, Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a complex Neuropsychiatric disorder of uncertain etiology. About 30% of the affected population do not respond to the usual treatment with antipsychotic medication, therefore, they are considered a subgroup of refractory schizophrenics. Several different lines of research has been developed to understand the mechanisms related to the pathophysiology of Schizophrenia, standing out the role of oxidative stress. **Objectives:** To evaluate the oxidative stress biomarkers in Schizophrenia, and uncover a possible association to patients known to be refractory to antipsychotic treatment, also comparing positive and negative symptoms of schizophrenia on the schizophrenic population currently being treated at a tertiary healthcare center. **Methods:** Eighty-nine individuals were selected and divided into three groups: G1 - 36 healthy subjects (control group); G2 - 26 non-refractory schizophrenia patients; G3 - 27 refractory schizophrenia patients. All patients met the criteria for Schizophrenia diagnosis, as proposed by DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). The Kane et al. criteria and IPAP algorithms (International Psychopharmacology Algorithm Project) were also used to determine the presence of clinically refractory Schizophrenia. Clinical and sociodemographic data of groups were collected, analyzed and compared. For the clinical assessment of the patient's psychopathological state, the PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) tool was used. The patients had peripheral blood drawn for the measurements of oxidative stress biomarkers: malondialdehyde (MDA), total

antioxidant capacity (TEAC), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-Px), using the methodology of high performance liquid chromatography resolution and spectrophotometry. The Chi-Square test (χ^2), Fisher's exact test and Mann-Whitney non-paired test were used for statistical analysis. **Results:** There was MDA and CAT increase in the patient groups (G2 and G3) as compared to the control group (G1). The enzymatic activity of GSH-Px was reduced in G2 and G3 as compared to the control group. TEAC plasma levels remained similar among all groups. There was no statistic relevant difference among the patient groups concerning the analysis of all the studied biomarkers (MDA, TEAC, CAT and GSH-Px). The scores obtained by the PANSS scale also showed no differences between the two groups of patients. The patient groups were similar on sociodemographic and lifestyle habits. **Conclusion:** Serum MDA, CAT and GSH-Px were positively associated to Schizophrenia, unlike TEAC, which was not associated to this condition. Regarding clinical refractoriness, none of the studied biomarkers was associated to this schizophrenia characteristic, as well as the scores obtained by the PANSS, sociodemographic data and lifestyle habits.

Keywords: Oxidative Stress, Schizophrenia, Refractory Clinic, Biomarkers.

1 – INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica complexa,⁽¹⁾ de caráter crônico e progressivo. É considerada uma síndrome, composta por sinais e sintomas psicóticos, de etiologia desconhecida.⁽²⁾ Também é reconhecida como uma doença do neurodesenvolvimento, apresentando disfunções celulares e diminuição na neurogênese e neuroplasticidade.⁽³⁾

Seus sintomas podem ser divididos em dois grandes grupos: sintomas positivos e negativos.⁽⁴⁾ Os sintomas positivos compreendem as alterações do pensamento, delírios e contato inadequado com a realidade, discurso incoerente, alucinações, comportamento amplamente desorganizado, representado essencialmente por uma fragmentação da estrutura básica dos processos de pensamento, acompanhada pela dificuldade em estabelecer a distinção entre experiências reais e fantasiosas. Já os sintomas negativos são representados pelo embotamento afetivo, isolamento social e pela diminuição da vontade ou da iniciativa (avolição) e do prazer (anedonia), isolamento social e pobreza do pensamento, refletindo um estado deficitário.⁽⁵⁾ Os sintomas negativos são considerados incapacitantes e representam prejuízos diretamente relacionados com a perda na qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia.⁽⁶⁾

O quadro clínico é variável, podendo começar de forma abrupta ou gradual. Todavia, seu curso é frequentemente crônico e recorrente. Oscila entre a remissão completa e a deterioração mental grave, com a maioria dos pacientes

sofrendo de incapacidade em níveis distintos. A doença acarreta importantes déficits psicológicos, sociais e vocacionais.⁽⁷⁾

É uma doença que atinge cerca de 1% da população, independentemente de raça, classe social e cultura.⁽⁸⁾ Geralmente, manifesta-se no final da adolescência e início da idade adulta, acometendo os homens mais precocemente que as mulheres.⁽⁹⁾ Embora os sintomas que estabeleçam o diagnóstico não estejam presentes até a idade adulta jovem, sintomas prodrômicos e traços de déficits cognitivos e sociais podem preceder a doença psicótica.⁽¹⁰⁾

Incide em indivíduos que se encontram nas fases produtivas de suas vidas, acarretando prejuízos laborativos, educacionais, sociais e afetivos. Como consequência, gera um alto impacto socioeconômico para a população, pois os pacientes necessitarão de cuidados em saúde disponíveis ao longo do tempo, através da utilização de medicamentos, tratamentos com especialistas de diversas áreas da saúde, como médicos psiquiatras e clínicos, enfermeiros, psicólogos, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas e assistentes sociais. Além disso, possíveis internações hospitalares podem ser necessárias em algum momento da evolução da doença, para o tratamento de agudizações, como os surtos psicóticos. Dados europeus mostram que menos de 20% das pessoas com esquizofrenia estão empregadas⁽¹¹⁾ e nos Estados Unidos, em um seguimento de um ano, 20% dos portadores de esquizofrenia tornaram-se moradores de rua.⁽¹²⁾

A resistência ou refratariedade clínica ao tratamento é considerada um frequente problema na esquizofrenia, pois cerca de 30% dos pacientes não responderão satisfatoriamente ao tratamento padrão com antipsicóticos.⁽¹³⁾ As

definições de esquizofrenia refratária (ER) diferem entre os pesquisadores. Para a maioria deles, a persistência de sintomas positivos moderados a graves é considerada a principal característica da refratariedade. Outros pesquisadores levam em consideração características como sintomas negativos e cognitivos, assim como a incapacidade de retornar ao melhor nível de funcionamento pré-mórbido. Dessa forma, a esquizofrenia refratária é multidimensional, não podendo ser definida apenas por uma divisão simples (presença ou ausência de resposta ao tratamento).⁽¹⁴⁾ Vários estudos têm sido desenvolvidos para identificar possíveis fatores clínicos e sociodemográficos associados à refratariedade, tais como idade de início da doença, gênero, uso de substâncias psicoativas, número de hospitalizações, doses de medicações e presença de polifarmácia.⁽¹⁴⁾

As hipóteses mais prevalentes para a etiologia da esquizofrenia são voltadas para alterações genéticas, envolvendo múltiplos genes de risco, contribuindo com sua expressão individual, porém, interagindo uns com os outros e com os estímulos ambientais, levando a impactos sobre o desenvolvimento cerebral, tanto precoce quanto tardio.⁽¹⁵⁾

Ainda que um mecanismo claro para explicar a patogênese da esquizofrenia permaneça desconhecido, o estresse oxidativo, que é a consequência do desequilíbrio entre os processos de redução-oxidação, tem se mostrado relevante para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia.⁽¹⁶⁾ Considera-se que a esquizofrenia é o transtorno neuropsiquiátrico que mais mostra evidências contraditórias sobre o impacto do estresse oxidativo, em comparação com outros transtornos, como a Doença de

Alzheimer (caracterizada por uma redução generalizada das enzimas antioxidantes do sistema de defesa e aumento do processo de peroxidação lipídica)⁽¹⁷⁾ ou a Doença de Parkinson (onde radicais livres são responsáveis pelos danos oxidativos dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra, aumento da peroxidação lipídica e diminuição da concentração da glutathione).⁽¹⁸⁾ Por esse motivo, torna-se importante avaliar os biomarcadores de estresse oxidativo na esquizofrenia, principalmente as modificações nas enzimas antioxidantes e nos marcadores de peroxidação.

Além dessas justificativas, os mecanismos envolvidos na refratariedade clínica, que acomete um grande percentual dos pacientes com esquizofrenia, permanecem incompletamente desvendados. Com base nessas considerações é que se estabeleceu o objetivo deste estudo.

1.1 - Objetivo

Objetivo geral:

- Avaliar os níveis séricos de biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos que fazem acompanhamento regular em ambulatório especializado em transtornos psicóticos de um Hospital Escola de referência do interior do estado de São Paulo.

Objetivos específicos:

- Comparar os níveis séricos de biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos respondedores e refratários ao tratamento antipsicótico e indivíduos saudáveis do grupo controle;
- Comparar os escores psicopatológicos da esquizofrenia (sintomas positivos e negativos) entre os pacientes esquizofrênicos respondedores e refratários ao tratamento antipsicótico;
- Comparar dados clínicos e sociodemográficos entre os pacientes esquizofrênicos respondedores e refratários ao tratamento antipsicótico;
- Comparar hábitos de vida (tabagismo e etilismo) entre os pacientes esquizofrênicos respondedores e refratários ao tratamento antipsicótico e indivíduos saudáveis do grupo controle.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Esquizofrenia

2.1.1 Diagnóstico

A esquizofrenia apresenta sintomas característicos que envolvem disfunções cognitivas, alterações comportamentais e emocionais, mas nenhum único sintoma pode ser considerado patognomônico da doença. Ela é considerada uma síndrome clínica heterogênea. O diagnóstico envolve o reconhecimento de um grupo de sinais e sintomas associados a prejuízos no funcionamento profissional ou social do indivíduo.⁽¹⁹⁾

Entre os sintomas apresentados pelos indivíduos com esquizofrenia, podem estar presentes o afeto inadequado, humor disfórico, padrão de sono irregular, hiporexia ou anorexia. Sintomas como despersonalização e desrealização podem ocorrer, eventualmente chegando a proporções delirantes. Manifestações ansiosas e fóbicas são comuns. A deterioração profissional e funcional é comumente associada a deficits cognitivos, envolvendo principalmente a memória, linguagem, velocidade do pensamento e atenção.⁽⁷⁾

Agressividade e hostilidade podem ser associadas à esquizofrenia, embora não sejam comuns. Geralmente, estão presentes quando há antecedentes de não adesão ao tratamento, abuso de substâncias e impulsividade. Porém, deve-se observar que a grande maioria das pessoas com esquizofrenia não apresenta

agressividade, sendo mais vitimizadas que aquelas na população em geral. ⁽¹⁹⁾

Indivíduos com psicose podem não apresentar consciência a respeito do seu transtorno. Essa falta de *insight* leva o indivíduo a não perceber os sintomas da esquizofrenia, o que pode ser interpretado como um sintoma da própria doença e não uma estratégia de enfrentamento. Essa característica pode ser um grande preditor de não aderência ao tratamento, com altas taxas de recaída, tratamentos involuntários e precariedade no funcionamento psicossocial. ⁽²⁰⁾

Mesmo levando em consideração os grandes avanços científicos, ainda não existem exames laboratoriais, radiológicos ou testes psicométricos sensíveis e específicos para o diagnóstico da esquizofrenia. Estudos por neuroimagem e exames neurofisiológicos mostram diferenças em várias regiões cerebrais quando são comparados indivíduos saudáveis e pacientes com esquizofrenia. Esses dados apontam que exames de neuroimagem estrutural e funcional podem ser de grande importância no futuro próximo, contribuindo para a elucidação diagnóstica do transtorno. ⁽²¹⁾

Quadro 1. Critérios diagnósticos para esquizofrenia segundo o DSM-V⁽¹⁹⁾

Critérios diagnósticos para esquizofrenia – DSM-V	
A.	<p>Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo, durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Delírios.2. Alucinações.3. Discurso desorganizado.4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico.5. Sintomas negativos (exemplos: expressão emocional diminuída ou avolia).
B.	<p>Por período significativo de tempo, desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).</p>

- C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (exemplos: crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).
- D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.
- E. A perturbação não pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de uma substância (exemplos: droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.

F. Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).

Especificar se:

Os especificadores de curso a seguir devem somente ser usados após um ano de duração do transtorno e se não estiverem em contradição com os critérios de curso diagnóstico.

Primeiro episódio, atualmente em episódio agudo: A primeira manifestação do transtorno atende aos sintomas diagnósticos definidos e ao critério de tempo. Um episódio agudo é um período de tempo em que são satisfeitos os critérios de sintomas.

Primeiro episódio, atualmente em remissão parcial: Remissão parcial é um período de tempo durante no qual é mantida uma melhora, após um episódio anterior e em que os critérios definidores do transtorno são atendidos apenas em parte.

Primeiro episódio, atualmente em remissão completa: Remissão completa é um período de tempo após um episódio anterior, durante o qual não estão presentes sintomas específicos do transtorno.

Episódios múltiplos, atualmente em episódio agudo: Múltiplos episódios podem ser determinados após um mínimo de dois episódios (exemplo: após um primeiro episódio, uma remissão e pelo menos uma recaída).

Episódios múltiplos, atualmente em remissão parcial.

Episódios múltiplos, atualmente em remissão completa.

Contínuo: Os sintomas que atendem aos critérios de sintomas diagnósticos do transtorno permanecem durante a maior parte do curso da doença, com períodos de sintomas em nível subclínico muito breves em relação ao curso geral.

Não especificado

Especificar se:

Com catatonia (refere-se aos critérios para catatonia associada a outro transtorno mental).

Nota para codificação: Usar o código adicional 293.89 (F06.1) de catatonia associada à esquizofrenia para indicar a presença de catatonia comórbida.

Especificar a gravidade atual: A gravidade é classificada por uma avaliação quantitativa dos sintomas primários de psicose, o que inclui delírios, alucinações, desorganização do discurso, comportamento psicomotor anormal e sintomas negativos. Cada um desses sintomas pode ser classificado quanto à gravidade atual (mais grave nos últimos sete dias) em uma escala com 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (presente e grave).

Nota: O diagnóstico de esquizofrenia pode ser feito sem a utilização desse especificador de gravidade.

