



## **ASSOCIAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS E VITAMINAS (ÁCIDO ASCÓRBICO, ALFA-TOCOFEROL E COMPLEXO B) E SEU PAPEL NA MEMÓRIA DE PORTADORES DE ESQUIZOFRENIA**

*ASSOCIATION OF ANTIPSYCHOTICS AND VITAMINS (ASCORBIC ACID, ALPHA-TOCOPHEROL AND B COMPLEX) AND ITS ROLE IN MEMORY OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA*

*ASOCIACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS Y VITAMINAS (ÁCIDO ASCÓRBICO, EL ALFA-TOCOFEROL Y COMPLEJO B) Y SU PAPEL EN LA MEMORIA DE LOS PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA*

**Ana Isabelle de Gois Queiroz<sup>1\*</sup>, Guilherme Antônio Lopes de Oliveira<sup>2</sup> e Rivelilson Mendes de Freitas<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Especialização em Farmacologia Clínica da Faculdade Ateneu; Fortaleza, Ceará.

<sup>2</sup>Curso de Biomedicina da Faculdade Aliança, Teresina, Piauí

<sup>3</sup>Professor do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí

\*autor para correspondência: isabellegois11@yahoo.com.br

**Recebido em 05/10/2011, Aceito em 23/06/2012.**

### RESUMO

Objetivos: Neste estudo, o objetivo foi pesquisar, por meio de uma revisão bibliográfica, o possível efeito da associação de antipsicóticos com ácido ascórbico, alfa-tocoferol e complexo B na memória em pacientes portadores de esquizofrenia. Método: Foram

selecionados artigos em revistas indexadas nas bases de dados PUBMED, MEDLINE, SCIELO E SCIENCE DIRECT bem como livros, teses, dissertações e monografias publicados sob os unitermos "esquizofrenia", "memória", "estresse oxidativo", "antipsicóticos" e "vitaminas" no período de 1995 até 2011, nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos os artigos que não contemplavam a temática do estudo. Resultados: Com base no levantamento pôde-se verificar o envolvimento do estresse oxidativo às alterações cognitivas e aos processos de memória que comprometem a qualidade de vida do portador de esquizofrenia. Dessa forma, também se verificou a relação da gênese da esquizofrenia com o estresse oxidativo e o papel positivo das vitaminas auxiliando o resultado terapêutico dos antipsicóticos durante a patologia. Conclusão: Os estudos encontrados enfatizam o envolvimento do estresse oxidativo na etiologia da esquizofrenia, o papel dos antipsicóticos e antioxidantes no tratamento dessa doença, sendo realizadas comparações de como estes afetam os sintomas positivos e negativos dessa patologia. Com base na revisão realizada verificou-se uma relação positiva entre a associação das vitaminas aos antipsicóticos. Entretanto, observa-se ainda a necessidade de maior pesquisa na área, já que há uma carência de artigos mais direcionados para essa associação e seus efeitos.

Palavras-chave: esquizofrenia, memória, estresse oxidativo, antipsicóticos, vitaminas.

#### ABSTRACT

Objectives: In this study, the aim was to investigate, through a literature review, the possible effect of the combination of antipsychotics with ascorbic acid, alpha-tocopherol and B complex in memory in patients with schizophrenia. Method: We selected articles in journals indexed in the databases LILACS and MEDLINE, as well books, theses, dissertations and monographs published under the keywords "schizophrenia", "memory", "oxidative stress", "antipsychotics" and "vitamins" from 1995 to 2011, in English, Spanish and Portuguese. We excluded articles that did not cover the topic of study. Results: Based on the survey can verify the involvement of oxidative stress on cognitive and memory processes that compromise the quality of life of patients with schizophrenia. Thus, there was also the relationship of the genesis of schizophrenia with oxidative stress and the positive role of vitamins helping the therapeutic outcome of antipsychotic drugs during the pathology. Conclusion: The study found emphasize the involvement of oxidative stress in the etiology of schizophrenia, and the role antipsychotics of antioxidants in the treatment of this disease, we compared how they affect positive and negative symptoms of this disease. Based on a review carried out there was a positive relationship between the association of vitamins to antipsychotics. However, there is still

a need for further research in the area, as there is a lack of articles more suited to this association and its effects.

