

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDOS
GRAXOS OMEGA 3 NOS DISTÚRBIOS MOTORES E
COGNITIVOS DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS
TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Patricia Medianeira Ferreira Cardoso

Santa Maria, RS, Brasil

2009

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDOS GRAXOS
OMEGA 3 NOS DISTÚRBIOS MOTORES E COGNITIVOS DE
PACIENTES PSIQUIÁTRICOS TRATADOS COM
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS**

por

Patricia Medianeira Ferreira Cardoso

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Área de Concentração em Neuropsicofarmacologia, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Farmacologia

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marilise Escobar Burger

Santa Maria, RS, Brasil

2009

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDOS GRAXOS OMEGA 3
NOS DISTÚRBIOS MOTORES E COGNITIVOS DE PACIENTES
PSIQUIÁTRICOS TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS**

elaborada por
Patricia Medianeira Ferreira Cardoso

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Farmacologia

COMISSÃO EXAMINADORA

Marilise Escobar Burger, Dr.^a
(Presidente/Orientadora)

Roselei Fachinetto, Dr.^a (UNICRUZ)

Solange Garcia, Dr.^a (UFRGS)

Santa Maria, 29 de junho de 2009.

Dedico este trabalho à minha amada filha, Maria Lúcia,
razão do meu viver

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Santa Maria, por disponibilizar cursos de Pós-Graduação gratuitos e de qualidade e por garantir o acesso universal ao conhecimento.

Aos meus companheiros de batalha Fernando Freitas, Deise Rohden, especialmente, à Patricia Reckziegel e Danúbia Bonfanti. Sem vocês a execução desta pesquisa não seria possível.

À minha orientadora e mentora Prof.^a Dr.^a Marilise E. Burger, pela confiança, oportunidade e pelos ensinamentos transmitidos. Você é uma grande mulher.

Aos pacientes que aceitaram participar do nosso estudo e que bravamente enfrentaram o frio e o jejum matinal, além das temidas coletas de sangue. Levarei comigo uma lição de vida.

Aos enfermeiros, técnicos de enfermagem e demais profissionais do Ambulatório de Psiquiatria do HUSM, Lar das Vovozinhas e CAPS Prado Veppo, pela paciência e pelo auxílio valioso e voluntário.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do HUSM pela realização dos testes bioquímicos e hematológicos.

Ao Prof. Dr. João B. Rocha, por ter cedido seu tempo, reagentes e laboratório.

Aos psiquiatras Dr. Angelo M. Cunha e Dr. Breno Satler, pelas instruções e disponibilidade.

À minha mãe, por ter tomado conta da minha vida, ao meu esposo, por ter tomado conta de mim e principalmente à minha filha, pela felicidade de poder tomar dela. Ao longo desta jornada encontrei forças na compreensão e no amor de vocês.

À Deus, pelas portas fechadas, pelas janelas abertas, pelos amigos conquistados e por tudo que aprendi nesta caminhada.

*“E quem vai me impedir,
se decidido estou”*

Ministério Trazendo a Arca

RESUMO

Dissertação de mestrado
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Universidade Federal de Santa Maria

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDOS GRAXOS OMEGA 3 NOS DISTÚRBIOS MOTORES E DISFUNÇÃO COGNITIVA DE PACIENTES TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

AUTORA: PATRICIA MEDIANEIRA FERRERIA CARDOSO
ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a MARILISE ESCOBAR BURGER
Data e Local da Defesa: Santa Maria, 29 de junho de 2009.