2.1.2 Refratariedade Clínica

O conceito de Esquizofrenia Refratária (ER) está intimamente ligado aos critérios diagnósticos da esquizofrenia e ao desenvolvimento da medicação antipsicótica clozapina. Cerca de 30% dos esquizofrênicos não apresentam boa resposta aos antipsicóticos convencionais.⁽¹⁴⁾ Esses pacientes não responsivos ao tratamento passaram a ser denominados “refratários” e foram melhor estudados a partir da década de 60.⁽²²⁾

Entretanto, foi após o estudo de Kane *et al.*(1988) que os trabalhos sobre refratariedade tornaram-se mais evidentes na literatura científica. Esse trabalho introduziu um novo conceito de refratariedade,⁽²²⁾ pautado na presença de sintomas positivos, o que está diretamente ligado à história da clozapina, que foi aprovada para o uso no final dos anos 1960 em alguns países europeus, sendo posteriormente liberada para ser usada nos Estados Unidos.⁽²³⁾

Baseados no referido estudo que incorporou a clozapina ao esquema terapêutico da esquizofrenia, Kane e Meltzer utilizaram critérios clínicos operacionais para a definição de esquizofrenia refratária.⁽²²⁾ Esse critério é tridimensional:

- 1) Histórico: antecedentes de falta total ou parcial de resposta a tratamentos, usando dois antipsicóticos, em doses e períodos adequados (quatro a seis semanas);

2) Atual: onde o paciente ainda apresenta um determinado nível de gravidade psicopatológica;

3) Confirmatório: após o tratamento com um ou mais antipsicóticos, o paciente apresentou melhora mínima na sintomatologia, comparativamente aos níveis psicopatológicos prévios ao tratamento.

Os critérios mais utilizados para o tratamento da Esquizofrenia Refratária (ER) são os do IPAP (*International Psychopharmacology Algorithm Project*),⁽²⁴⁾ que desenvolveu algoritmos para o tratamento sistemático das principais doenças psiquiátricas. Esse algoritmo é recomendado pela OMS (Organização Mundial da Saúde) e está representado na Figura 1.

Para a prática clínica, considera-se que a esquizofrenia refratária ao tratamento está presente se o paciente apresentar os três critérios a seguir, que são modificados daqueles de Kane e cols..⁽²⁵⁾

1 - nenhum período de bom funcionamento nos 5 anos anteriores;

2 - ausência de resposta a pelo menos duas drogas antipsicóticas, de duas classes químicas diferentes, em doses adequadas, por pelo menos quatro a seis semanas cada uma;

3 - psicopatologia de moderada a grave, especialmente com sintomas positivos.

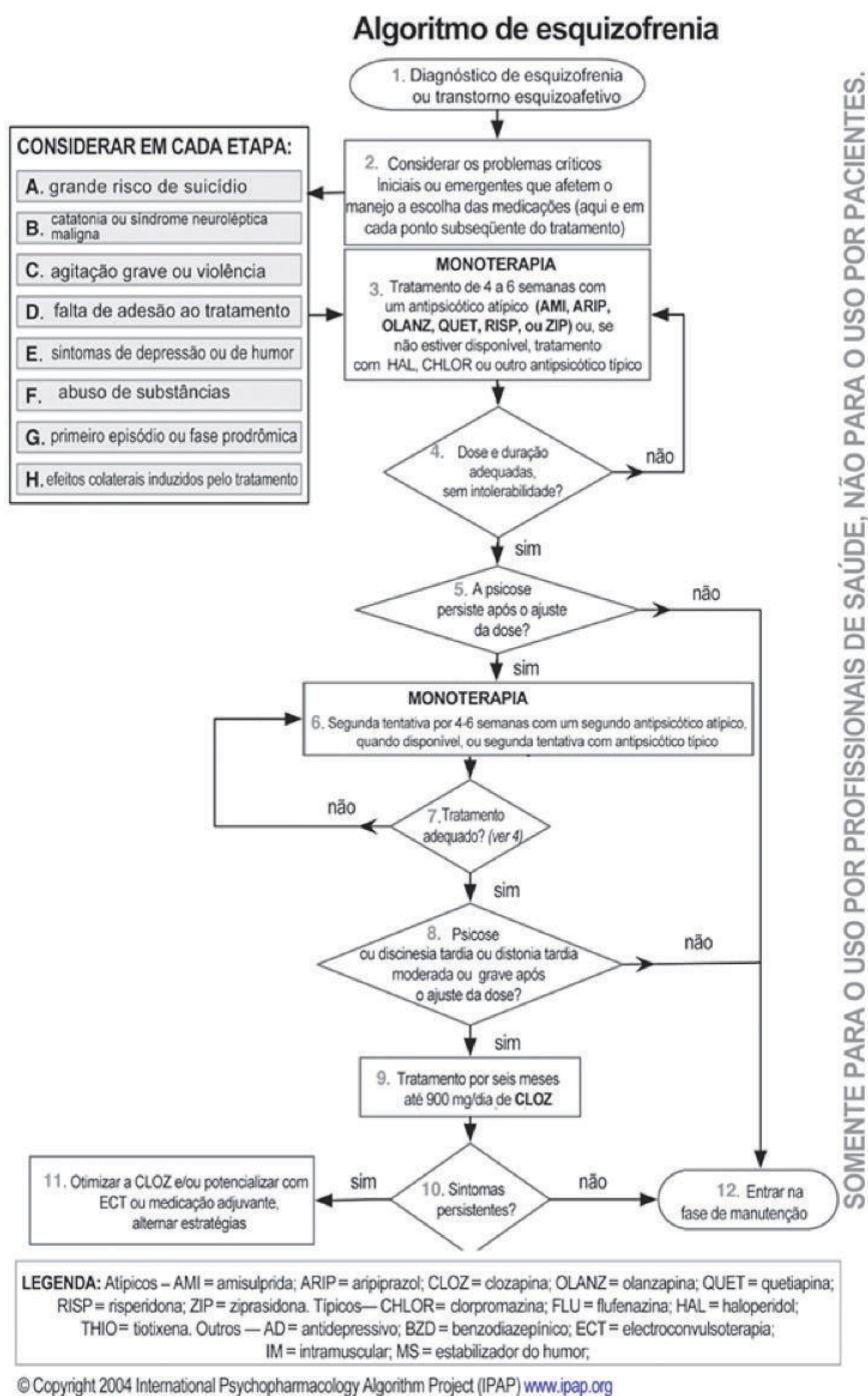


Figura 1 . Algoritmo de esquizofrenia – Adaptado de IPAP (*International Psychopharmacology Algorithm Project*).⁽²⁴⁾

2.2 Radicais livres

Radical livre (RL) pode ser definido como um átomo ou molécula altamente reativa, que contém um número ímpar de elétrons desemparelhados em sua última camada eletrônica.⁽²⁶⁾ A alta reatividade desses átomos e moléculas é causada por esse não emparelhamento dos elétrons no orbital mais externo, por meio de formas e vias variadas. Um radical livre doa ou recebe elétrons desemparelhados de outras moléculas, podendo transformá-las em outro radical livre, levando assim, à uma reação em cadeia.⁽²⁶⁾

Radicais livres de diferentes átomos são sintetizados em seres vivos, porém, os que mais se destacam são os radicais derivados do oxigênio, em razão de sua reatividade e dos danos que podem causar. São exemplos de radicais livres o radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$), superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peroxila ($\text{ROO}\cdot$) e óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$). Outros oxidantes como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), peroxinitrito (ONOO^-) e ácido hipocloroso (HOCl) não contém elétrons desemparelhados e, portanto, não são considerados radicais livres.⁽²⁷⁾

A síntese de radicais livres ocorre naturalmente ou por alguma disfunção biológica. *In vivo*, sua formação ocorre em reações ligadas aos processos de produção de energia mitocondrial, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e produção de substâncias biológicas.⁽²⁸⁾

2.3 Mecanismos antioxidantes

Em condições normais, os sistemas biológicos possuem mecanismos complexos, enzimáticos e não enzimáticos, para proteger o organismo contra os efeitos tóxicos dos RL produzidos pelas reações celulares de diversos componentes.⁽²⁹⁾

Os antioxidantes produzidos endogenamente, com ação enzimática, são representados, predominantemente, pelas enzimas glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD); ou não enzimática, a exemplo da glutathione reduzida (GSH), α -tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), β -caroteno, bilirrubinas e ácido úrico.⁽³⁰⁾

A enzima SOD catalisa a conversão de radicais superóxido ($O_2 \bullet^-$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). As enzimas CAT e GSH-Px convertem o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em água (H_2O) e oxigênio (O_2). A glutathione reduzida é oxidada pela GSH-Px em glutathione oxidada. A GSH-Px também converte o nitrato (NO_3^-), que é um derivado do óxido nítrico (NO), em nitrito, que é frequentemente usado como marcador da atividade do NO.⁽³¹⁾ As reações bioquímicas, envolvendo os radicais livres e as defesas antioxidantes, podem ser observadas na Figura 2.

A capacidade antioxidante total (TEAC) tem sido utilizada como biomarcador em estudos que avaliam o estresse oxidativo, pois se trata de um ensaio enzimático que verifica a ação antioxidante de compostos hidrofílicos ou lipofílicos, por meio da retenção do radical gerado de uma reação enzimática, química ou eletroquímica.⁽³²⁾

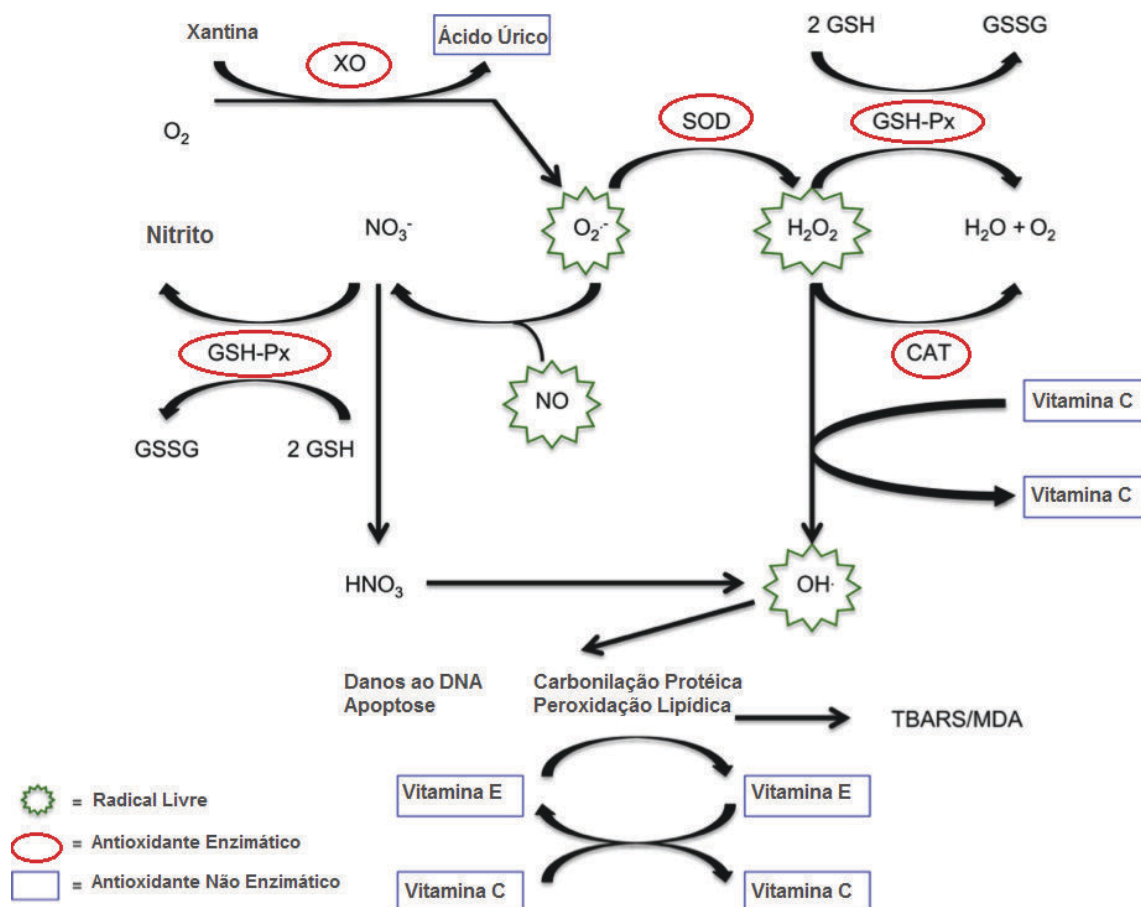


Figura 2. Relações entre Radicais Livres e Defesas Antioxidantes. O_2 = Oxigênio; XO = Xantina Oxidase; SOD = Superóxido Dismutase; GSH-Px = Glutathiona Peroxidase; GSH = Glutathiona Reduzida; GSSG = Glutathiona Oxidada; NO_3^- = Peroxinitrito; $O_2 \cdot^-$ = Radical Superóxido; H_2O_2 = Peróxido de Hidrogênio; H_2O = Água; NO = Óxido Nítrico; CAT = Catalase; HNO_3 = Ácido Nítrico; $OH\cdot$ = Radical Hidroxila; DNA = Ácido Desoxirribonucleico; TBARS = Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; MDA = Malondialdeído. Adaptado de Flatow *et al.* ⁽³¹⁾

2.4 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre os processos antioxidantes e pró-oxidantes, aumentando a produção de RL, ou pela ineficiência das defesas antioxidantes ou ainda, pela combinação de ambas, o que pode acarretar processos fisiopatológicos que geram toxicidade, levando à morte celular.⁽²⁹⁾

O excesso de RL pode gerar efeitos deletérios, incluindo a modificação de macromoléculas, como os ácidos nucleicos, proteínas e lipídios.⁽³³⁾ A peroxidação lipídica é uma consequência bem característica dos RL, levando a danos da membrana celular e das membranas das organelas celulares.⁽³⁴⁾ Um exemplo de marcador de estresse oxidativo é o malondialdeído (MDA), que é um hidroperóxido, produto final da peroxidação lipídica, que pode causar déficit na absorção de neurotransmissores e lesões no funcionamento das reações neurais.⁽³⁵⁾

Os RL também podem contribuir para a mutação do DNA, ao induzir quebras nos filamentos, ligações cruzadas entre proteínas do DNA e mediar alterações estruturais na cromatina, que podem afetar significativamente a expressão gênica.⁽³⁶⁾

2.5 Estresse oxidativo e esquizofrenia

Os efeitos danosos do estresse oxidativo afetam todos os tecidos, porém, o sistema nervoso central (SNC) é particularmente sensível,⁽³⁷⁾ em virtude da alta taxa de consumo de oxigênio, dos elevados níveis de lipídios poli-insaturados (capazes de sofrer peroxidação lipídica)⁽³⁸⁾ e da auto-oxidação de alguns neurotransmissores, que pode levar à formação de espécies reativas de oxigênio.⁽³⁹⁾ Além disso, o cérebro é bastante vulnerável a danos oxidativos, dado ao seu relativo baixo conteúdo de defesas antioxidantes e ao alto conteúdo de metais (ferro, zinco, magnésio e cobre), que podem catalisar a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.^(40,41)

Evidências apontam que o estresse oxidativo apresenta importante papel na fisiopatologia da esquizofrenia,⁽⁴²⁾ o que pode ser demonstrado pelos inúmeros trabalhos publicados a respeito desse tema.