Keywords: schizophrenia, memory, oxidative stress, antipsychotics agents, vitamins.

## RESUMEN

Objetivos: En este estudio, el objetivo fue investigar, a través de una revisión de la literatura, el posible efecto de la combinación de antipsicóticos y vitaminas C, E y complejo B en la memoria en pacientes con esquizofrenia. Método: Se seleccionaron artículos en revistas indexadas en LILACS las bases de datos MEDLINE, así como los libros, tesis, disertaciones y monografías publicados en las palabras clave "esquizofrenia", "memoria", "estrés oxidativo", "antipsicóticos" y "vitaminas" entre 1995 y 2011, en Inglés, español y portugués. Se excluyeron los artículos que no cubren el tema de estudio. Resultados: En base a la encuesta puede verificar la implicación del estrés oxidativo en los procesos cognitivos y de memoria que comprometen la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia. Por lo tanto, también hubo la relación de la génesis de la esquizofrenia con el estrés oxidativo y el papel positivo de vitaminas ayuda a los resultados terapéuticos de los fármacos antipsicóticos en la patología. Conclusión: El estudio encontró que destacar la implicación del estrés oxidativo en la etiología de la esquizofrenia, los antipsicóticos y el papel de los antioxidantes en el tratamiento de esta enfermedad, se comparó la forma en que afectan a los síntomas positivos y negativos de esta enfermedad. Basado en una revisión realizada se observó una relación positiva entre la asociación de vitaminas a los antipsicóticos. Sin embargo, todavía hay una necesidad de mayor investigación en el área, ya que existe una falta de los artículos más adecuados para esta asociación y sus efectos.

Palabras clave: esquizofrenia, memoria, estrés oxidativo, antipsicóticos, vitaminas.

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um distúrbio mental em que há um desequilíbrio entre pensamento, emoção e comportamento nos pacientes afetados e acomete cerca de 1% da população mundial. Abrange fatores como cognição, emoção, percepção e outros aspectos do comportamento.

As principais propriedades clínicas da doença dividem-se em dois tipos de sintomas, sendo um denominado de positivo e caracterizado principalmente por delírios e alucinações e outro chamado de negativo onde apresenta comprometimento cognitivo e déficit de memória.

Seu início ocorre mais comumente na adolescência ou início da idade

adulta. A esquizofrenia atinge, portanto, uma parcela significativa da população em idade produtiva, sendo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, a terceira doença que mais afeta a qualidade de vida da população entre 15 e 44 anos. Ademais, é responsável por um alto custo social e dos serviços de saúde, já tendo sido a causa mais frequente de internação hospitalar. No Brasil estima-se que haja em torno de 2 milhões de pessoas portadoras de esquizofrenia.

Apesar de muitas hipóteses etiológicas como fatores genéticos, doenças virais durante a gestação, época de nascimento, hipóxia durante o parto, infecções perinatais, condições neurológicas ou neuropsiquiátricas, ainda não foi identificada se há uma causa específica para a esquizofrenia. Em geral observa-se a presença de sintomas tipo esquizofrênicos ou um desenvolvimento anormal<sup>(1)</sup>.

Muitas evidências sugerem um papel importante do estresse oxidativo na fisiopatologia da esquizofrenia, uma vez que o Sistema Nervoso Central (SNC) é particularmente sensível por causa da alta taxa de consumo de oxigênio, pelos elevados níveis de lipídios poli-insaturados capazes de sofrer peroxidação lipídica e da auto-oxidação de alguns neurotransmissores que pode levar a formação de espécies reativas derivadas do oxigênio (EROS)<sup>(2)</sup>.

A classe terapêutica primária utilizada no tratamento da esquizofrenia são os medicamentos antipsicóticos. São divididos em típicos e atípicos, ou de primeira e segunda geração, respectivamente. Os de primeira geração são mais restritos aos sintomas positivos, enquanto os de segunda conseguem expandir seus efeitos em parte também dos sintomas negativos.