Cerca de 20 a 25 % dos pacientes psiquiátricos tratados com antipsicóticos típicos podem desenvolver uma importante síndrome motora denominada discinesia tardia (DT), de etiologia complexa e ainda sem tratamento efetivo. Perdas cognitivas também estão associadas ao uso desses medicamentos, sendo muitas vezes de difícil identificação e igualmente prejudiciais. Alguns estudos têm demonstrado efeitos benéficos dos ácidos graxos poliinsaturados Omega 3 (AGPI n-3) sobre a DT e sobre a cognição. Considerando as evidências disponíveis, realizamos este trabalho que consistiu de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Avaliamos os efeitos da suplementação com de óleo de peixe rico em AGPI n-3 (3 g/dia) ou placebo (3 cápsulas/dia) sobre distúrbios motores e cognitivos de pacientes sob uso de neurolépticos, por um período de 12 semanas. Foram efetuadas duas avaliações, uma antes da suplementação (basal) e outra ao final da mesma. Para isso utilizamos as seguintes ferramentas de avaliação: Escala de Movimentos Involuntários Anormais (EMIA), para a DT e Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), para a cognição. Amostras de sangue periférico foram colhidas antes da suplementação (basal) e 4, 8 e 12 semanas após, com o propósito de acompanhar seus os efeitos sobre parâmetros bioquímicos- triglicéridos (TG), glicemia de jejum, colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), bem como sobre parâmetros de coagulação sanguínea- tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP). Com o material biológico colhido, também executamos o Ensaio Cometa em leucócitos, para investigar a influência do tratamento sobre o índice de dano no DNA. Após 3 meses de suplementação, observamos que o óleo de peixe produziu uma melhora de 18,5 % na DT, enquanto o desempenho cognitivo não sofreu alteração em relação à avaliação basal. Por sua vez, o perfil lipídico dos pacientes não foi modificado, a glicemia de jejum foi reduzida em todas as avaliações e o TP aumentou na última avaliação. Ainda, o índice de dano no DNA não foi alterado, mostrando que o óleo de peixe não apresentou efeito genotóxico. Com isso, demonstramos o potencial terapêutico do óleo de peixe rico em Omega 3 sobre a DT de pacientes tratados com neurolépticos e seu baixo risco de efeitos colaterais. O aumento do TP sugere um possível efeito anticoagulante, necessitando de acompanhamento durante tratamentos crônicos.

Palavras-chave: antipsicóticos típicos, cognição, discinesia tardia, Omega 3.

ABSTRACT

About 20 to 25 % of psychiatric patients treated with typical antipsychotics may develop an important movement disorder named tardive dyskinesia, with complex etiology and no effective treatment. Cognitive loss is also associated with antipsychotic treatment being harmful and often difficult to identify. Some studies have shown beneficial effects of Omega 3 polyunsaturated fatty acids on tardive dyskinesia and on cognition. Considering the available evidences, we conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial, which evaluated the effect of fish oil supplementation rich in n-3 polyunsaturated fatty acids (3 g/day) or placebo (3 capsules / day), for 12 weeks, on motor and cognitive disturbances of patients on use of neuroleptics. Two evaluations were performed, one before supplementation (baseline) and another at the end of it. For this, were used the following evaluation tools: Abnormal Involuntary Movement Scale for tardive dyskinesia and Mini-Mental State Examination for cognition. Peripheral blood samples were collected before supplementation (baseline) and 4, 8 and 12 weeks after, in order to monitor the supplementation effects on biochemical parameters- triglycerides (TG), fasting glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and on parameters of blood clotting- prothrombin time and partial thromboplastin time. The biological material collected was also used to run the Comet Assay in leukocytes with the aim of investigate the treatment effect on the DNA damage index. After 3 months of supplementation, we observed that fish oil caused an improvement of 18.5 % in tardive dyskinesia, while cognitive performance did not change when compared with the baseline assessment. Furthermore, lipid profile of the patients was not modified, fasting glucose was reduced in all assessments and prothrombin time increased in the last evaluation. In addition, fish oil did not show genotoxic effect (DNA damage index did not change). Therefore, we have demonstrated the therapeutic potential of fish oil rich in Omega 3 on tardive dyskinesia of patients treated with neuroleptics and its low risk of side effects. The increase of prothrombin time suggests a possible anticoagulant effect, requiring its monitoring during chronic treatment.