Alguns desses estudos apontam o aumento da peroxidação lipídica e alterações na defesa antioxidante, em pacientes esquizofrênicos virgens de tratamento^(43,44) e naqueles tratados, cronicamente, com neurolépticos típicos.⁽⁴⁵⁾

Outros estudos mostram níveis reduzidos das principais enzimas antioxidantes (SOD, CAT e GSH-Px)⁽⁴⁶⁾ em pacientes esquizofrênicos; outros trabalhos relatam níveis inalterados dessas três enzimas,⁽⁴⁷⁾ ou alterações apenas na concentração de enzimas individuais.⁽⁴⁸⁾

Em metanálise de Zhang *et al.* (2010), observou-se aumento nos níveis de peroxidação lipídica e óxido nítrico (NO) na esquizofrenia, enquanto a atividade da

superóxido dismutase (SOD) estava significativamente diminuída. Este estudo também demonstrou que as atividades da glutathiona peroxidase (GSH-Px) e da catalase (CAT) não estavam alteradas na esquizofrenia.⁽⁴⁹⁾

Conforme citado acima, muitos estudos apontam alterações das enzimas antioxidantes na esquizofrenia, porém, eles não são sempre congruentes. Enquanto níveis reduzidos de enzimas antioxidantes são geralmente descritos em pacientes com esquizofrenia, quando comparados a grupos controle, outros estudos não demonstram qualquer alteração ou evidenciam um fortalecimento do estado antioxidante na esquizofrenia.

Esses resultados refletem o desequilíbrio nas bases bioquímicas dos mecanismos etiopatogênicos da esquizofrenia, sugerindo o papel dos antioxidantes nas estratégias terapêuticas e sua implicação na prevenção e abordagens em intervenções precoces, nas populações de risco para o desenvolvimento da doença.

3 – CASUÍSTICA E MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, sob o parecer nº 389.401. (anexo A).

A participação no estudo ocorreu após autorização dos participantes e/ou seus responsáveis, por meio de um termo de consentimento informado (apêndice A), no qual é garantida a liberdade para interromper a participação, quando o desejar, sem gerar prejuízos ou perdas no atendimento prestado aos pacientes. Neste documento, foram explicados os objetivos, a justificativa e os riscos desta pesquisa. Todas as informações e dados colhidos, individualmente, foram mantidos em anonimato.

Participaram do estudo pacientes esquizofrênicos, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, que se encontravam em acompanhamento no ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base, no período de outubro de 2014 a março de 2015.

Todos os pacientes preencheram critérios para o diagnóstico de esquizofrenia, firmado de acordo com o DSM-IV⁽⁵⁰⁾, sendo excluídos pacientes que não concordaram com a participação no estudo, pacientes que apresentavam outras doenças clínicas ou neurológicas graves associadas e pacientes com outros transtornos psicóticos diferentes da esquizofrenia.

Os critérios de Kane *et al.*⁽²²⁾ e os algoritmos do IPAP (*International Psychopharmacology Algorithm Project*)⁽²⁴⁾ foram usados para determinar a

refratariedade clínica da esquizofrenia, dividindo os pacientes em dois grupos: refratários e não refratários.

O grupo controle foi composto por voluntários saudáveis, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, que não referiam história atual ou prévia de transtorno psiquiátrico, avaliados pelo SCID (Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV). Esses voluntários foram recrutados no Hemocentro do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – HB/FAMERP.

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, participaram deste estudo 89 indivíduos, divididos em três grupos. O primeiro grupo (G1) foi formado por 36 indivíduos saudáveis (grupo controle), o segundo grupo (G2) foi composto por 26 pacientes com esquizofrenia não refratária e o terceiro grupo (G3) incluiu 27 pacientes com esquizofrenia refratária (ER).

Todos os pacientes esquizofrênicos incluídos no estudo responderam a um questionário estruturado para registro das características e fatores clínicos, psicopatológicos, familiares e sociodemográficos (apêndice B).

Para a avaliação clínica do estado psicopatológico dos pacientes esquizofrênicos, foi incluída, neste trabalho, a Escala das Síndromes Positiva e Negativa – PANSS⁽⁵¹⁾ (anexo B), por ser uma escala em que os sintomas são mais discriminados (avaliados em 30 itens) e que, ao incluir um amplo número de escores (variando de 1 a 7, de acordo com a intensidade), reflete até mesmo pequenas variações na gravidade da psicopatologia e amplia a fidedignidade dos instrumentos usados no estudo da fenomenologia da esquizofrenia.

A análise bioquímica dos marcadores biológicos de estresse oxidativo foi realizada a partir da coleta de sangue, feita pela punção venosa, utilizando um tubo com o anticoagulante EDTA, destinado à obtenção do lisado celular e alíquotas de plasma. Após a centrifugação (a 4 °C) e armazenamento do plasma, o conteúdo restante foi lavado três vezes com solução salina 9%, gerando a “papa” eritrocitária. Foram utilizados 25 µL dessa “papa” eritrocitária e 475 µL de água ultra-pura para originar alíquotas de lisado celular. Após o processamento, todas as amostras foram armazenadas em freezer a -80 °C. As técnicas laboratoriais de dosagens dos marcadores de estresse oxidativo foram realizadas no Laboratório de Biomarcadores de Contaminação Aquática (LBCA), da Universidade Estadual Júlio Mesquita Filho-UNESP/São José do Rio Preto – S.P.

A avaliação dos níveis de danos lipídicos foi realizada por meio da análise de MDA, sendo utilizado o protocolo adaptado de Liencres *et al.* (2014),⁽⁵²⁾ onde há a mistura de 1mL de tiobarbitúrico com 500µL de plasma, por tubo. Em um tubo, adicionou-se 500µL de água milliQ à mistura (tubo 1) e em outro, 500µL de solução padrão de MDA (tubo 2). Esses tubos fechados foram colocados em banho-maria por 60 minutos à temperatura de 94°C. Após o período estimado, os tubos foram retirados do banho-maria e esperou-se diminuir a temperatura por 15 minutos. Adicionou-se 4mL de álcool n-butílico, agitou-se no vórtex e centrifugou-se a 2500 rpm por 10 minutos. Após, pipetou-se 3mL de plasma sobrenadante, colocando-o em outro tubo. Por fim, foi realizada a leitura através de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), em 533 nm.

A avaliação da defesa antioxidante foi feita pela análise de TEAC, sendo

utilizado o protocolo adaptado de Gilca *et al.* (2014).⁽⁵³⁾ Foram adicionados, ao plasma das amostras, 2970 μ L de solução ABTS (2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-ácido-6-sulfônico-diamônio). Em seguida, adicionaram-se 30 μ L de uma mistura com 3mL de solução Trolox e 2mL de solução PBS. O ensaio foi regulado por uma curva de calibração com Trolox como parâmetro, e os resultados foram expressos em mM/L de Trolox. A leitura foi realizada no espectrofotômetro, em 734 nm.

A atividade da CAT foi determinada pelo método de Beutler (1975)⁽⁵⁴⁾ e analisada por espectrofotômetro, onde foram colocadas cubetas de quartzo contendo o ensaio enzimático, que corresponde a 995 μ L de meio de reação e 5 μ L de amostra. As condições de leituras foram ajustadas para 240 nm por 1 minuto, a 30 °C.

A análise sérica de GSH-Px foi realizada de acordo com o método adaptado de Sies *et al.* (1979),⁽⁵⁵⁾ com medida em 340 nm, a partir do decréscimo de absorbância, durante a redução da glutathiona dissulfeto (GSSG), que foi catalisada por glutathiona redutase (GR), na presença de NADPH a 30°C.

3.1 Análise Estatística

Os resultados dos questionários foram digitados em uma planilha do Microsoft Excel 2010 e a análise estatística foi realizada pelo programa GraphPad InStat versão 3.06, levando-se em consideração o intervalo de 95% de confiança ($p \leq 0,05$). Para a análise dos dados clínicos, sociodemográficos e hábitos de vida, foram utilizados os testes Qui-quadrado (χ^2), teste exato de Fisher, teste de Mann-Whitney e teste de Kolmogorov-Smirnov.

Os dados dos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo (TEAC, MDA, GSH-Px e CAT) foram comparados através de análises estatísticas, que incluíram o teste não paramétrico de Mann-Whitney para grupos independentes.

4 – RESULTADOS

Os dados sociodemográficos, referentes aos indivíduos que participaram do estudo, estão representados na tabela 1.

Tabela 1. Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia não refratária (G2), esquizofrenia refratária (G3) e indivíduos saudáveis (G1).

	G1 n=36	G2 n=26	G3 n=27	p G2XG3	p G1XG2	p G1XG3
Sexo (m/f)	23/13	19/7	23/4	0,3265*	0,5837*	0,0860*
Idade (anos)	39,3 (±13,9)	43,7 (±13,2)	45,0 (±11,0)	0,6823**	0,2199**	0,0766**
Estado civil				0,135***		
Solteiro		77,0%	77,8%			
Casado		11,5%	22,2%			
Viúvo/ divorciado		11,5%	0%			
Escolaridade				0,443***		
Fundamental inc.		42,4%	51,9%			
Fundamental		11,5%	22,2%			
Médio incompleto		11,5%	7,4%			
Médio		34,6%	18,5%			
História familiar				0,5772*		
Sim		65,4%	55,6%			
Não		34,6%	44,4%			
Hospitalização				1,0*		
Sim		76,9%	77,8%			
Não		23,1%	22,2%			
Idade de início da doença (anos)		25,6 (±12,0)	22,4 (±10,6)	0,4601**		
Anos com a doença		18,1 (±12,9)	22,2 (±11,3)	0,1242**		

Resultados exibidos em média (± desvio padrão). * Teste exato de Fisher. ** Teste de Mann-Whitney. *** Teste Qui-quadrado (χ^2).

Foi observado um maior número de homens, nos três grupos (G1 – 63,9%, G2 - 73,1% e G3 – 85,2%), com $p > 0,05$.

Os participantes não apresentaram alterações estatisticamente significativas em relação à idade (G1 – $39,3 \pm 13,9$ anos, G2 – $43,7 \pm 13,2$ anos e G3 – $45,0 \pm 11,0$ anos).

Em relação ao estado civil dos pacientes, no grupo 2 (G2), 77% eram solteiros, 11,5 % casados e 11,5% viúvos ou divorciados. Em G3, 77,8% eram solteiros e 22,2% casados, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p = 0,135$).

Quanto à escolaridade, observou-se que a maioria dos pacientes tinha o ensino fundamental incompleto (G2 – 42,4% e G3 – 51,9%), enquanto o ensino médio completo estava presente em 34,6% dos pacientes não refratários e 18,5% dos pacientes refratários. As comparações entre os níveis de escolaridade, nos grupos G2 e G3, não apresentou diferença significativa ($p = 0,443$).

A história de antecedentes psiquiátricos familiares de esquizofrenia esteve presente em 65,4% e 55,6% dos pacientes do grupo 2 (G2) e grupo 3 (G3), respectivamente ($p = 0,5772$).

O histórico de internações psiquiátricas revelou que 76,9% dos pacientes não refratários (G2) foram hospitalizados, enquanto 77,8% dos pacientes refratários (G3) referiram esse antecedente.

Quando analisada a idade de manifestação da doença, observou-se que os pacientes do grupo G3 (refratários) apresentaram um início mais precoce em

relação ao grupo G2 (não refratários). Porém, não foi observada diferença significativa ($p=0,4601$).

O tempo total de presença da doença, que compreende o período alocado entre a manifestação sintomática inicial e a realização do estudo, foi de $18,1 \pm 12,9$ anos, entre os pacientes com esquizofrenia não refratária (G2) e $22,2 \pm 11,3$ anos entre os pacientes com esquizofrenia refratária (G3), o que não revela diferença significativa ($p= 0,1242$).

Em relação ao tabagismo, observou-se uma maior frequência dessa característica entre os pacientes com esquizofrenia (G2 + G3 – 28,3%) em comparação ao grupo controle (G1 – 2,8%), com $p= 0,0017$. Porém, não houve diferença significativa ($p= 1,0$) entre os pacientes com esquizofrenia não refratária e refratária (G2 – 26,9% e G3 - 29,6%). Quanto ao etilismo, nenhum indivíduo do grupo 1 (grupo controle) referiu fazer ingestão de bebidas alcoólicas, enquanto os pacientes dos grupos 2 e 3 relataram uma frequência de consumo de álcool semelhante (G2 – 7,7% e G3 – 3,7%), com $p= 0,6104$. Os dados resultantes da avaliação do tabagismo e etilismo encontram-se sintetizados na tabela 2.

Tabela 2. Hábitos de vida (tabagismo e etilismo) de pacientes com esquizofrenia não refratária (G2), esquizofrenia refratária (G3) e indivíduos saudáveis (G1).

	G1 n=36	G2 n=26	G3 n=27	p* G2XG3	p* G1XG2	p* G1XG3
Tabagismo				1,0	0,0075	0,0036
Sim	2,8%	26,9%	29,6%			
Não	97,2%	73,1%	70,4%			
Etilismo				0,6104	0,1719	0,4286
Sim	0%	7,7%	3,7%			
Não	100%	92,3%	96,3%			

*Teste de exato de Fisher.

A avaliação psicopatológica foi realizada através da aplicação da escala PANSS,⁽⁵¹⁾ cujos resultados estão descritos na tabela 3. Ambos os grupos (G2 e G3) apresentaram escores semelhantes quanto ao nível de psicopatologia apresentado pelos pacientes, no momento da realização do estudo ($p > 0,05$). Quando avaliada a escala positiva da PANSS, encontrou-se o escore médio de 13,4 ($\pm 8,4$) para G2 e 10,4 ($\pm 4,1$) para G3. Para a escala negativa, foi verificado o escore 19,5 ($\pm 10,3$) em G2 e 20,5 ($\pm 8,5$) em G3. A escala de psicopatologia geral apresentou os escores 31,0 ($\pm 12,4$) para G2 e 27,6 ($\pm 12,1$) para G3.

Tabela 3. Avaliação clínica-psicopatológica - escala PANSS.

PANSS	G2	G3	*p
Positiva	13,4 (±8,4)	10,4 (±4,1)	0,5321
Negativa	19,5 (±10,3)	20,5 (±8,5)	0,5276
Geral	31,0 (±12,4)	27,6 (±12,1)	0,3688
Total	63,9 (±24,7)	58,6 (±19,6)	0,4549

PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*⁽⁵¹⁾ (Escala das Síndromes Positiva e Negativa). Resultados exibidos em média (± desvio padrão). * Teste de Mann-Whitney.