Observa-se a necessidade de maiores pesquisas no que tange ao tratamento dos sintomas que interferem na inserção social do indivíduo portador desse distúrbio mental, visando promover melhor integração deste paciente. Dentre estes sintomas estão o déficit cognitivo generalizado e o comprometimento da memória, fator de cognição que se apresenta muito comprometido nos pacientes com esquizofrenia.

Uma das vertentes atuais que direciona para esta terapêutica está na prevenção e tratamento com antioxidantes, sendo esse papel exercido nesse estudo pelas vitaminas, para estabilizar o efeito do estresse oxidativo, já que estudos apontam o envolvimento desse desequilíbrio oxidativo no estabelecimento da esquizofrenia.

Dessa forma, o presente artigo se propôs a uma revisão bibliográfica na tentativa de responder a seguinte pergunta norteadora: Existe alguma associação de antipsicóticos com ácido ascórbico, alfa-tocoferol e complexo B,

bem como qual o seu papel na memória de portadores da esquizofrenia?

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Ao iniciar o trabalho foi pesquisado desde o contexto histórico e fisiopatológico da esquizofrenia e o caminho percorrido até hoje em seu tratamento farmacológico. Primeiramente foram encontrados 35 trabalhos acerca do assunto, dentre os quais foram eleitos 20 para fundamentação do artigo.

Após estudo, seleção e análise das referências bibliográficas foi iniciada a escrita do artigo, onde partiu-se da descrição da fisiopatologia da esquizofrenia, os medicamentos antipsicóticos utilizados no tratamento e sua classificação e a associação destes com ácido ascórbico, alfa-tocoferol e complexo B, buscando destacar o papel destas vitaminas como agentes antioxidantes e seus efeitos sobre a memória de portadores da esquizofrenia.

Como dito anteriormente, a revisão contemplou 20 referências bibliográficas dentre artigos completos, livros, resumos, estudos de caso, pré-clínicos,

clínicos, teses, dissertações e monografias nos idiomas português, espanhol e inglês, compreendidos entre os anos de 1995 e 2011, por meio da busca das bases de dados PUBMED, MEDLINE, SCIELO E SCIENCE DIRECT e a quantidade de trabalhos por base de dados encontra-se na tabela 1. Para a procura dos trabalhos foram utilizadas as palavras-chave (esquizofrenia, memória, estresse oxidativo, antipsicóticos, vitaminas) nos idiomas selecionados para o estudo.

Os critérios de exclusão definidos para a não seleção das publicações foram: artigos publicados em outro idioma que não fosse português, inglês e espanhol; artigos repetidos nas bases de dados, os não disponíveis e sem resumo que retratassem a temática referente à revisão bibliográfica. Para o estudo foram lidos apenas os artigos selecionados para a elaboração do manuscrito.

**Tabela 1:** Quantidade de trabalhos por Base de Dados Consultada

<b>Base de Dados</b>	<b>Quantidade de trabalhos encontrados</b>
MEDLINE	04

---

PUBMED	08
SCIELO	04
SCIENCE DIRECT	04

---

## **FISIOPATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA**

Os principais neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia são a dopamina (DA), glutamato e serotonina (5-HT). A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia baseia-se no excesso de transmissão sináptica da DA envolvida no desenvolvimento da doença. O envolvimento da dopamina na esquizofrenia foi descoberto através da farmacologia dos antipsicóticos, já que os mesmos por agirem como antagonistas do receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>, revertem os sintomas da esquizofrenia. Em comparativo com a presença da dopamina na esquizofrenia, relacionam-se os estimulantes que atuam na via dopaminérgica, como por exemplo, a anfetamina que pode causar psicose em indivíduos normais e exacerbar a psicose em indivíduos com esquizofrenia. A DA é um dos neurotransmissores que modula e regula o estado de ânimo e cognição, particularmente a memória e atenção, além de funções endócrinas. A DA atua em duas famílias de receptores, D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>.