Keywords: typical antipsychotics, cognition, tardive dyskinesia, Omega 3.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Baseline characteristics of the participants with extrapyramidal symptoms (EPS)	40
TABELA 2 - Effect of fish oil treatment (3g/dia) on the extrapyramidal symptoms (EPS), cognition and DNA damage after 12 weeks	41
TABELA 3 - Effects of fish oil (3g/day) on the lipid profile, fasting glucose, prothrombin and partial thromboplastin time in patients treated with typical neuroleptic	42

LISTA DE ABREVIATURAS

Ácido araquidônico - AA

Ácido α -linolênico - ALA

Ácido Docosahexaenóico – DHA

Ácido Eicosapentaenóico – EPA

Ácidos graxos poliinsaturados - AGPI

Ânion superóxido - $O_2^{\cdot-}$

Ciclooxigenase - COX

Colesterol ligado à Lipoproteína de Alta Densidade– HDL-C

Colesterol ligado à Lipoproteína de Baixa Densidade – LDL-C

Discinesia Tardia – DT

Dopamina - DA

Escala de Movimentos Involuntários Anormais – EMIA

Espécies reativas de oxigênio - EROs

Leucotrienos - LT

Lipooxigenases- LOX

Mini-Exame do Estado Mental - MEEM

Mono amino oxidase – MAO

Neuroprotectina D1 - NPD1

Omega 3 - n-3

Omega 6 - n-6

Peróxido de hidrogênio - H_2O_2

Prostaciclina - PGI₂

Prostaglandinas – PG

Protectina D1 - PD1

Radicais Livres – RL

Radical hidroxila - OH[•]

Sistema Nervoso Central – SNC

Tempo de protrombina – TP

Tempo de tromboplastina parcial – TTP

Triglicerídeos – TG

Tromboxanos - TX

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Escala de Movimentos Involuntários Anormais (EMIA)	65
ANEXO B - Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	67
ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido	69

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
LISTA DE ANEXOS	xii
1- INTRODUÇÃO	13
1.1- Esquizofrenia e tratamento antipsicótico	13
1.2- Hipóteses fisiopatológicas da discinesia tardia	14
1.3- Antipsicóticos e prejuízo cognitivo	16
1.4- Avaliação de sintomas extrapiramidais e perdas cognitivas	17
1.5- EROs e membranas lipídicas	17
1.5.1- EROs no cérebro e neurolépticos.....	18
1.6- Ácidos graxos essenciais Omega 3	18
1.6.1-Omega 3 na discinesia tardia e na disfunção cognitiva	21
2- OBJETIVOS	23
2.1- Objetivo geral	23
2.2- Objetivos específicos	23
3- ARTIGO CIENTÍFICO	24
Fish oil supplementation on motor and cognitive side effects of typical antipsychotics in psychiatric patients	25
4- DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	63

1-INTRODUÇÃO

1.1- Esquizofrenia e tratamento antipsicótico

Psicoses são distúrbios psiquiátricos pouco frequentes que podem ter substrato orgânico ou serem manifestações de doenças mentais multifatoriais, classificadas em esquizofrenia e psicoses relacionadas (MOREIRA et al., 2004). A esquizofrenia, uma das mais importantes doenças psiquiátricas, manifesta-se através de uma função mental anormal e comportamento perturbado, surgindo principalmente na segunda e terceira décadas da vida. Suas características clínicas incluem sintomas positivos (delírios, alucinações e pensamento desorganizado), sintomas negativos (perda de motivação e nivelamento das respostas emocionais), perturbações nas funções cognitivas básicas (atenção, funções executivas e memória), depressão e ansiedade. Costuma ser crônica e altamente incapacitante com incidência de 1% da população em geral (LEWIS e LIEBERMAN, 2000).

No histórico do tratamento da esquizofrenia, a clorpromazina foi a primeira substância a ser empregada, em 1953, representando um avanço no manejo dos pacientes, que passou a ser predominantemente domiciliar, possibilitando o convívio com a família e sua reinserção social. Em seguida, foram sintetizadas outras classes de drogas com propriedades antipsicóticas como as butirofenonas (exemplo: haloperidol), os tioxantenos (exemplo: tiotixeno), as benzamidas (exemplo: sulpirida), entre outras (MENEGATTI et al., 2004). Essas drogas ficaram conhecidas como antipsicóticos de primeira geração, clássicos ou típicos os quais atuam basicamente na supressão dos sintomas positivos da esquizofrenia. O termo *neuroléptico* também foi incluído para designar esse grupo terapêutico, pois além dos efeitos sedativo e antipsicótico, seu emprego causa alterações motoras tais como rigidez, acinesia, tremores, distonia e acatisia, reversíveis após a suspensão da medicação (BASSITT e NETO, 1999).