A análise do estresse oxidativo foi feita por meio da avaliação dos biomarcadores TEAC, MDA, CAT E GSH-Px, conforme resultados expressos na tabela 4.

Tabela 4. Comparação entre os níveis séricos dos biomarcadores: capacidade antioxidante total (TEAC), malondialdeído (MDA), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GSH-Px), em indivíduos saudáveis do grupo controle (G1) e pacientes com esquizofrenia não refratária (G2) e esquizofrenia refratária (G3).

	G1 n=36	G2 n=26	G3 n=27	p* G1 x G2+G3	p* G1 x G2	p* G1 x G3	p* G2 x G3
TEAC nmol/ mL	2,61 (±0,07)	2,62 (±0,06)	2,61 (±0,07)	0,9135	0,5256	0,6668	0,2700
MDA ng/mL	123,51 (±19,41)	154,16 (±3,63)	151,40 (±9,72)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,1573
CAT U/mL	18.662 (±1.836)	22.563 (±22.583)	19.718 (±11.370)	0,0178	0,0266	0,0766	0,6629
GSH- Px U/mL	6,30 (±5,07)	4,82 (±2,88)	4,02 (±2,53)	0,0112	0,0587	0,0179	0,6120

Resultados exibidos em mediana (± desvio padrão). * Teste de Mann-Whitney.

Os resultados relativos à avaliação do biomarcador TEAC (capacidade antioxidante total) podem ser observados na figura 3. Foram revelados valores semelhantes ($p=0,5256$ e $p=0,6668$) quando comparados os indivíduos do grupo G1 ($2,61 \pm 0,07\text{nmol/mL}$) e os pacientes dos grupos G2 ($2,62 \pm 0,06\text{nmol/mL}$) e G3 ($2,61 \pm 0,07\text{nmol/mL}$), respectivamente. A comparação entre os pacientes refratários e não refratários (G2 x G3) também não mostrou resultado estatisticamente significativo ($p=0,2700$).

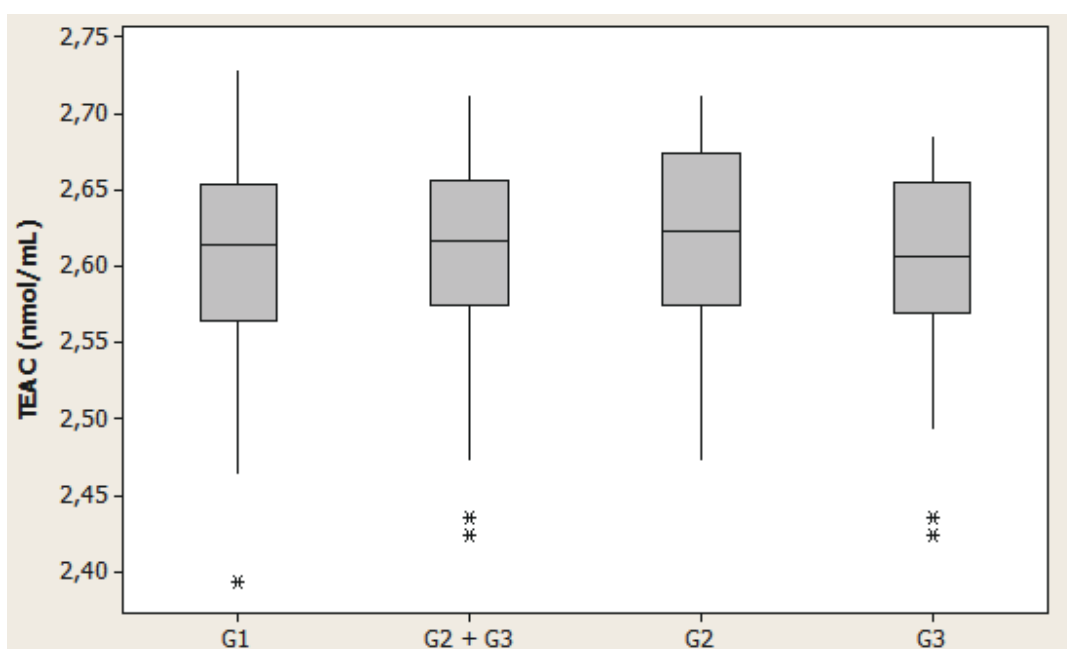


Figura 3. Representação esquemática por “box plot” de valores máximo, mínimo, mediana e quartis dos níveis plasmáticos de TEAC (capacidade antioxidante total). G1: indivíduos saudáveis do grupo controle; G2: pacientes com esquizofrenia não refratária; G3: pacientes com esquizofrenia refratária. * *outlier*.

Os níveis séricos de MDA (figura 4) evidenciaram um aumento significativo entre os pacientes (G2 – $154,16 \pm 3,63\text{ng/mL}$ e G3 – $151,40 \pm 9,72\text{ng/mL}$) em relação ao grupo controle (G1 – $123,51 \pm 19,41\text{ng/mL}$), com $p < 0,0001$. Na comparação entre os dois grupos de pacientes (não refratários – G2 e refratários – G3), também não se observou diferença entre os mesmos ($p = 0,1573$).

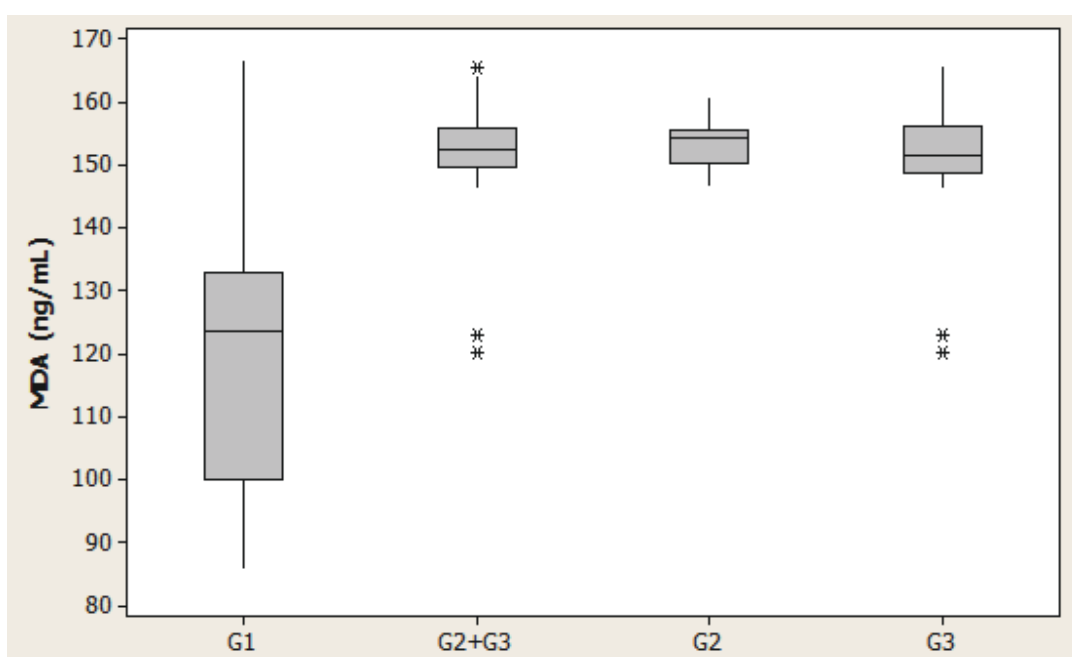


Figura 4. Representação esquemática por “box plot” de valores máximo, mínimo, mediana e quartis dos níveis plasmáticos de MDA (malondialdeído). G1: indivíduos saudáveis do grupo controle; G2: pacientes com esquizofrenia não refratária; G3: pacientes com esquizofrenia refratária. * *outlier*.

Não foram encontradas diferenças significativas da atividade enzimática de CAT (figura 5) quando se comparou G2 e G3 ($p=0,6629$), com valores de $G2 = 22.563 \pm 22.583\text{U/mL}$ e $G3 = 19.718 \pm 11.370\text{U/mL}$. Houve decréscimo da atividade de CAT nos indivíduos saudáveis ($G1 = 18.662 \pm 1.836\text{U/mL}$) quando comparados aos pacientes com esquizofrenia não refratária ($G1 \times G2$ $p= 0,0266$). Entretanto, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1 e G3 ($p=0,0766$).

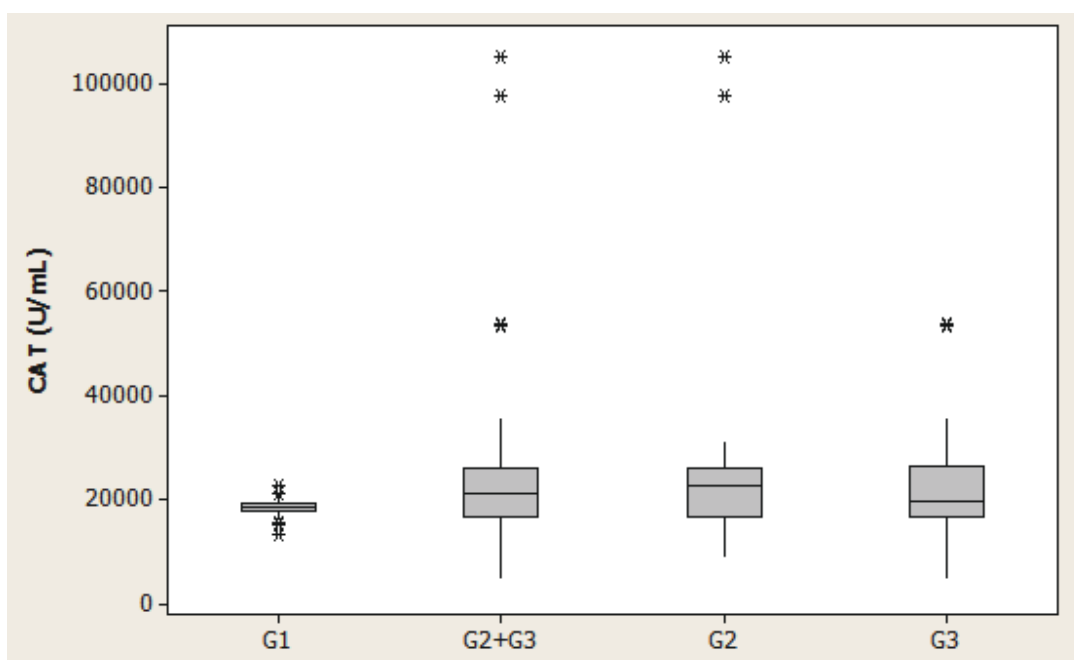


Figura 5. Representação esquemática por “box plot” de valores máximo, mínimo, mediana e quartis dos níveis plasmáticos de CAT (catalase). G1: indivíduos saudáveis do grupo controle; G2: pacientes com esquizofrenia não refratária; G3: pacientes com esquizofrenia refratária. * *outlier*.

Para GSH-Px, detectou-se atividade enzimática aumentada em G1 ($6,31 \pm 5,07$ U/mL) em comparação aos grupos G2 ($4,82 \pm 2,88$ U/mL) e G3 ($4,02 \pm 2,53$ U/mL), com diferença entre os indivíduos saudáveis (G1) e os pacientes com esquizofrenia (G2 + G3), com valor de $p= 0,0112$. Entre os dois grupos de pacientes (G2 e G3), não foi observada diferença significativa ($p=0,6120$). A comparação do grupo controle (G1) com os grupos de pacientes isoladamente (G2 e G3), evidenciou diferença significativa apenas quando se comparou G1 e G3 ($p=0,0179$), o que não foi encontrado na comparação entre G1 e G2 ($p=0,0587$). Os valores de GSH-Px podem ser observados na figura 6.

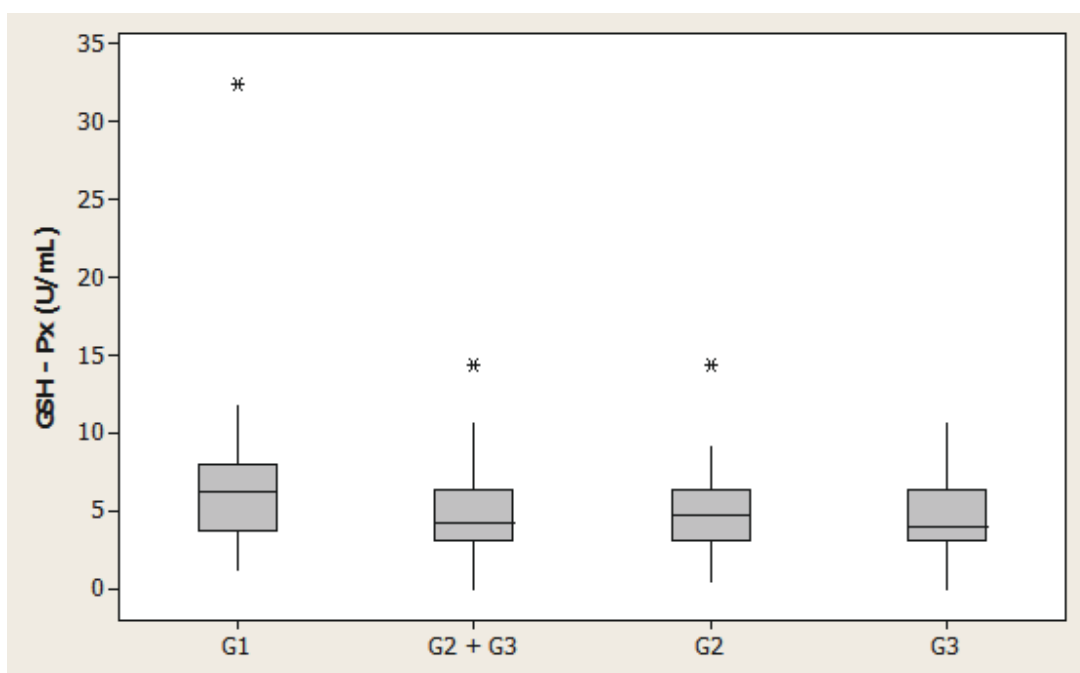


Figura 6. Representação esquemática por “box plot” de valores máximo, mínimo, mediana e quartis dos níveis plasmáticos de GSH-Px (glutathiona peroxidase). G1: indivíduos saudáveis do grupo controle; G2: pacientes com esquizofrenia não refratária; G3: pacientes com esquizofrenia refratária. * *outlier*.

5 – DISCUSSÃO

Os resultados encontrados nesta pesquisa fornecem importantes informações sobre o perfil sociodemográfico e marcadores biológicos da esquizofrenia, com ênfase nos aspectos da refratariedade ao tratamento, que é apresentada por um número significativo de pacientes acometidos pela doença, conforme citado anteriormente.