Na primeira família se agrupam os receptores D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub> e na segunda família incluem o D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> e D<sub>4</sub>. Todos os cinco subtipos de receptores tem sido alvo dos antipsicóticos atípicos. Porém, estudos sobre o comportamento de indivíduos esquizofrênicos, como por exemplo, a hiperatividade e pela farmacologia dos antipsicóticos, verificou-se a restrição da doença pela família dos receptores D<sub>2</sub>, principalmente nas projeções mesencefálicas para o estriado e sistema límbico<sup>(4)</sup>.

Além da via dopaminérgica como fator etiológico da esquizofrenia, há também a via serotoninérgica a qual se baseia no fato de que o LSD produz sintomas semelhantes aos da esquizofrenia como desrealização, despersonalização e alucinações visuais. Esses efeitos se dão por intermédio do antagonismo de receptores serotoninérgicos<sup>(5)</sup>.

Outra via envolvida no processo psicótico é a do glutamato, sistema amplamente distribuído pelo sistema nervoso central<sup>(6)</sup>. Esta via também é compreendida do ponto de vista farmacológico, já que antagonistas do receptor NMDA produzem sintomas

psicóticos. Os antagonistas do receptor NMDA como a fenciclidina, cetamina e diclozapina produzem sintomas psicóticos no homem e foram relatadas reduções das concentrações de glutamato e das densidades do receptor de glutamato em cérebros esquizofrênicos *post-mortem*.

Há a hipótese de que a redução da ativação do receptor de NMDA pode contribuir para o déficit cognitivo cada vez mais reconhecido como característica central da esquizofrenia, responsável, em parte, pelos sintomas negativos do distúrbio.

Algumas drogas antagonistas do receptor NMDA, como a fenciclidina (PCP), interagem com o sistema glutamatérgico de modo a promover bloqueio deste receptor e isso induz sintomas esquizofrênicos.

## **ESTRESSE OXIDATIVO E ESQUIZOFRENIA**

O estresse oxidativo acontece quando existe desequilíbrio entre os processos antioxidantes e pro-oxidantes, com aumento da formação de radicais livres, por ineficiência das defesas antioxidantes ou, ainda, pela combinação de ambas<sup>(2)</sup>.

Radical livre é uma estrutura química que possui um elétron desemparelhado, ou seja, ocupando um orbital atômico ou molecular sozinho. Tornando-o muito instável,

extraordinariamente reativo e com uma enorme capacidade para combinar-se inespecificamente com as diversas moléculas integrantes da estrutura celular e derivados de cada uma delas<sup>(6)</sup>.

Os radicais livres formam-se em condições fisiológicas em proporções controladas pelos mecanismos defensivos celulares. Entretanto, em situações patológicas, essa produção pode aumentar substancialmente. O estresse oxidativo pode resultar de uma situação em que há diminuição nos níveis de enzimas antioxidantes, uma elevada velocidade de produção de EROS ou uma combinação de ambas as condições. Distúrbios de equilíbrio entre a formação e a remoção de EROS são importantes na patogênese de muitas doenças, por exemplo, aterosclerose, diabetes, mal de Alzheimer, câncer, desordens neurológicas, envelhecimento, entre outras patologias<sup>(7)</sup>.

Diante dessa perspectiva reconhecemos que todos os tecidos são vulneráveis ao estresse oxidativo, porém o sistema nervoso central (SNC) é particularmente sensível por causa da alta taxa de consumo de oxigênio, dos elevados níveis de lipídios poli-insaturados capazes de sofrer peroxidação lipídica e da auto-oxidação de alguns neurotransmissores que podem levar a formação de EROS<sup>(2)</sup>.

Evidências sugerem que o estresse oxidativo tem papel importante na fisiopatologia da esquizofrenia, fato esse

comprovado pelos inúmeros trabalhos publicados a respeito dessa temática. Alguns desses estudos relatam problemas com a defesa antioxidante e aumento da peroxidação lipídica em pacientes esquizofrênicos na ausência e durante tratamento crônico com neurolépticos típicos<sup>(2)</sup>.