No final dos anos 50 e início dos anos 60, foi identificada uma síndrome motora persistente relacionada ao uso crônico de antipsicóticos clássicos, denominada discinesia tardia (DT). A DT pode apresentar gravidade variável, é caracterizada por movimentos involuntários anormais, coreoatetóicos, repetitivos e hiperkinéticos, principalmente no terço inferior da face (JESTE e WYATT, 1982 *apud* KANE e LIEBERMAN, 1992) atingindo também músculos esqueléticos das pálpebras, laringe, pescoço, tronco, extremidades e

diafragma. A DT manifesta-se em cerca de 20 a 25% dos pacientes tratados com antipsicóticos clássicos e sua incidência é maior em pacientes idosos (LOHR et al., 2003). Pode ser incapacitante e irreversível e mesmo quando leve, gera constrangimento em uma população que já sofre com a exclusão social.

Na busca de novos agentes com menos efeitos extrapiramidais surgiram os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, como a clozapina, risperidona e olanzapina. Apesar do baixo risco de efeitos colaterais motores e eficácia em tratar sintomas negativos, esses fármacos podem provocar ganho de peso e agranulocitose (clozapina) (MENEGATTI et al., 2004). De fato, estudos apontam que antipsicóticos de nova geração ou atípicos apresentam riscos menores de induzir DT, quando comparados aos convencionais (CORREL et al., 2004; MARGOLESE et al., 2005; LEUCHT et al., 2009). Mesmo assim, a DT ainda representa um importante problema clínico, pois os antipsicóticos clássicos continuam sendo amplamente empregados em países emergentes e de baixa renda, devido aos elevados custos de aquisição dos antipsicóticos atípicos (EMSLEY et al., 1999).

1.2- Hipóteses fisiopatológicas da discinesia tardia

Os antipsicóticos clássicos atuam basicamente sobre os receptores dopaminérgicos D₂, cujo bloqueio está relacionado tanto às propriedades antipsicóticas (sistema mesolímbico), como também aos efeitos adversos motores (sistema nigro-estriatal) e neuroendócrinos (sistema túbero-infundibular) (MENEGATTI et al., 2004). Infelizmente, o bloqueio dopaminérgico da região extrapiramidal (gânglios da base, estriado e substância negra) é responsável pelo desenvolvimento de DT, um dos maiores problemas psiquiátricos relacionado ao tratamento neuroléptico. Para explicar e/ou compreender a fisiopatologia da DT, surgiram muitas hipóteses, incluindo a “hipótese da supersensibilidade dopaminérgica” (KLAWANS e RUBOVITS, 1972). Esta hipótese postulava que a DT era resultado de um bloqueio dopaminérgico crônico com conseqüente aumento da expressão e sensibilidade de receptores dopaminérgicos da região extrapiramidal (BURT et al., 1977; RUBINSTEIN et al., 1990), uma das regiões do Sistema Nervoso Central (SNC) envolvidas na modulação do controle motor, cujo desequilíbrio causa distúrbios caracterizados por movimentos involuntários excessivos. Embora esse mecanismo ocorra, ele não parece ser a principal causa da DT, conforme descrito na revisão de Lohr et al. (2003).

Fibiger e Lloyd (1984) sugeriram que a DT persistente era resultado de danos nos neurônios GABAérgicos dos gânglios da base, levando a um estado de hiperfunção dopaminérgica. Baseados nessa proposição, Cadet e Lohr (1989) consideraram a existência de um efeito neurotóxico que explicaria a irreversibilidade da síndrome. O dano que afetaria a função das membranas neuronais seria secundário à elevada produção de radicais livres (RL). Essa hipótese ficou conhecida como “hipótese da degeneração neuronal” (SACHDEV et al., 1999; ELKASHEF e WYATT, 1999).