Detectou-se que os homens representaram a maioria dos pacientes com esquizofrenia, estando de acordo com outros estudos, que relataram o mesmo achado, inclusive quando foram comparados o grupo dos pacientes não refratários e o grupo dos pacientes refratários, onde também se encontrou frequência significativamente maior do gênero masculino.⁽⁵⁶⁾

A idade de início da doença foi mais precoce nos pacientes refratários, corroborando outros estudos, que adotaram os sintomas positivos, percebidos pelos familiares e relatados pelos pacientes, como o critério considerado para caracterizar o início da doença.⁽⁵⁷⁾ O tempo total de duração da doença também foi maior entre os pacientes refratários. Esse achado se correlaciona, nesse grupo, com o início mais precoce da doença nesses pacientes.

Foi observado, no presente trabalho, que cerca de 77% dos pacientes, refratários e não refratários, eram solteiros. Esse dado pode estar relacionado à dificuldade no estabelecimento de relações afetivas e aos prejuízos na interação social apresentados pelos pacientes. Sintomas negativos, como retraimento

emocional e embotamento afetivo, são sintomas bastante frequentes na esquizofrenia.⁽⁵⁸⁾

A maioria dos pacientes, de ambos os grupos (G2 e G3), referiu que seu nível de escolaridade era o ensino fundamental incompleto, o que pode refletir problemas de ajustamento social, manifestados em estágios precoces da vida dos pacientes esquizofrênicos. Outras características, como o prejuízo cognitivo, também podem impactar, negativamente, no nível educacional dos pacientes.⁽⁵⁹⁾

O histórico de internações psiquiátricas foi encontrado em cerca de 77% dos pacientes, dos dois grupos estudados (refratários e não refratários). Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo que avaliou biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes com esquizofrenia, em remissão e não remissão de sintomas, estas baseadas nas avaliações da escala PANSS.⁽⁶⁰⁾ As internações ocorrem, geralmente, em fases de agudização da esquizofrenia, quando os pacientes apresentam crises psicóticas, com a manifestação de sintomas de alta gravidade, expondo-os a riscos.⁽²⁰⁾

De acordo com os relatos dos pacientes e seus responsáveis, foi observada uma alta prevalência de familiares com diagnóstico de esquizofrenia, o que aponta a influência genética nesse transtorno, que tem sido alvo de inúmeros estudos que buscam elucidar a etiologia do mesmo.^(61,62)

A presença do tabagismo foi demonstrada em ambos os grupos de pacientes esquizofrênicos da pesquisa, corroborando estudos que evidenciam a relação entre tabagismo e doenças mentais. O tabagismo tem sido descrito como responsável por reduzir alguns sintomas psiquiátricos e diminuir efeitos colaterais

induzidos por medicamentos antipsicóticos.⁽⁶³⁾ Um estudo recente avaliou a prevalência de tabagismo em 61 pacientes com esquizofrenia refratária, mostrando que 33 pacientes eram tabagistas (54%).⁽⁶⁴⁾ Entretanto, não foram encontrados, no presente trabalho, uma prevalência semelhante, já que os pacientes tabagistas representaram 26,9% do total de pacientes refratários.

O consumo de álcool não foi relatado entre os indivíduos do grupo controle, estando presente em apenas 7,7% dos pacientes não refratários e 3,7% dos pacientes refratários. Não se observou diferença significativa quando foram comparados os grupos estudados. Esse achado difere de outros trabalhos que apontam o abuso/dependência de substâncias psicoativas como fator associado à refratariedade.⁽⁶⁵⁾ O alcoolismo, como comorbidade, é responsável pelo aumento da morbidade na esquizofrenia, maiores chances de internações psiquiátricas e comportamentos violentos.⁽⁶⁶⁾

A avaliação clínica-psicopatológica, baseada nos escores encontrados através da aplicação da escala PANSS, não mostrou diferença estatisticamente significativa quando foram comparados os pacientes refratários e os não refratários. Os escores das escalas positiva, negativa, geral e total foram semelhantes entre os pacientes, o que aponta não haver diferença na gravidade dos níveis psicopatológicos. Outros estudos, porém, demonstraram que pacientes refratários apresentaram escores psicopatológicos mais elevados, o que pode estar relacionado a danos celulares mais severos.⁽⁶⁷⁾

Através dos resultados deste estudo, foi observado que o estresse oxidativo pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento da esquizofrenia,

pois os níveis plasmáticos de malondialdeído (MDA), que indicam danos oxidativos celulares, apresentaram-se elevados nos grupos de pacientes avaliados, em relação ao grupo controle, assim como em outros trabalhos.^(52,68-71) Um outro estudo avaliou os danos nas membranas celulares por peroxidação lipídica, através da dosagem de TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) no LCR (líquido cefalorraquidiano) e apontou a diminuição desse marcador em pacientes esquizofrênicos, o que sugere diferenças quando esse biomarcador é analisado no sangue periférico (plasma) ou no LCR.⁽⁷²⁾

A capacidade antioxidante total (TEAC) apresentou-se semelhante entre os grupos avaliados pela presente pesquisa. Isso mostra que os pacientes não têm sua capacidade antioxidante total reduzida e corrobora outros estudos.^(72,73) Resultados divergentes a esse estudo foram encontrados em outros trabalhos, que mostraram tanto a diminuição na capacidade antioxidante total⁽⁷⁴⁾ como o aumento nos níveis desse biomarcador, em pacientes esquizofrênicos.⁽⁷⁵⁾

Os níveis séricos da enzima catalase (CAT), encontrados neste trabalho, não evidenciaram diferenças significantes quando foram comparados os dois grupos de pacientes (refratários e não refratários). Entretanto, os níveis de CAT dos pacientes foram significativamente maiores na comparação com o grupo controle, com diferença significativa apenas no grupo dos pacientes não refratários. Há controvérsias sobre a atividade de CAT em pacientes com esquizofrenia em relação a indivíduos saudáveis. Há relatos de aumento da atividade⁽⁷⁶⁾ desta enzima, corroborando os resultados obtidos. Outros trabalhos

evidenciaram redução na atividade de CAT.^(46,77,78)

A atividade enzimática de GSH-Px (glutathiona peroxidase) estava diminuída nos pacientes desta pesquisa em relação ao grupo de indivíduos saudáveis (controle), com diferença estatisticamente significativa apenas no grupo de pacientes refratários. Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos de pacientes refratários e não refratários. Diversos estudos revelaram resultados que corroboram esses achados e mostram que a atividade de GSH-Px também estava diminuída.^(48,71,79,80) Outros trabalhos mostraram resultados diferentes, revelando aumento na atividade de GSH-Px⁽⁸¹⁾, bem como outros não revelaram diferenças entre pacientes esquizofrênicos e indivíduos saudáveis.⁽⁸²⁾

Inúmeros fatores contribuem para a diversidade dos resultados encontrados, incluindo diferentes técnicas de análises laboratoriais, material utilizado (plasma, eritrócitos, LCR), exposição ao tratamento antipsicótico, amostragem de pacientes em diferentes estágios de evolução da esquizofrenia, etnia, estilo de vida e hábitos alimentares.⁽¹⁶⁾

A evolução clínica da esquizofrenia refratária (ER) aponta para uma maior gravidade da doença. Seriam esperados, então, piores índices relacionados ao estresse oxidativo nos pacientes refratários, como aumento do dano celular (exemplificado pelo aumento de MDA) e diminuição das defesas antioxidantes (TEAC, CAT e GSH-Px). Entretanto, o presente estudo não encontrou esses achados, já que os biomarcadores estudados não apresentaram diferença significativa quando são comparados os dois grupos de pacientes (refratários e

não refratários), embora os níveis de TEAC, CAT e GSH-Px estejam diminuídos nos pacientes refratários em relação aos não refratários. Porém, quando se realiza a comparação entre os pacientes e os indivíduos saudáveis, apenas o biomarcador TEAC não revelou diferença estatisticamente significativa, já que os biomarcadores MDA ($p < 0,0001$), CAT ($p = 0,0178$) e GSH-Px ($p = 0,0112$), apontaram diferença significativa.

É possível comparar os resultados referentes aos biomarcadores de estresse oxidativo aos níveis de gravidade psicopatológica, obtidos através da aplicação da escala PANSS. No presente trabalho, os escores encontrados pelos dados da PANSS não mostraram diferença estatisticamente significativa na comparação entre os dois grupos de pacientes (refratários e não refratários), revelando que o nível de gravidade psicopatológica entre eles é semelhante.

Portanto, os achados relacionados ao estresse oxidativo e aos níveis de psicopatologia, nos pacientes esquizofrênicos refratários e não refratários, são congruentes.

Esses resultados evidenciam que os pacientes participantes do estudo apresentam níveis psicopatológicos e de estresse oxidativo semelhantes, o que pode ter ocorrido em virtude de viés de seleção, uma vez que realizam tratamento em um centro terciário de referência na região, com acompanhamento clínico multiprofissional rigoroso. Atendimentos individuais e em grupo são realizados por profissionais de uma equipe que é composta por médicos psiquiatras, psicólogos e terapeutas ocupacionais. Diversas atividades terapêuticas são desenvolvidas com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida, vinculando o

paciente ao serviço psiquiátrico. São exemplos dessas atividades os grupos de sala de espera com pacientes e familiares (que antecedem as consultas psiquiátricas), as reuniões psicoeducacionais e os grupos de tratamento e prevenção de recaídas de tabagismo e etilismo. O tratamento e a reabilitação dos pacientes esquizofrênicos exigem a cooperação de equipes terapêuticas multiprofissionais e dos próprios pacientes. A psicoterapia e a farmacoterapia, por exemplo, desempenham papéis complementares ao ajudar o paciente a interpretar questões subjetivas e interpessoais, diminuir o estigma e o preconceito relacionados ao uso de medicamentos, propiciar entendimento quanto à natureza da patologia e melhorar o aproveitamento de seus recursos psíquicos internos, minimizando suas deficiências e limitações.⁽⁸³⁾

Os resultados obtidos devem ser analisados à luz de algumas limitações metodológicas. Trata-se de um estudo de corte transversal, o que não permite a possibilidade de acompanhamento longitudinal dos pacientes. A presença de um número maior de indivíduos poderia elucidar melhor os achados e levar a resultados com maior nível de significância estatística. Existem diversos métodos bioquímicos para a avaliação dos parâmetros envolvidos com os sistemas oxidantes e antioxidantes, o que pode gerar divergência na interpretação dos resultados. O efeito do uso de diferentes drogas antipsicóticas nos marcadores séricos permanece controverso, pois os resultados de diversos estudos apontam que essas medicações podem interferir nos mecanismos pró e antioxidantes dos esquizofrênicos, promovendo tanto o aumento, a diminuição ou a inalteração do estresse oxidativo. Outros fatores como a dieta alimentar, hábitos de vida

(tabagismo e etilismo), atividade física e estressores psíquicos podem afetar as análises bioquímicas laboratoriais. Obesidade, hipertensão arterial e diabetes também podem estar relacionados a alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo, pois são patologias que desencadeiam importantes mudanças no perfil metabólico dos pacientes.

Avanços nas técnicas de identificação molecular têm permitido a possibilidade de estudar a esquizofrenia no seu nível mais fundamental. Traçar o componente oxidativo de uma doença multifatorial como a esquizofrenia requer estudos clínicos bem projetados para correlacionar dados biomoleculares com fatores psicopatológicos. Essa complexa estratégia poderá permitir novas propostas de tratamentos mais flexíveis e personalizados, baseados em critérios clínicos bem definidos. Objetiva-se, dessa forma, amenizar a gravidade dos sintomas, prevenir o início da doença e/ou diminuir sua progressão.

Esses resultados ressaltam a necessidade da realização de novos estudos que avaliem outros elementos envolvidos no estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos, que possam ajudar a compreender diferentes mecanismos metabólicos e bioquímicos ligados à fisiopatologia da esquizofrenia, assim como, identificar possíveis fatores sociodemográficos e biomarcadores preditivos de refratariedade clínica ao tratamento antipsicótico.

6 – CONCLUSÕES

Enquanto a etiologia da esquizofrenia permanece incompletamente desvendada, o papel do estresse oxidativo ganha cada vez mais importância na tentativa de elucidar os mecanismos envolvidos no desenvolvimento dessa doença. Segundo os resultados encontrados neste estudo, conclui-se que:

1 - Fatores como sexo, idade, estado civil, grau de escolaridade, história familiar de esquizofrenia, hospitalização psiquiátrica prévia, idade de início, anos com a doença, tabagismo e etilismo não se associaram à refratariedade clínica em pacientes esquizofrênicos.

2 - Níveis séricos de MDA, CAT e GSH-Px estão associados à esquizofrenia e os níveis de TEAC não se relacionam a essa patologia.

3 - Em relação à refratariedade clínica, nenhum dos biomarcadores estudados mostrou associação a essa característica da esquizofrenia.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crisafulli C, Drago A, Calabro M, Spina E, Serretti A. A molecular pathway analysis informs the genetic background at risk for schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;59:21-30.
2. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187-93.
3. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(6):512-29.
4. Andreasen NC. Positive vs. negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):380-9.
5. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):471-86.
6. Bressan RA. A depressão na esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22 Supl 1:27-30.
7. Ferreira Junior BC, Barbosa MA, Barbosa IG, Hara Cláudia, Rocha FL. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul*. 2010;32(2):57-63.
8. Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD000088.
9. Catts VS, Fung SJ, Long LE, Joshi D, Vercammen A, Allen KM, et al. Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:60.

10. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "just the facts" 4: clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009;110(1-3):1-23.
11. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Stafford M, Angermeyer MC, Brugha T, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. *Br J Psychiatry.* 2007;191:30-7.
12. Folsom DP, Hawthorne W, Lindamer L, Gilmer T, Bailey A, Golshan S, et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):370-6.
13. Borgio JG, Bressan RA, Barbosa Neto JB, Daltio CS. Refractory schizophrenia: a neglected clinical problem. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(3):292-3.
14. Elkis H, Meltzer HY. Refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29 Supl 2:S41-7.
15. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci.* 2009;32(9):485-95.
16. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnicar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9(2):301-12.
17. Greilberger J, Koidl C, Greilberger M, Lamprecht M, Schroecksnadel K, Leblhuber F, et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radic Res.* 2008;42(7):633-8.