Abordagens usando modelos animais de esquizofrenia como o da administração perinatal de fenciclidina (antagonista glutamatérgico NMDA) em ratos mostram modificações em regiões cerebrais específicas, como: redução da atividade das enzimas antioxidantes Glutathione (GSH) e Superóxido Dismutase (SOD) no córtex frontal dorsolateral e hipocampo, enquanto no tálamo o principal achado foi aumento da peroxidação lipídica, demonstrando dano oxidativo nessa área, o que pode explicar até certo ponto à disfunção nas conexões cortical-cortical e cortical-subcortical que reforçam a "hipótese de desconexão" da esquizofrenia<sup>(3)</sup>.

## **ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA ESQUIZOFRENIA**

A cognição pode ser definida como uma capacidade intelectual que habilita os seres humanos a desempenharem atividades do conhecimento que envolvem atenção, percepção, memória, imaginação, pensamento e linguagem. O prejuízo dessas capacidades foi destacado anteriormente como a

característica central da esquizofrenia e o interesse pelo curso e extensão dos prejuízos vem sendo amplamente estudados<sup>(8)</sup>.

Portadores da esquizofrenia apresentam déficit cognitivo generalizado, demonstrando um desempenho em níveis mais baixos do que controles normais em uma variedade de testes cognitivos<sup>(3)</sup>.

Ao submeter pacientes esquizofrênicos a testes de memória, os mesmos apresentaram resultados mais baixos do que indivíduos do grupo controle em relação às funções de memória verbal e visual. A maioria dos estudos voltados à comparação de processos de memória verbal e visual na esquizofrenia encontrou um grau de comprometimento semelhante entre essas duas modalidades de memória<sup>(3)</sup>.

## **MEMÓRIA**

A memória consiste na capacidade de aquisição, formação, conservação e evocação de informações, durante as quais existem interações entre o cérebro e o corpo ou todo o organismo e o mundo externo.

O processo de formação da memória envolve três passos gerais: o primeiro estágio (aquisição) envolve a percepção inicial de uma nova experiência; o segundo, uma memória de curta duração (transitória) desse episódio é formada e finalmente, a



memória de curta duração ora formada pode ser consolidada em uma forma mais duradoura de memória (memória de longa duração). A memória declarativa (ou explícita) é definida como a capacidade de adquirir, armazenar e recuperar conhecimentos que possam ser conscientemente e intencionalmente recordados, e não é estabelecida imediatamente como a memória de longa duração; este processo leva 3-6 horas e envolve uma seqüência de processos moleculares específicos na região CA1 do hipocampo<sup>(9)</sup>.

Dados na literatura mostram uma seqüência de eventos bioquímicos no hipocampo de ratos, os quais são necessários para a formação da memória. Esta seqüência envolve inicialmente a ativação de três diferentes tipos de receptores glutamatérgicos, seguido de mudanças nos segundos-mensageiros e cascatas bioquímicas que levam a um aumento da atividade das proteínas quinases A, C e G e proteína quinase II-cálcio-calmodulina e um aumento da expressão de fatores de transcrição<sup>(9)</sup>.

A consolidação e a formação da memória de longa duração requer síntese de proteínas. Um fator de transcrição, CREB (CREB - *cAMP response element binding protein*), tem uma participação fundamental no processo<sup>(10)</sup>. O CREB, uma proteína nuclear que atua regulando a transcrição de genes tem sua função regulada pela

fosforilação da serina-133, o que resulta na ativação da transcrição de genes. Sabe-se que, enquanto manipulações na função do CREB não produzem alterações na memória de curta duração, a memória de longa duração não se desenvolve e, portanto, é prejudicada<sup>(10)</sup>.

A fosforilação de proteínas é um mecanismo regulador dos neurônios envolvendo o desenvolvimento, crescimento e plasticidade neuronal, assim como, um processo bioquímico natural também às outras células<sup>(11)</sup>.

Nesse contexto, o processo de formação de memória em esquizofrenia pode ser prejudicada quando as EROS são formadas na região do hipocampo.