Algumas considerações sustentam o envolvimento dos RL na neurodegeneração e desenvolvimento de DT. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos D₂ pré-sinápticos causa um aumento secundário da produção e liberação de dopamina (DA), a qual pode ser metabolizada pela mono amino oxidase (MAO) ou sofrer auto-oxidação, com conseqüente formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Estudos demonstraram que pacientes com DT, sob uso de neurolépticos, apresentam níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo no líquido (PALL et al., 1987; LOHR et al., 1990) e plasma (BROWN et al., 1998). Além disso, a formação de RL explica algumas das características clínicas da DT como a irreversibilidade e o aumento da prevalência com o aumento da idade. Neste sentido, nem todos os pacientes desenvolvem DT, o que pode ser explicado pela diferente capacidade individual em lidar com o aumento na produção de RL (LOHR e JESTE, 1988). O aumento dos danos oxidativos com a idade (HENSLEY e FLOYD, 2002), pode levar meses ou anos para atingir uma extensão compatível com o efeito clínico observável, justificando a manifestação tardia da síndrome (CADET e LOHR, 1989). Esta linha de pensamento originou a “hipótese do estresse oxidativo”.

Poucos estudos têm explorado a relação entre ácidos graxos essenciais, prostaglandinas (PG) e DT. Foi relatado que as PG induziram comportamento cataléptico em ratos, possivelmente por modular os receptores dopaminérgicos pré-sinápticos (ONO et al., 1992). Naidu e Kulkarni (2001), propondo um possível papel das PG na fisiopatologia dos distúrbios do movimento, demonstraram que a indometacina (um inibidor não seletivo da ciclooxigenase (COX)) suprimiu a discinesia orofacial induzida por haloperidol em ratos. Desta forma, mesmo tendo sido pouco abordado, o papel dos eicosanóides na etiologia da DT, necessita de maiores estudos.

A DT é um distúrbio complexo sem tratamento efetivo até o momento e suas causas não podem ser explicadas por uma única hipótese. Possivelmente, a supersensibilidade dopaminérgica exerça alguma influência e a degeneração neuronal (devido à neurotoxicidade

e/ou ação de RL), seja determinante no desenvolvimento da patologia, bem como o papel dos eicosanóides não pode ser desconsiderado.

1.3- Antipsicóticos e prejuízo cognitivo

O prejuízo cognitivo e funcional é muito comum em pacientes com esquizofrenia (WHITE et al., 2006) os quais apresentam distúrbios da função executiva, fluência verbal e atenção (SAYKIN et al., 1991; SUMIYOSHI et al., 2004,2005; KEEFE et al., 2005).

O efeito da medicação antipsicótica, nesse âmbito, tem sido investigado a fim de avaliar se os antipsicóticos apresentam benefícios ou não sobre a cognição de pacientes (SAVINA e BENINGER, 2007; WHITE et al., 2006; HARVEY e KEEFE, 2001). Por outro lado, alguns estudos têm sugerido que efeitos colaterais adicionais podem ocorrer com o bloqueio dos receptores dopaminérgicos, destacadamente nos domínios do afeto, cognição e motivação (BRESSAN et al., 2002; DE HAAN et al., 2000; VORUGANTI e AWAD, 2004). Saeedi et al. (2006) demonstraram que o haloperidol (um potente bloqueador dos receptores D₂ centrais) influenciou negativamente a cognição nos domínios da atenção, tempo de reação e processamento de informações. Os distúrbios cognitivos teriam sua identificação dificultada, pois mudanças afetivas e cognitivas podem ser inerentes à própria doença mental (LEWIS, 2004), além de serem menos aparentes que os distúrbios do movimento.

A importância do prejuízo cognitivo secundário à medicação é reforçada pelos altos índices de tabagismo entre pacientes esquizofrênicos. Estudos sugeriram que fumar seria uma tentativa de reduzir os efeitos colaterais dos antipsicóticos (GOFF et al., 1992; KUMARI e POSTMA, 2005) e que a nicotina aliviaria disfunções cognitivas como perda de memória, de atenção e da velocidade de processamento psicomotor decorrentes do uso de neurolépticos (LEVIN et al., 1996). Alternativas terapêuticas que não apenas possam melhorar a função cognitiva, mas que também tragam benefícios globais aos pacientes merecem ser investigadas.

1.4- Avaliação de sintomas extrapiramidais e de perdas cognitivas

Os instrumentos de avaliação de uma doença (ou condição) devem ter validade e confiabilidade. A primeira indica a relevância do método e a segunda reflete o quanto o instrumento é eficiente e consistente na medição do que está sendo avaliado (BASSITT e NETO, 1999).