18. Ciobica A, Olteanu Z, Padurariu M, Hritcu L. The effects of pergolide on memory and oxidative stress in a rat model of Parkinson's disease. *J Physiol Biochem.* 2012;68(1):59-69.
19. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5.* 5th.ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
20. Schifnagel AB. Esquizofrenia: adesão ao tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(4):410.
21. Mueller S, Keeser D, Reiser MF, Teipel S, Meindl T. Functional and structural MR imaging in neuropsychiatric disorders, part 2: application in schizophrenia and autism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(11):2033-7.
22. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45(9):789-96.
23. Kelly DL, Wehring HJ, Vyas G. Current status of clozapine in the United States. *Shanghai Archives of Psychiatry.* 2012;24(2):110-113.
24. World Health Organization, International Psychopharmacology Algorithm Project. Disponível em: <<http://www.ipap.org>>. Acesso em: 27 jul, 2013.
25. Borgio JG, Rocha DM, Barbosa Neto JB, Daltio CS, Bressan VA, Bressan RA. Tratamento da Esquizofrenia Refratária. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari J, editores. *O Desafio da Esquizofrenia.* 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 117-27.

26. Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet*. 2000;355(9210):1179-80.
27. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis*. 2014;5(4):256-62.
28. Torres A, Diógenes A, Rocha R, Araújo B, Souza F, Mendes S, et al. Esquizofrenia: uma doença inflamatória?. *J bras psiquiatr*. 2010;59(1):52-57.
29. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):1147-50.
30. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med*. 1989;82(12):747-52.
31. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013;74(6):400-9.
32. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini VBMS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova*. 2007;30:1323-38.
33. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*. 2002;30(6):620-50.
34. Rathore N, John S, Kale M, Bhatnagar D. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in isoproterenol induced oxidative stress in rat tissues. *Pharmacol Res*. 1998;38(4):297-303.
35. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progr Neuro-Psychoph*. 2013;46:200-6.

36. Konat GW. H₂O₂-induced higher order chromatin degradation: a novel mechanism of oxidative genotoxicity. *J Biosci.* 2003;28(1):57-60.
37. Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2001;25(3):463-93.
38. Dringen R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol.* 2000;62(6):649-71.
39. Obata T. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation. *J Neural Transm (Vienna).* 2002;109(9):1159-80.
40. Rougemont M, Do KQ, Castagne V. New model of glutathione deficit during development: Effect on lipid peroxidation in the rat brain. *J Neurosci Res.* 2002;70(6):774-83.
41. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol.* 2004;30(4):227-35.
42. Chittiprol S, Venkatasubramanian G, Neelakantachar N, Babu SV, Reddy NA, Shetty KT, et al. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: a longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 2010;44(5):310-3.
43. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF, et al. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 2003;53(1):56-64.
44. Reddy R, Keshavan M, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62(3):205-12.

45. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001;6(1):66-73.
46. Ben Othmen L, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):155-9.
47. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK, Agarwal AK, Nag D, Srimal RC, et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;158(2):140-5.
48. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2006;81(2-3):291-300.
49. Zhang M, Zhao Z, He L, Wan C. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*. 2010;53(1):112-24.
50. American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual for mental disorders. 4th edition, revised. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2004.
51. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.

52. Gonzalez-Liencre C, Tas C, Brown EC, Erdin S, Onur E, Cubukcoglu Z, et al. Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC Psychiatry*. 2014;14:268.
53. Gilca M, Piri G, Gaman L, Delia C, Iosif L, Atanasiu V, et al. A study of antioxidant activity in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(24):4703-10.
54. Beutler E. Red cell metabolism: A manual of biochemical methods. Grune & Stratton. 1975:69-70.
55. Sies H, Koch OR, Martino E, Boveris A. Increased biliary glutathione disulfide release in chronically ethanol-treated rats. *FEBS Lett* 1979;103:287-290.
56. Henna NJ, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007; 29(3):228-232.
57. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, Thompson PA. Age at Onset and Gender of Schizophrenic Patients in Relation to Neuroleptic Resistance. *Am J Psychiatry*. 1997 Apr;154(4):475-82.
58. Alves TM, Pereira JC, Elkis H. The psychopathological factors of refractory schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):108-12.
59. Woo, TU. Neurobiology of schizophrenia onset. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;16: 267-95.
60. Sertan Copoglu U, Virit O, Hanifi Kokacya M, Orkmez M, Bulbul F, Binnur Erbagci A, et al. Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2015;229(1-2):200-5.

61. Emiliani FE, Sedlak TW, Sawa A. Oxidative stress and schizophrenia: recent breakthroughs from an old story. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(3):185-90.
62. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;93(1):23-58.
63. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(6):1021–1034.
64. Iasevoli F, Balletta R, Gilardi V, Giordano S, de Bartolomeis A. Tobacco smoking in treatment-resistant schizophrenia patients is associated with impaired cognitive functioning, more severe negative symptoms, and poorer social adjustment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1113-20.
65. Henna J, Mello MO, Alves TM, Eizenman IB, Elkis H. Predictors of response and outcome in treatment resistant versus non treatment resistant schizophrenics patients. *Schizophr Res*. 1999;36(3):281-2.
66. Jones RM, Lichtenstein P, Grann M, Långström N, Fazel S. Alcohol Use Disorders in Schizophrenia: A National Cohort Study of 12,653 Patients. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(6):775-9.
67. Medina-Hernandez V, Ramos-Loyo J, Luquin S, Sanchez LF, Garcia-Estrada J, Navarro-Ruiz A. Increased lipid peroxidation and neuron specific enolase in treatment refractory schizophrenics. *J Psychiatr Res*. 2007;41(8):652-8.
68. Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2006;81(2-3):291-300.

69. Sarandol A, Kirli S, Akkaya C, Altin A, Demirci M, Sarandol E. Oxidative-antioxidative systems and their relation with serum S100 B levels in patients with schizophrenia: effects of short term antipsychotic treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(6):1164-9.
70. Sarandol A, Sarandol E, Acikgoz HE, Eker SS, Akkaya C, Dirican M. First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;69(11):699-707.
71. Reyazuddin M, Azmi SA, Islam N, Rizvi A. Oxidative stress and level of antioxidant enzymes in drug-naive schizophrenics. *Indian J Psychiatry*. 2014;56(4):344-9.
72. Skinner AO, Mahadik SP, Garver DL. 2005. Thiobarbituric acid reactive substances in the cerebrospinal fluid in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2005;76(1):83–87.
73. Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, Sengul C, Karabekiroglu K, Dilbaz N, et al. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(5):693-700.
74. Dietrich-Muszalska A, Kontek B. Lipid peroxidation in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(5):469-75.
75. Vidovic B, Stefanovic A, Milovanovic S, Ethordevic B, Kotur-Stevuljevic J, Ivanisevic J, et al. Associations of oxidative stress status parameters with traditional cardiovascular disease risk factors in patients with schizophrenia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2014;74(3),184-91.

76. Al-Asmari AK, Khan MW. Inflammation and schizophrenia: alterations in cytokine levels and perturbation in antioxidative defense systems. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(2):115-22.
77. Ruiz-Litago F, Seco J, Echevarria E, Martinez-Cengotitabengoa M, Gil J, Irazusta J, et al. Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: a 12-months follow-up study. *Psychiatry Res.* 2012;200(2-3):218-22.
78. Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39(2):371-5.
79. Raffa M, Mechri A, Othman LB, Fendri C, Gaha L, Kerkeni A. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(7):1178-83.
80. Boskovic M, Grabnar I, Terzic T, Kores Plesnicar B, Vovk T. Oxidative stress in schizophrenia patients treated with long-acting haloperidol decanoate. *Psychiatry Res.* 2013;210(3):761-8.
81. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Kirtas O. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59(6):652-6.

82. Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, et al. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(5):995-1005.

83. Bruscato, WL. Psicoterapia Individual na Esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari J, editores. *O Desafio da Esquizofrenia*. 3^a ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 129-40.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Obrigatório para Pesquisas Científicas em Seres Humanos – Resolução n.º 196/96 – CNS)

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Documento de Identidade n.º:.....Sexo:.....

Data Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....n.º.....apto:.....

Bairro:.....Cidade:.....CEP:.....

Telefone: (.....).....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto: Avaliação do estresse oxidativo nos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia
2. Pesquisador: Fábio Aparecido Borghi
Cargo/Função: Médico Psiquiatra responsável pelo Ambulatório de Psicoses
Endereço: Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416. São José do Rio Preto - SP
CEP: 15090-000 FONE: (017) 3201-5700
3. Aprovação do protocolo de pesquisa em: 10/09/2013
4. Parecer n.º: **CAAE**: 20529913.7.0000.5415
5. Telefone Comitê de ética FAMERP: 3201-5813

III – EXPLICAÇÃO

Esta pesquisa tem como objetivo identificar entre pacientes esquizofrênicos atendidos neste ambulatório, aqueles que apresentam alterações laboratoriais nos marcadores de estresse oxidativo, correlacionando com pacientes esquizofrênicos respondedores e refratários ao tratamento antipsicótico e avaliar os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

Você irá ser submetido à coleta de sangue para análise laboratorial dos marcadores de estresse oxidativo após a consulta médica no Ambulatório de Psicoses. Também será utilizada uma escala, a qual avalia os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, esta será aplicada pelo médico psiquiatra pesquisador.

O risco em participar desta pesquisa é mínimo e refere-se à provável dificuldade em responder aos questionários. Os resultados da pesquisa fornecerão subsídios para intervenções mais eficazes para a população envolvida no estudo. Após publicação científica, os resultados também poderão beneficiar intervenções com outras populações.

Você poderá no decorrer da pesquisa, solicitar esclarecimentos sobre a forma de aplicação do questionário, riscos, benefícios ou outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Os dados coletados nesta pesquisa serão utilizados para apresentação de trabalhos em eventos e publicações científicas.

Você tem toda liberdade para recusar a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto lhe traga prejuízo. A sua identidade será preservada.

Pesquisador

Participante

APÊNDICE B - Questionário clínico e demográfico

IDENTIFICAÇÃO

- 1) Nome completo: _____
- 2) Idade : _____ Data de nascimento : __/__/____ Naturalidade: _____
- 3) Sexo: () Feminino () Masculino Menopausa: () Pré Pós ()
- 4) Endereço residencial: _____
- 5) Telefone/celular: _____ e-mail: _____
- 6) Avaliação Clínica

Peso	Kg
Altura	M
IMC	Kg/cm ²
Medida da circunferência abdominal	Cm
PA	
Outros dados	

DIAGNÓSTICO

- 7) Idade de início da doença : _____
- 8) Diagnóstico atual :
 - a. () Respondedores
 - b. () Esquizofrenia Refratária
 - c. () Esquizofrenia Super- Refratária

HISTÓRIA FAMILIAR

- 9) História de Esquizofrenia na família? () Sim () Não
- 10) Número de casos : _____
- 11) Parentesco:
 - a. () Pai ou mãe
 - b. () irmãos
 - c. () Tios
 - d. () Avós
 - e. () Filhos

12) Dados Biodemográficos

	Sim	Não	Não Sabe	Frequência/Há quanto tempo?
Tabagista				
Ex- Tabagista				
Etilista				
Ex-Etilista				
Usa drogas ilícitas				
Ex-usuário				
HAS				
DM (Tipo 1 ou tipo2)				

13) Número de internações antes da clozapina : _____

Número de internações depois da clozapina : _____

Data de entrada da clozapina: __/__/____

Tentativas de suicídio: _____

14) Tratamento em uso na atualidade

Medicamentos e doses:

a) _____

b) _____

c) _____

d) _____

e) _____

APÊNDICE C – ARTIGO 1

Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária tratados em um centro terciário

Clinical and sociodemographic profile of patients with refractory schizophrenia treated in a tertiary center

DOI: 10.1590/0047-2085000000024

Marceli Cezaretto¹, Ester Franco de Souza Freitas Silva¹, Ariane Ambrizzi¹, Victor Eduardo Dutra de Biase¹, Elissandro de Freitas Silva¹, Emirene Maria Trevisan Navarro da Cruz¹, Fabio Aparecido Borghi¹, Gerardo Maria de Araújo Filho¹

1 Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica.

RESUMO

Objetivos: A esquizofrenia está associada a alto grau de incapacidade e importantes déficits neuropsicológicos, sociais e vocacionais. Pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de identificar fatores preditivos para refratariedade, a fim de melhorar o tratamento e a qualidade de vida do paciente com esquizofrenia. O presente estudo teve o objetivo de verificar a frequência de pacientes com esquizofrenia refratária acompanhados em serviço terciário, estabelecer o perfil clínico e sociodemográfico e analisar possíveis fatores associados à refratariedade clínica. **Métodos:** Sessenta e oito pacientes com esquizofrenia foram incluídos no estudo, sendo 36 refratários ao tratamento (52,9%). Os dados clínicos e sociodemográficos de ambos os grupos foram coletados, analisados e comparados. Um modelo de regressão logística foi elaborado com o objetivo de analisar possíveis fatores associados à refratariedade clínica. **Resultados:** Entre o grupo refratário, houve maior frequência do sexo masculino ($p = 0,03$), número de antipsicóticos em uso ($p < 0,01$), internações ao longo da vida ($p < 0,01$) e de polifarmácia ($p < 0,01$). Escolaridade, estado civil, história familiar de esquizofrenia e uso de substâncias não foram confirmados como associados à refratariedade.

Observou-se atraso temporal entre o estabelecimento da refratariedade clínica e a introdução da clozapina, indicado como o melhor antipsicótico para o tratamento de esquizofrenia refratária. **Conclusão:** É importante e necessário o desenvolvimento de mais pesquisas a fim de investigar possíveis fatores clínicos e sociodemográficos preditores de refratariedade em pacientes com esquizofrenia, objetivando o início mais precoce de ações terapêuticas.

ABSTRACT

Objectives: Schizophrenia is associated with a high degree of disability and significant neuropsychological, social and vocational deficits. Studies have been undertaken to identify the predictive factors for refractoriness in order to improve the treatment and quality of life of such patients. The present study aimed to determine the frequency of patients with schizophrenia who are refractory and non-refractory treated in a tertiary center, the clinical and sociodemographic profile of such population and to analyze the associated factors of clinical refractoriness.

Methods: Sixty-eight patients with schizophrenia were included, and 36 were refractory to treatment (52.9%). Clinical and sociodemographic data of both groups were collected, analyzed and compared. A logistic regression model was elaborated in order to verify possible associations with clinical refractoriness.

Results: The refractory group had a higher prevalence of males ($p = 0.03$), antipsychotic use ($p < 0.01$), hospitalizations during lifetime ($p < 0.01$) and polypharmacy ($p < 0.01$). Educational level, marital status, family history of schizophrenia and substance use, were not associated to refractoriness. A delay between the diagnostic of refractoriness and the initiation of clozapine, the best antipsychotic for the treatment of refractory schizophrenia, was also observed.