## **TRATAMENTO: ANTIPSICÓTICOS E MEMÓRIA**

As drogas antipsicóticas estabeleceram-se como tratamento primário para todos os estágios da doença, reduzindo o tempo de hospitalização, e possibilitando o manejo continuado ambulatorialmente<sup>(1)</sup>.

O primeiro sinal da ação terapêutica dos antipsicóticos na esquizofrenia surgiu da observação de seus efeitos adversos. As drogas frequentemente causavam uma síndrome parkinsoniana, resultante da deficiência de dopamina. Com isso, foi descoberto que os agentes antipsicóticos inibiam receptores da dopamina e que esta transmissão dopaminérgica

excessiva poderia ter importante ação na patogênese da esquizofrenia<sup>(1)</sup>.

Para tanto, concluiu-se que a ação terapêutica dos antipsicóticos deve-se, principalmente, ao antagonismo ao receptor dopaminérgico D<sub>2</sub> na via dopaminérgica mesolímbica<sup>(12)</sup>. Sendo o aumento da dopamina nesta via a causadora dos sintomas positivos da esquizofrenia<sup>(1)</sup>.

Os antipsicóticos são divididos em típicos ou de primeira geração e atuam principalmente como antagonistas dos receptores D<sub>2</sub> e atípicos, também chamados de segunda geração, os quais apresentam maior afinidade aos receptores serotoninérgicos do que aos dopaminérgicos, característica que explica sua alta tolerabilidade em termos de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais<sup>(13)</sup>.

O diferencial entre os antipsicóticos típicos e atípicos reflete principalmente no fato que os atípicos não apresentam os principais efeitos indesejáveis dos antipsicóticos, que são os efeitos extrapiramidais que resultam do bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>. Estes efeitos consistem em distonias agudas e discinesia tardia, além do parkinsonismo induzido por medicamentos<sup>(14)</sup>.

Embora todo o benefício terapêutico dessa classe de medicamentos, 60 anos após o ingresso do primeiro antipsicótico na terapia psiquiátrica ainda se discute a efetividade dos antipsicóticos quanto a

sintomas positivos, negativos e cognitivos em esquizofrenia<sup>(15)</sup>, já que a função cognitiva é tanto uma característica da esquizofrenia como um possível efeito colateral de neurolépticos convencionais<sup>(1)</sup>.

Diante desse questionamento, pesquisas ressurgiram interessadas em compreender aspectos cognitivos de sintomas esquizofrênicos e o papel dos antipsicóticos nesses distúrbios, uma vez que o acúmulo de evidências indica que estes sinais estão no centro da desordem, implicando que o prejuízo cognitivo sempre esteve intrinsecamente ligado à esquizofrenia. Os déficits cognitivos são sintomas clínicos presentes na esquizofrenia e pouco conhecidos frente a sintomas denominados característicos da doença como delírios e alucinações, que também são responsáveis por promover grande incapacidade ao paciente esquizofrênico<sup>(16)</sup>.

## **O PAPEL DAS VITAMINAS NA ESQUIZOFRENIA**

Pesquisas evidenciam a esquizofrenia como resultado de uma fisiopatologia pró-oxidante, resultando entre a produção de radicais livres e o sistema de defesa antioxidante alterado que pode ser compensado e/ou alterado pelo uso de vitaminas exógenas. A tabela 2 descreve os possíveis benefícios

do uso das vitaminas C, E e Complexo B sobre a fisiopatologia da esquizofrenia.

**Tabela 2:** Efeitos das Vitaminas C, E e Complexo B sobre a fisiopatologia da Esquizofrenia.

Vitaminas	Benefícios	Referências
C	Atua impedindo peroxidação intracelular e também potencializando efeito antioxidante da Vitamina E.	MAHADIK et al., 1996.
E	Mostrou-se eficaz em controlar os sintomas de discinesia tardia nos pacientes esquizofrênicos em uso de haloperidol.	SIVRIOGLU et al, 2007.
B	Síntese e Metabolismo de neurotransmissores e também no desenvolvimento e preservação da memória.	BONILLA, 2008.