Um dos métodos de avaliação dos sintomas extrapiramidais, mais especificamente da DT, é a Escala de Movimentos Involuntários Anormais (EMIA) (GUY, 1976) (anexo A). Esta escala é a mais utilizada, foi desenvolvida pelo National Institute of Mental Health e apresenta as seguintes características: é constituída por 10 itens com gradação de zero (ausente) a quatro (grave); o escore total (no máximo 40) é obtido pela soma dos itens; leva em conta as condições de dentição do paciente ou a presença de próteses dentárias (que poderiam acarretar movimentos bucais involuntários); vem acompanhada dos procedimentos de exame, mas sem descrição para a caracterização da gravidade dos mesmos (BASSITT e NETO, 1999).

No que diz respeito ao comprometimento cognitivo, segundo Brucki et al. (2003), o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (FOLSTEIN et al., 1975) (anexo B) é um importante instrumento de rastreio, podendo ser utilizado na detecção de perdas cognitivas, no seguimento evolutivo de doenças e no monitoramento de resposta ao tratamento ministrado. A pontuação máxima obtida é igual a 30 e a determinação do ponto de corte para identificação de prejuízo cognitivo tem sido variável, principalmente devido à influência da escolaridade no desempenho dos indivíduos (BRUCKI et al., 2003). Caramelli et al. (1999) obtiveram um corte de 18 pontos para analfabetos e para Almeida (1998) o melhor corte foi de 20 pontos, em estudo com idosos sem escolaridade. Ainda, de acordo com Brucki et al (2003), que relataram sugestões para a aplicação uniforme deste exame no Brasil, a aplicabilidade do MEEM revelou-se boa para ambientes hospitalar e ambulatorial.

1.5- EROs e membranas lipídicas

RL são espécies químicas altamente reativas que contêm um elétron desemparelhado na sua órbita de valência (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1985). Idealmente, durante a

cadeia respiratória mitocondrial, todo o oxigênio deveria sofrer redução tetravalente formando água. No entanto, uma pequena porcentagem é reduzida por um elétron, dois, ou três elétrons, resultando em EROs: ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^{\cdot}), respectivamente (ACUNA-CASTROVIEJO, 2001).

O organismo possui duas formas de proteção contra EROs: a não enzimática e a enzimática. A primeira é representada por substâncias antioxidantes endógenas (glutathione e melatonina) e exógenas (vitamina E, vitamina C, carotenóides, flavonóides) (MAHADIK et al., 2001). A segunda é composta pelas enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (HERKEN et al., 2001).

O estresse oxidativo surge de um desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade do organismo em combatê-las. Processos oxidativos podem causar vários danos celulares, e neste contexto a estrutura da membrana neuronal fosfolipídica é claramente suscetível. O contato de EROs com ácidos graxos poliinsaturados de membrana pode iniciar uma reação em cadeia chamada cascata de peroxidação lipídica (LOHR, et al., 2003), ocasionando danos na integridade da membrana e alterações em proteínas aí localizadas, inclusive receptores, levando à interrupção da comunicação celular (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1985).

1.5.1 EROs no cérebro e neurolépticos

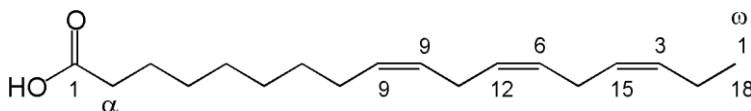
O cérebro é particularmente vulnerável ao ataque de RL por vários motivos: (i) possui alto conteúdo de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) suscetíveis a peroxidação lipídica; (ii) tem elevada perfusão sangüínea; (iii) determinadas regiões cerebrais envolvidas na função motora, como os gânglios da base, são ricas em metais de transição que podem reagir com H_2O_2 , formando OH^{\cdot} ; (iv) o metabolismo da DA está associado a formação de RL como dopamina quinonas e $O_2^{\cdot-}$ (produtos da sua auto-oxidação), e menos usualmente a formação de H_2O_2 (pela ação da MAO) (LOHR, 1991; JENNER, 1994; BEAL, 1995). Como mencionado anteriormente, os antipsicóticos, ao bloquearem os receptores da DA podem causar o aumento secundário da sua síntese e metabolismo. Há ainda evidências indiretas de que o haloperidol aumenta a produção de EROs pela inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial (BURHARDT et al., 1993; PRINCE, et al., 1997; MAURER e MOLLER, 1997).