Conclusion: The importance of further research in disclosing possible clinical and sociodemographic predictors of refractoriness in schizophrenia is therefore necessary.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é caracterizada pela presença de sintomas positivos (delírios, alucinações e desorganização do pensamento e da conduta), sintomas negativos (embotamento afetivo-volitivo), perdas cognitivas (sobretudo déficit da capacidade de abstração e *insight*) e sintomas depressivos e ansiosos.⁽¹⁾ Constitui-se no mais comum dos transtornos psiquiátricos graves, acometendo aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo e causando importante impacto cognitivo, funcional e afetivo.⁽²⁾ Dados europeus mostram que menos de 20% de pessoas com esquizofrenia estavam empregadas no momento do estudo.⁽³⁾ Nos Estados Unidos, em um seguimento de um ano, 20% dos portadores de esquizofrenia tornaram-se moradores de rua,⁽⁴⁾ o que mantém o empenho dos pesquisadores tanto no campo da neurociência como da clínica na tentativa de melhor compreensão dos seus fenômenos psicopatológicos em busca de tratamento mais efetivo para esses pacientes.⁽⁵⁾

Segundo os critérios de Kane *et al.*,⁽⁶⁾ a esquizofrenia refratária (ER) é caracterizada pela persistência de sintomas positivos moderados a graves, mesmo na vigência de tratamento com doses recomendadas de antipsicóticos por períodos de tempo apropriados (quatro a seis semanas).⁽⁶⁾ Estudos têm sido realizados no sentido de identificar possíveis fatores clínicos e sociodemográficos associados à refratariedade, tais como idade de início da doença, gênero, uso de substâncias psicoativas, número de hospitalizações, doses de medicações e

presença de polifarmácia.⁽⁷⁾ O objetivo do presente estudo foi o de estabelecer a frequência de pacientes com esquizofrenia não refratária, ER e esquizofrenia super-refratária (ESR) no Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Base de São José do Rio Preto, bem como o de verificar possíveis associações de características clínicas e sociodemográficas, tais como gênero, idade, estado civil, escolaridade, início da doença, uso prévio de substâncias psicoativas, histórico familiar e presença de polifarmácia, com a presença de refratariedade clínica ao tratamento antipsicótico.

MÉTODOS

O presente estudo de corte transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp). Participaram do estudo pacientes adultos de ambos os gêneros que se encontravam em acompanhamento no ambulatório de Transtornos Psicóticos da Famerp há pelo menos seis meses, no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2013. Todos os pacientes incluídos no estudo ou os seus responsáveis forneceram o seu consentimento informado.

O diagnóstico de esquizofrenia foi firmado de acordo com critérios do DSM-IV,⁽⁸⁾ sendo excluídos pacientes que não concordaram com a participação no estudo, pacientes que apresentavam outras doenças clínicas ou neurológicas graves associadas e pacientes com transtornos psicóticos diferentes de esquizofrenia. Todos os participantes incluídos no estudo responderam a um

questionário estruturado para registro dos fatores clínicos, psicopatológicos, familiares e sociodemográficos, entre eles gênero, presença de polifarmácia (uso de três ou mais medicações psicotrópicas), idade de início da doença, escolaridade, estado civil, histórico familiar de esquizofrenia e uso de substâncias psicoativas. Os critérios de Kane *et al.*⁽⁶⁾ e os algoritmos do IPAP (*International Psychopharmacology Algorithm Project*)⁽⁹⁾ e do TMAP (*The Texas Medication Algorithm Project*)⁽¹⁰⁾ foram utilizados para a determinação da refratariedade clínica da esquizofrenia, separando os pacientes em não refratários e refratários (incluindo nesse último os super-refratários), com objetivo de comparar os dados sociodemográficos na busca por fatores preditivos de refratariedade.

Os resultados dos questionários foram digitados em uma planilha do Microsoft Excel 2007, e a análise estatística foi realizada levando-se em consideração o intervalo de 95% de confiança ($p < 0,05$), comparando as respostas dos grupos em: não refratários *versus* refratários e refratários em uso de associações de antipsicóticos *versus* refratários em uso de clozapina. Para a comparação dos grupos, foram utilizados os testes qui-quadrado (χ^2) e t de Student, e o teste exato de Fisher. Um modelo de regressão logística por meio do método *stepwise* foi elaborado com o objetivo de identificar possíveis fatores clínicos e/ou sociodemográficos associados à refratariedade clínica.

RESULTADOS

Dos 147 pacientes cadastrados no ambulatório no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2013, apenas 100 eram portadores de esquizofrenia e, desses pacientes, 68 (46,2%) foram incluídos de acordo com os critérios do estudo. Foram excluídos 79 pacientes, dos quais: 47 eram portadores de outros diagnósticos, 13 possuíam comorbidades neurológicas graves (síndromes demenciais, epilepsia e doenças desmielinizantes) e 17 não completaram o estudo por abandono do tratamento ou por alta para outro serviço. Além disso, um paciente recusou a participação no estudo e um estava internado até o tempo de coleta dos dados do estudo. A frequência de cada um dos diagnósticos encontrados nos pacientes acompanhados está representada na figura 1.

Dos 68 pacientes com esquizofrenia incluídos no estudo, 52 (76,4%) eram do sexo masculino. Houve maior prevalência do sexo masculino no grupo de pacientes refratários (83,3% *versus* 68,8%; $p = 0,03$). A média de idade total foi de $42,03 \pm 13,36$ anos, com intervalo entre 15 e 68 anos. Trinta e dois pacientes (47,1%) foram classificados como não refratários ao tratamento e 36 (52,9%) como refratários e, entre esses, quatro super-refratários. A idade do início da doença foi de $22,1 \pm 10,3$ anos para os refratários *versus* $25,6 \pm 11,6$ anos para os não refratários ($p = 0,1$), e de $21,8 \pm 10,8$ para os super-refratários. Os principais dados clínicos e sociodemográficos dos grupos de pacientes estão expostos na tabela 1.

Acerca do uso de substâncias psicoativas, observou-se que 17 pacientes

refratários (47,2%) e 13 pacientes não refratários (40,6%) experimentaram drogas (incluindo lícitas e ilícitas) antes do diagnóstico de esquizofrenia ($p = 0,5$). Em relação ao uso de cada uma das drogas (álcool, tabaco, maconha, cocaína/*crack*), não se observaram diferenças significativas na experimentação antes do diagnóstico ou no uso atual ($p = 0,6$, $p = 0,4$, $p = 0,2$ e $p = 0,2$, respectivamente). Foi referido uso atual de álcool por dois pacientes do grupo refratário e por nenhum do grupo não refratário ($p = 0,1$), enquanto 10 pacientes do grupo refratário e 6 do grupo não refratário relataram uso atual de tabaco ($p = 0,3$). Ambos os grupos negaram o uso de outras substâncias na atualidade.

Os três antipsicóticos mais utilizados entre os pacientes foram: risperidona – 14 refratários (38,9%) e 11 não refratários (34,4%) (25 pacientes; $p = 0,7$); olanzapina – 8 refratários (22,2%) e 13 não refratários (40,6%) (21 pacientes; $p = 0,1$); e quetiapina – 10 refratários (27,8%) e 4 não refratários (12,5%) (14 pacientes; $p = 0,1$). Dos pacientes com esquizofrenia refratária, 69,4% utilizavam mais de um antipsicótico *versus* 6,3% dos não refratários ($p < 0,01$). Os pacientes do grupo refratário utilizavam mais o haloperidol (11 refratários *versus* 5 não refratários) ($p = 0,03$) e mais associações de antipsicóticos do que os não refratários. No grupo dos não refratários, observou-se maior frequência de uso de benzodiazepínicos (BZD), e 9 (28,1%) estavam em uso de algum BZD *versus* 6 (16,7%) dos refratários ($p = 0,2$). Observou-se que 12 (37,5%) pacientes não refratários utilizavam algum tipo de antidepressivo *versus* 6 (16,7%) dos refratários ($p = 0,04$). Tal diferença, entretanto, ocorreu por causa do uso significativamente maior de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), entre os

pacientes não refratários (28,1% *versus* 8,3%; $p = 0,02$) (Figura 2). Na análise de regressão logística, entretanto, apenas o uso de haloperidol se manteve como significativamente associado ao grupo de pacientes com esquizofrenia refratária.

Quanto ao número de internações ao longo da vida, a média entre o grupo não refratário foi de 1,06 internações *versus* 1,81 internações entre os refratários ($p < 0,01$). Nos pacientes com ER, 24 (75%) estavam em uso de associações com antipsicóticos de primeira e segunda geração e 12 em uso de clozapina. A média de idade dos pacientes refratários em uso de clozapina foi de 37,2 anos e a média de idade do início da doença foi de 18 anos. A média de anos do início da doença até a introdução da clozapina foi de 13 anos e a média do tempo do diagnóstico de refratariedade até a introdução da clozapina foi de um ano. Nenhum dos pacientes necessitou de internação após a introdução da clozapina.

Um modelo de regressão logística por meio do método *stepwise* foi elaborado com o objetivo de identificar possíveis fatores clínicos e/ou sociodemográficos associados à refratariedade clínica. Apesar de terem sido observadas diferenças significativas quanto aos dados clínicos sociodemográficos na comparação dos grupos, os resultados finais ajustados do modelo apontaram que apenas o uso de haloperidol foi significativamente associado ao grupo de pacientes refratários (Tabela 2). Foi realizada outra análise de regressão logística excluindo-se os dados referentes ao tratamento farmacológico, porém nenhum outro fator clínico ou sociodemográfico apresentou associação significativa com a refratariedade clínica.

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi verificar possíveis associações das características clínicas e sociodemográficas com a presença de refratariedade clínica ao tratamento antipsicótico em um centro terciário de tratamento de pacientes com transtornos psicóticos. No referido ambulatório, encontrou-se predomínio de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (68% dos diagnósticos), destoante dos dados de outros estudos de prevalência de transtornos psicóticos em outros centros de referência.^(10,11) Essa prevalência mais elevada em nosso serviço pode ser explicada por ser esse um centro de referência na região, levando ao aumento da demanda relacionada aos casos mais graves. O gênero masculino representou a maioria tanto no grupo dos não refratários quanto no grupo dos refratários, em concordância com outros estudos, que, ao compararem pacientes com ER *versus* pacientes com esquizofrenia não refratária, também observaram uma frequência significativamente maior de homens.^(12,13)

Dados gerais da literatura apontam que 20%-30%^(6,7) dos pacientes com esquizofrenia são refratários ao tratamento com antipsicóticos. No nosso serviço, entretanto, obtivemos um índice de 52,9%. Acreditamos que, por ser um ambulatório de referência para casos mais graves, isso tenha representado um viés de seleção. Os pacientes com ER apresentavam uma idade de início da doença entre 17 e 18 anos nos estudos de referência,^(6,7,12,13) em contraposição a nossa média, que foi de aproximadamente 22 anos. No entanto, observou-se

idade média de aproximadamente 18 anos de início da doença no grupo dos pacientes com ER em uso de clozapina, em concordância com a literatura e reforçando a possível hipótese da idade mais precoce de início da doença como um fator associado à refratariedade. Meltzer *et al.*⁽¹²⁾ observaram que os pacientes com ER apresentaram idade de início da doença dois anos mais precoce em relação aos pacientes não refratários. Do mesmo modo, Henna *et al.*⁽¹³⁾ observaram idade de início da doença em torno de 17 anos no grupo com ER e em torno de 20 anos naqueles que apresentavam esquizofrenia não refratária.⁽⁷⁾ Da mesma forma, história prévia de abuso/dependência de substâncias psicoativas tem sido apontada como importante fator associado à refratariedade.⁽¹³⁾ O presente estudo, entretanto, não observou essa associação, o que pode ter ocorrido por causa de viés de seleção, uma vez que os pacientes do ambulatório estudado, em sua maioria, são provenientes de outras cidades da região e necessitam de considerável tenacidade para permanecerem em tratamento.

No que se refere à terapêutica, os pacientes com ER, por não responderem a doses usuais das drogas antipsicóticas de primeira e de segunda geração, são geralmente tratados tanto com doses mais altas de medicação do que as habitualmente utilizadas como com polifarmácia,⁽⁴⁾ o que pode explicar a significância estatística quanto ao número de antipsicóticos utilizados nesses pacientes,^(14,15) em concordância, portanto, com os dados encontrados no presente estudo. Além disso, os pacientes não refratários utilizaram maior número de associações com antidepressivos e benzodiazepínicos, o que possivelmente

pode ter ocorrido por causa da maior possibilidade do diagnóstico de comorbidades psiquiátricas em pacientes com esquizofrenia quando há controle adequado dos sintomas psicóticos.⁽¹⁶⁾ Por outro lado, observou-se diferença estatisticamente significativa entre o uso de ISRS em pacientes não refratários. Sabe-se que os ISRS, de forma geral, atuam como inibidores das subfamílias do citocromo P450, além de aumentarem a ação do ativador do plasminogênio. Tais interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas podem aumentar a eficácia dos antipsicóticos e, por conseguinte, produzir maiores resultados clínicos em pacientes com esquizofrenia.⁽¹⁷⁾

Os antipsicóticos utilizados nesse ambulatório foram prescritos levando-se em consideração o perfil, as comorbidades clínicas e as condições socioeconômicas do paciente, destacando-se a risperidona ou a olanzapina como os mais usados, estando em concordância com as recomendações da literatura.⁽¹⁸⁾ Oliveira⁽²⁰⁾ refere que a risperidona e a olanzapina têm sido as drogas mais frequentemente recomendadas como de primeira escolha na esquizofrenia, em decorrência da experiência clínica acumulada.⁽²⁰⁾ A quetiapina deve ser considerada em presença de resposta parcial ou se houver sintomas extrapiramidais. A clozapina, segundo ensaios clínicos randomizados e metanálises, permanece como melhor opção para os pacientes refratários ao tratamento, sendo o antipsicótico mais eficaz em pacientes com e sem ER.^(18,19)

Estudos de custo-eficácia têm mostrado que a clozapina, apesar de seu custo, contribui substancialmente para a redução do risco de recaídas e hospitalizações.⁽²⁰⁾ Em um estudo comparando clozapina e olanzapina, houve

menor necessidade de internação por risco de suicídio no primeiro grupo, redução significativa se considerada a frequência dessa ocorrência em pacientes com esquizofrenia.^(20,22) O uso de clozapina é também indicado em pacientes com sintomas extrapiramidais de difícil controle e naqueles portadores de discinesia tardia.^(20,22) Apesar dessas evidências, em estudo da literatura realizado com 149 pacientes, a média de atraso teórico para iniciar a clozapina foi de 47,7 meses,^(21,22) não correspondendo à realidade do nosso serviço, onde o atraso para a introdução da clozapina foi de apenas um ano. Uma possível explicação para esse fato é a de o referido ambulatório estar associado a uma faculdade de Medicina, constituindo-se em ambiente acadêmico de formação de alunos de graduação e de pós-graduação.