A esquizofrenia, enquanto distúrbio também bioquímico, apresenta a deficiência de memória como uma função cognitiva prejudicada, haja vista que os neurônios são células também danificadas pelos radicais livres, processo que acaba impedindo o funcionamento neuronal normal no cérebro. Áreas de formação da memória como o sistema límbico e hipocampo apresentam-se danificadas por esse processo de oxidação<sup>(17)</sup>.

Estudos recomendam terapias farmacológicas para prevenir e atuar nessa ação pró-oxidante e no estresse oxidativo, e as vitaminas funcionam como antioxidantes modulando o balanço oxidativo. Sabe-se que as vitaminas C e E funcionam como antioxidantes em sistemas biológicos<sup>(18)</sup> e por outro lado que a esquizofrenia tem como um de

seus fatores etiológicos o estresse oxidativo.

Pesquisas sugerem o uso das vitaminas do Complexo B na síntese e metabolismo de neurotransmissores e também no desenvolvimento e preservação da memória<sup>(19)</sup>. Vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub> e B<sub>12</sub> convergem atuando na memória embora por mecanismos de ação diferentes entre si<sup>(20)</sup>, como no caso particular da cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) que desempenha um papel muito importante no metabolismo dos ácidos graxos necessários para manter a mielina, substância lipídica proveniente de algumas células do hipotálamo e presente na chamada bainha de mielina), que envolve algumas fibras nervosas, fazendo com que tenham uma condução de impulsos nervosos mais rápida<sup>(8)</sup>.

## **ASSOCIAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS E VITAMINAS C, E E COMPLEXO B**

Como já relatado anteriormente, pesquisas evidenciam mecanismos oxidativos à fisiopatologia da esquizofrenia. O estresse oxidativo é a situação na qual o balanço entre a produção de radicais livres e o sistema de defesa antioxidante está comprometido.

Estudos mostram que o dano oxidativo está associado aos sintomas cognitivos da esquizofrenia. Nestes pacientes, áreas de formação da memória como o sistema límbico e hipocampo apresentam-se danificadas por esse processo de oxidação<sup>(17)</sup>.

Pesquisadores propõem terapias farmacológicas para prevenir e atuar modulando o balanço oxidativo. Sabe-se que as vitaminas C e E funcionam como antioxidantes em sistemas biológicos<sup>(18)</sup>, e por outro lado a esquizofrenia tem como um de seus fatores etiológicos o estresse oxidativo.

Como antioxidantes, as vitaminas C, E e o complexo B protegem o tecido cerebral por meio da decomposição dos radicais livres, que são formas tóxicas da molécula de oxigênio natural encontrado na corrente sanguínea. Vitaminas antioxidantes e o processo de memória estão intimamente ligados, porque os danos dos radicais livres podem impedir a fisiologia neuronal, uma vez que as

vitaminas antioxidantes evitam danos às estruturas cerebrais básicas<sup>(17)</sup>.

Dessa forma, investigou-se se há envolvimento das vitaminas C, E e complexo B como antioxidantes atuando no tratamento adjuvante da esquizofrenia e, principalmente, no sintoma clínico referente a deficiência de memória, as quais agem reduzindo as espécies reativas de oxigênio produzidas pelo organismo, bem como pelas espécies produzidas pelas drogas utilizadas no tratamento da esquizofrenia, e propõe-se que essas podem prevenir e/ou reduzir o prejuízo causado as células neuronais.

## **CONCLUSÃO**

A pesquisa bibliográfica do presente artigo buscou material que fundamentasse o papel do estresse oxidativo na gênese da esquizofrenia, tendo encontrado estudos que apontam evidências clínicas e experimentais que demonstram papel relevante do estresse oxidativo na fisiopatologia deste distúrbio mental.

Paralelo a isso, buscou-se investigar o papel das vitaminas, enquanto antioxidantes, no balanço da produção de espécies reativas de oxigênio e o que se comprova em referências citadas, e as quais evidenciam sua importância na redução do prejuízo causado por essa formação. Relacionado a este papel no balanço

oxidativo, relacionou-se a função das vitaminas, enquanto antioxidantes, associadas aos antipsicóticos contribuindo para diminuir a formação de EROS no hipocampo, área cerebral de formação de memória.