1.6- Ácidos graxos essenciais Omega 3

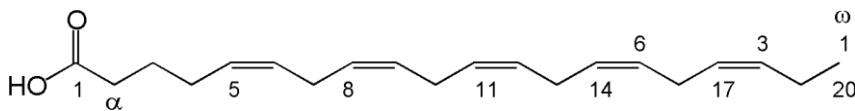
Omega 3 (n-3) são AGPI essenciais representados principalmente pelos ácidos: α -linolênico (ALA) (C18:3 n-3), presente em sementes, óleos vegetais (de canola, soja e linhaça), vegetais folhosos verdes, nozes e grãos (soja); eicosapentaenóico (EPA) (20C:5 n-3) e docosahexaenóico (DHA) (22C:6 n-3) encontrados em peixes e óleos de peixes (salmão, sardinha, bagre, atum, entre outros) (COVINGTON, 2004). Os AGPI n-3 são denominados essenciais porque o organismo humano não consegue sintetizá-los, devendo ser obtidos através da dieta ou suplementação- o processo enzimático de conversão de ALA a EPA apresenta baixo rendimento (estimado em 0,2% a 15%), assim como a conversão de EPA a DHA (KRIS-ETHERTON et al., 2002).

Figura 1 – Estrutura química dos AGPI n-3

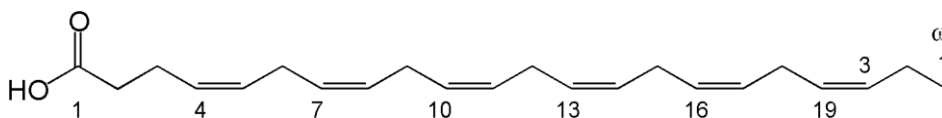
ALA:



EPA:



DHA:



O interesse de pesquisadores sobre os benefícios dos AGPI n-3 teve início quando se observou que os esquimós da Groelândia apresentavam baixa incidência de doenças cardiovasculares a despeito de sua elevada ingestão de gorduras. Essa população consumia peixes de águas profundas e geladas, abundantes em AGPI n-3 de cadeia longa (KROMHOUT et al., 1985). Tais observações levaram ao aumento das pesquisas sobre os efeitos benéficos e/ou preventivos desses ácidos graxos em uma série de condições clínicas como doenças cardiovasculares, artrite reumatóide, asma, entre outras (SIMOPOULUS, 2002; HU, 2002; NAGAKURA et al., 2000; JOHNSON e SCHAEFER, 2006, FREUND-LEVI et al., 2006, CAYGILL et al., 1996, PEET e HORROBIN, 2002).

O mecanismo proposto para os benefícios dos AGPI n-3 parece estar relacionado à incorporação destes ácidos graxos nas membranas celulares (CLANDININ et al., 1994), promovendo mudanças na sua fluidez e função, bem como alterações na expressão gênica e produção de eicosanóides (RIEDIGER et al., 2009). O aumento do conteúdo de ácidos graxos n-3 na dieta causa a substituição parcial dos ácidos graxos da série Omega 6 (n-6), especificamente do ácido araquidônico (AA), das membranas fosfolipídicas (MICKLEBOROUGH et al., 2003), pelos AGPI n-3 EPA e DHA. Conforme descrito por Massaro et al. (2008), tanto os fosfolipídios do AA quanto os do EPA e DHA podem ser liberados da membrana celular pela ação da enzima fosfolipase A2 e metabolizados por duas diferentes vias. A primeira delas envolve reações catalisadas pelas enzimas COX e lipooxigenase (LOX) que levam a formação PG, tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT), mediadores de um amplo espectro de atividades biológicas. Ainda segundo estes autores, o AA é precursor de prostanóides da série-2, incluindo prostaciclina (PGI₂), TXA₂ e PGE₂, a qual apresenta diversos efeitos pró-inflamatórios (indução de febre, eritema, aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação), enquanto o EPA é precursor de prostanóides da série-3 (PGI₃ e TXA₃). Adicionalmente, os ácidos graxos n-3 são piores substratos para as enzimas metabolizadoras, levando à diminuição da produção de eicosanóides os quais são biologicamente menos ativos, PG e LT têm menores propriedades inflamatórias (CALDER, 2001; BORTOLOTTI et al., 2007), e TXA₃ tem mínima atividade vasoconstritora e agregante plaquetária (MASSARO et al., 2008).