Apesar de terem sido observadas diferenças significativas quanto aos dados clínicos sociodemográficos na comparação dos grupos, os resultados finais ajustados do modelo de regressão logística demonstraram que apenas o uso de haloperidol foi significativamente associado ao grupo de pacientes refratários. Entretanto, ao ser realizada outra análise de regressão logística excluindo-se os dados referentes ao tratamento farmacológico, nenhum outro fator clínico ou sociodemográfico apresentou associação significativa com a refratariedade clínica. Dessa forma, o resultado obtido poderia estar associado à polifarmácia, presente nos pacientes com ER, e não necessariamente ao uso do haloperidol.

Os resultados do presente estudo devem ser analisados à luz de algumas limitações metodológicas. Em razão de ser um estudo de corte transversal, não houve a possibilidade de acompanhamento longitudinal dos pacientes. Além disso,

pelo fato de alguns dados terem sido obtidos por meio de pesquisa de prontuário, e não diretamente com os pacientes, os resultados podem não refletir a exata realidade do seu diagnóstico e/ou do tratamento. Apesar de critérios de inclusão não muito rígidos e compatíveis com outros estudos semelhantes encontrados na literatura,^(6,7,12,13) houve considerável perda de pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia acompanhados no ambulatório que não foram incluídos na pesquisa (32%). Por outro lado, o presente estudo corrobora dados da literatura quanto às características clínicas e sociodemográficas de pacientes com ER e não refratária acompanhados em um centro terciário de tratamento no Brasil, contribuindo, dessa forma, para o desenvolvimento de futuros estudos que possam investigar a presença de possíveis fatores associados à refratariedade clínica nessa população.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo observou que o gênero masculino, a presença de polifarmácia e a idade de início da doença precoce constituíram-se em fatores associados à refratariedade clínica em pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia acompanhados em um centro terciário, confirmando dados de literatura. Grau de escolaridade, estado civil, histórico familiar de esquizofrenia e uso de substâncias psicoativas, no entanto, não foram observados como fatores sugestivos de má resposta ao tratamento, refletindo um possível viés de seleção e ressaltando a necessidade da realização de mais pesquisas visando à identificação de fatores biológicos e sociodemográficos preditivos de refratariedade clínica em pacientes com esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. Miguel EC, Gentil V, Gattaz WF (Eds.). Clínica psiquiátrica. Barueri, SP: Manole; 2011.
2. Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Abreu PSB. Relato do uso de clozapina em 56 pacientes atendidos pelo programa de atenção à esquizofrenia refratária da Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente do Estado do Rio Grande do Sul. Rev Psiquiatr Rio Gd Sul. 2004;26(1):21-8.
3. Marwaha S, Johnson S, Bebbington P, Stafford M, Angermeyer MC, Brugha T, et al. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany. Br J Psychiatry. 2007;191:30-7.
4. Folsom DP, Hawthorne W, Lindamer L, Gilmer T, Bailey A, Golshan S, et al. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. Am J Psychiatry. 2005;162:370-6.
5. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature. 2010;468:187-93.
6. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988;45(9):789-96.
7. Elkis H, Meltzer HY. Esquizofrenia refratária. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(Supl 2):S41-7.

8. American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual for mental disorders. 4th edition, revised. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2004.
9. World Health Organization, International Psychopharmacology Algorithm Project. Disponível em: <<http://www.ipap.org>>. Acesso em: 27 jul, 2013.
10. Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Chiles J, Kashner TM, Toprac M, et al. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP). *Schizophr Bull.* 2004;30(3):627-47.
11. Porcu M. Prevalência dos transtornos mentais em pacientes atendidos no ambulatório da residência médica de psiquiatria da Universidade Estadual de Maringá. *Acta Health Sci.* 2007;29(2):145-9.
12. Meltzer HY, Rabinowitz J, Lee MA, Cola PA, Ranjan R, Findling RL, et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *Am J Psychiatry.* 1997;54(4):475-82.
13. Henna J, Mello MO, Alves TM, Eizenman IB, Elkis H. Predictors of response and outcome in treatment resistant versus non treatment resistant schizophrenics patients. *Schizophr Res.* 1999;36(3):281-2.
14. Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry.* 2012;201(6):481-5.
15. De Araújo FS, Petribú K, Bastosa O. Depression in schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24(2):86-93.

16. Melnik T, Soares BG, Puga M, Atallah NA. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(3):141-66.
17. Geiser F, Conrad R, Imbierowicz K, Meier C, Liedtke R, Klingmüller D, et al. Coagulation activation and fibrinolysis impairment are reduced in patients with anxiety and depression when medicated with serotonergic antidepressants. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(5):518-25.
18. Englisch S, Zink M. Treatment-resistant schizophrenia: evidence-based strategies. *Mens Sana Monogr*. 2012;10(1):20-32.
19. Cochrane Schizophrenia Group. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/o/cocharane/clabout/articles/SCHIZ/frame.html>>. Acesso em: 18 jul, 2013.
20. Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(Supl 1):1-8.
21. Honigfeld G. The clozapine national registry system: forty years of risk management. *J Clin Psychiatry*. 1996;14:29-32.
22. Patel MX. Clinician hesitation prior to clozapine initiation: is it justifiable? *Br J Psychiatry*. 2012;201:425-7.

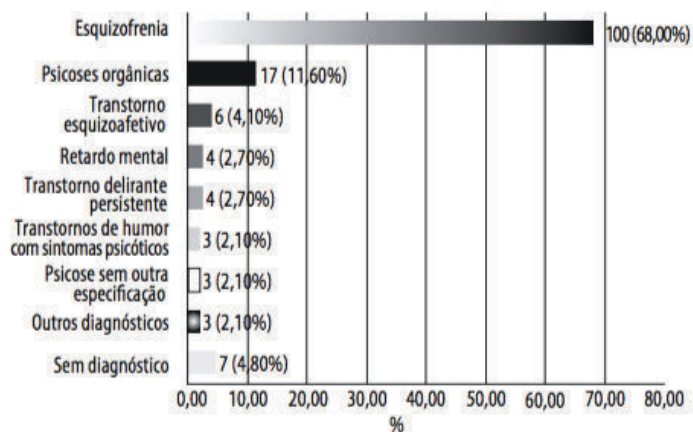
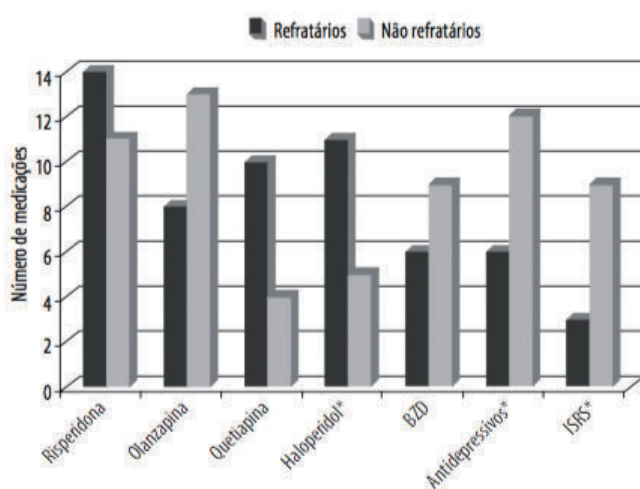


Figura 1. Frequência dos diagnósticos do Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base/Famerp.



BZD: benzodiazepínicos; ISRS: inibidores seletivos da recaptção de serotonina; * $P < 0,05$.

Figura 2. Frequência das principais medicações utilizadas pelos pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia do Ambulatório de Transtornos Psicóticos do Hospital de Base/Famerp.

Tabela 1. Dados clínicos e sociodemográficos de pacientes com esquizofrenia acompanhados em centro terciário

Dado clínico/sociodemográfico	Refratários	Não refratários	P
Número de pacientes	36	32	-
Gênero masculino (%)	30 (83,3%)	22 (68,8%)	0,03*
Idade em anos (média ± DP)	41,8 ± 11,3	41,0 ± 10,8	0,5
Idade de início da doença em anos (média ± DP)	22,1 ± 10,3	25,9 ± 11,6	0,1
Estado civil casado (%)	6 (16,7%)	6 (18,8%)	0,7
História familiar de esquizofrenia (%)	18 (50,0%)	20 (62,5%)	0,4
Tentativas de suicídio ao longo da vida (média ± DP)	1,3 ± 0,4	0,6 ± 0,2	0,2
Internações ao longo da vida (média ± DP)	1,8 ± 0,4	1,0 ± 0,2	< 0,01*
Pacientes em uso de > 3 psicotrópicos (%)	19 (52,8%)	8 (25,0%)	< 0,01*
Pacientes em uso de > 1 antipsicótico (%)	25 (69,4%)	2 (6,3%)	< 0,01*

DP: desvio-padrão; * p < 0,05.

Tabela 2. Fatores de risco associados à presença de refratariedade clínica em pacientes com esquizofrenia acompanhados em centro terciário: resultados finais ajustados de um modelo de regressão logística

Fatores de risco	OR ajustada	IC 95%	P
Número de internações	1	NA	0,99
Uso de diazepam	1	NA	0,99
Uso de fluoxetina	1	NA	0,99
Uso de haloperidol	4,38	1,08-2,27	0,03*

IC: intervalo de confiança; NA: não aplicável; OR: odds ratio; * p < 0,05.

APÊNDICE D – Rev Bras Psiquiatr. 2015;37 (Supl Esp)

Atividade Enzimática de Glutathiona Peroxidase e Catalase em Pacientes com Esquizofrenia

Fábio Aparecido Borghi, Rafael Fernandes Ferreira, Angélica Marta Lopes, Isabela da Silva Facincani, Eduardo Alves de Almeida, Dorotéia Rossi Silva Souza, Gerardo Maria de Araújo Filho.

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), SP, Brasil

Objetivo – Avaliar a atividade das enzimas glutathiona peroxidase (GPx) e catalase (CAT) e sua relação com resposta ao tratamento medicamentoso em pacientes com esquizofrenia. **Casuística e Métodos** – Foram selecionados 40 pacientes diagnosticados com esquizofrenia, com idade entre 24 e 66 anos [36 (90%) do sexo masculino], atendidos no Ambulatório de Psicoses do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (HB/FAMERP), distribuídos em dois grupos de acordo com a resposta ao tratamento medicamentoso: G1=19 pacientes responsivos e G2=21 pacientes refratários. Atividade enzimática de CAT e GPx foi analisada em lisado celular por espectrofotometria, com valores de referência (VR) estabelecidos pela literatura (16.500-26.500U/mL e 30-44mU/mg, respectivamente). A análise estatística compreendeu teste t não pareado ou Mann-Withiney e teste exato de Fisher ou qui-quadrado ($P < 0,05$). **Resultados** – GPx – Houve acréscimo da atividade enzimática em G1 (41 ± 27 mU/mg),

comparado a G2 (32 ± 22 mU/mg), entretanto, sem diferença significativa ($P=0,282$). Entre os pacientes, 30 (75%) apresentaram níveis alterados de GPx, com distribuição semelhante entre os grupos ($P=0,488$). Nesse caso, valores da atividade enzimática superior a VR foram observados em 9 (60%) pacientes em G1 e 5 (36%) em G2 ($P=0,186$), detectou-se, por outro lado, valores inferiores a VR em 6 (40%) e 9 (64%) pacientes, respectivamente ($P=0,683$). CAT – Houve decréscimo da atividade em G1 (21.405 ± 6.084 mU/mg), comparado a G2 (24.244 ± 12.429 U/mL), entretanto, sem diferença significativa ($P=0,363$). Notou-se alteração da capacidade antioxidante de CAT em 18 (45%) pacientes, sem diferença entre os grupos ($P=0,760$), sendo que apresentaram valores superiores a VR 4 (22%) pacientes em G1 e 6 (33%) em G2 ($P=0,855$), enquanto valores inferiores a VR foram observados em 4 (22,5%) pacientes em ambos os grupos ($P=0,874$). **Conclusão** – Atividade enzimática de GPx e CAT não diferencia pacientes com esquizofrenia respondedores e refratários ao tratamento, sugerindo a influência de diversos fatores e outras vias metabólicas relacionadas à doença.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP

Comitê de Ética em
Pesquisa em Seres Humanos
CEP/FAMERP

Parecer n.º 389.401

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa CAAE 20529913.7.0000.5415 sob a responsabilidade de **Fábio Aparecido Borghi** com o título "Avaliação do Estresse Oxidativo e da sua correlação com aspectos clínicos e sócio-demográficos em pacientes com diagnóstico de Esquizofrenia acompanhados em serviço especializado" está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 10 de setembro de 2013.

Prof.ª. Dr.ª. Maria Rita Rodrigues Vieira
Vice-Presidente do CEP/FAMERP

ANEXO B - Escala das síndromes positiva e negativa – PANSS

Escala Positiva

P1 - Delírios.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

P2 - Desorganização conceitual..1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

P3 - Comportamento alucinatório 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

P4 - Excitação... 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

P5 - Grandeza... 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

P6 - Desconfiança... 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

P7 - Hostilidade. 1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

Escore escala positiva _____

Número de sintomas avaliados >3 _____

Escala Negativa

N1 - Afetividade embotada .1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

N2 - Retraimento emocional .1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

N3 - Contato pobre...1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

N4 - Retraimento social passivo/apático1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

N5 - Dificuldade pensamento abstrato1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

N6 - Falta de espontaneidade e fluência1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

N7 - Pensamento estereotipado1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

Escore escala negativa _____

Número de sintomas avaliados >3 _____

Escala de Psicopatologia Geral

G1 - Preocupação somática1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G2 - Ansiedade1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G3 - Culpa1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G4 - Tensão1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G5 - Maneirismo/postura1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G6 - Depressão1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G7 - Retardo motor1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G8 - Falta de cooperação....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G9 - Conteúdo incomum pensamento1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G10 - Desorientação1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G11 - Déficit atenção1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G12 - Juízo e crítica.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G13 - Distúrbio volição .1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G14 - Mau controle impulso1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G15 - Preocupação1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

G16 - Esquiva social ativa1.....2.....3.....4.....5.....6.....7

Escala de Psicopatologia Geral: _____