Embora o tema em curso seja muito evidente, observou-se a necessidade de que estudos futuros

devam avaliar mais profundamente a associação de antipsicóticos às vitaminas e seu papel na memória em esquizofrenia. Dessa forma, novas pesquisas poderão contribuir para o tratamento desse transtorno mental que compromete demasiado a qualidade de vida do paciente portador.

## REFERÊNCIAS

1. Gama CS, Estresse Oxidativo em Esquizofrenia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, 2004.
2. Aguiar CCT, Alves CD, Rodrigues FAR, Barros FWA, Sousa FCF, Vasconcelos SMM, et al. Esquizofrenia: uma doença inflamatória? J. Bras. Psiquiatr. 2010;59(1):52-57.
3. Adad M, Castro R, Mattos P. Aspectos Neuropsicológicos da Esquizofrenia. Rev. Bras. Psiquiatr. 2002;22 Suppl I.
4. Brandão ML, Graeff FG. Neurobiology of mental disorders. 2006.
5. Iqbal N, Van, PH. The role of serotonin in schizophrenia. Eur. Neuropsychopharmacol. 1995;11-23.
6. Halliwell B, Gutteridge JC. Free radicals in Biology and Medicine. 3. Ed. Oxford: New York; 2000.
7. Pawlak W, Kedziora J, Zolynski K, Kedziora- Komatowska K, Blaszyk J, Witkowski P, et al. Effect of long term bed rest in man on enzymatic antioxidative defence and lipid peroxidation in eritrocytes. J. Gravitat. Physiol. 1998;(1):163-4.
8. Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia deficits: functional consequences and future treatment. Psychiatr. Clin. North. Am. 2003;26:25-40.

9. Izquierdo I, Medina JH. Memory Formation: The Sequence of Biochemical Events in the Hippocampus and Its Connection to Activity in Other Brain Structures Formação da memória: a seqüência de eventos bioquímicos no hipocampo e sua relação com atividades em outras estruturas do cérebro. *Neurobiol. Learn. Mem.* 1997;68( 3):285-316.
10. Carlezon WA, Duman RS, Nestler EJ. The many faces of CREB. *Trends in Neurosciences.* 2005;28(8):436-45.
11. Salter MW, Dong Y, Kalia LV, Iju XJ, Pitcher G. Regulation of NMDA Receptors by Kinases and Phosphatases. In: Van Dongen AM, Editor. *Biology of the NMDA Receptor.* Boca Raton (FL): CRC Press, Chapter 7. *Front. Neurosci.* 2009.
12. Neto A, Bressan R, Filho G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev. de Psiquiatr. Clín.* 2000;34 suppl 2:198-203.
13. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000;22:23-26.
14. Tarsy D, Baldessarini R, Tarazi F. Effects of Newer Antipsychotics on Extrapiramidal Function. *CNS Drugs Journal.* 2002;16(1):23-45.
15. Menezes PR, Johnson S, Thornicroft G, Marshall J, Prosserd, Bebbington, et al. Drug and alcohol among individuals with severe mental illness in south London. *Br. J. Psychiatry.* 1996;181:227-232.
16. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 2005;114:599-611.
17. Kesse G, Amieva E, Castetbon H, Henegar K, Ferry A, Jeandel M, et al. Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2. SU.VI.MAX 2 Research Group. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;93(1):200-10.
18. Rock C, Jacob R, Bowen P. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J. Am. Diet. Assoc.* 1996;96:693-702.

19. Bonilla P, Angélica R, Francis T, González L, Teresa G. Efectos del COMPVIT-B® sobre la memoria y el aprendizaje espacial y la actividad motora en ratas Wistar neonatas. Rev. Tumbaga. 2008;3:81-91.

20. Júnior B, Barbosa M, Barbosa I, Hara C, Rocha F. Alterações cognitivas na esquizofrenia: atualização. Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul. 2010;32(2):57-63.