A segunda via de metabolização, conforme revisado por Serhan e Chiang (2008), leva a formação de compostos denominados resolvinas (derivadas do EPA e do DHA) e protectinas (derivadas somente do DHA). Esses novos mediadores são potentes agonistas endógenos que estimulam a resolução da inflamação, controlando-a. O EPA, pela ação das enzimas COX-2 acetilada e 5-LOX forma resolvinas da série-E e o DHA, resolvinas da série-

D (SERHAN e CHIANG, 2008). Também pela ação da LOX o DHA endógeno pode ser convertido à protectina D1 (PD1) ou neuroprotectina D1 (NPD1). Foi demonstrado que a NPD1 é formada nas células da retina em resposta ao estresse oxidativo em modelos experimentais de isquemia-reperfusão cerebral, no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer e em cultura de células cerebrais. A este mediador é atribuída potente atividade antiinflamatória e neuroprotetora (BAZAN, 2007).

As propriedades antiinflamatórias dos ácidos graxos n-3 estão bem estabelecidas (MORI e BEILIN, 2004) e uma possível ação antioxidante tem sido proposta principalmente em relação ao DHA que pode interferir com a produção de EROs e/ou combatê-los devido as suas múltiplas duplas ligações (MASSARO et al., 2008).

Contraditoriamente, alguns pesquisadores sugerem que dietas contendo altos níveis de óleo de peixe aumentam a peroxidação lipídica nos órgãos, sangue e urina de animais experimentais e humanos (KIKUGAWA et al., 2003; ALLARD et al., 1997) devido a maior suscetibilidade dos AGPI n-3 ao estresse oxidativo, em relação aos n-6. Como consequência, os produtos reativos da peroxidação dos ácidos graxos n-3 causariam uma elevação do dano no DNA (KIKUGAWA et al., 2003; THORLAKSDOTTIR et al., 2007). Diante das contrárias proposições com relação à propriedade anti ou pró-oxidante dos AGPI n-3, e estando a última relacionada a um possível aumento do dano no DNA, é adequado acompanhar o efeito da suplementação com ácidos graxos n-3 neste parâmetro.

1.6-1. Omega 3 na discinesia tardia e na disfunção cognitiva

O cérebro é um órgão rico em fosfolípidios, os quais compõem aproximadamente 25% do seu peso seco (UAUY e DANGOUR, 2006). Assim, EPA e DHA desempenham papéis fundamentais neste órgão, entre estes: (i) o DHA, AGPI n-3 presente em maior quantidade no cérebro, é importante para o seu desenvolvimento e plasticidade (WU et al., 2008); (ii) é provável que os AGPI n-3 produzam no SNC eicosanóides menos inflamatórios e agregantes plaquetários, preservando (ou aumentando) a função cerebral (UAUY e DANGOUR, 2006); (iii) DHA e EPA podem afetar a produção e a função da dopamina e serotonina (DU BOIS et al., 2006, FENTON et al., 2000). Cabe ainda salientar que os ácidos graxos n-3 e n-6 são fundamentais para a manutenção da função dopaminérgica no núcleo caudado (DAVIDSON et al., 1988); e que anormalidades desses ácidos graxos no cérebro podem interferir com a

função dos receptores dopaminérgicos, produzindo anormalidades de movimento (VADDADI et al., 1996).

A relação entre ingestão de ácidos graxos n-3 e DT foi investigada por Mellor et al. (1995, 1996), os quais demonstraram que pacientes que ingeriam maior quantidade de AGPI n-3 apresentavam sintomas esquizofrênicos ou DT menos severos. Baseando-se nos possíveis benefícios dos ácidos graxos n-3 sobre os distúrbios metabólicos dos fosfolípidios das membranas neuronais, Peet et al. (1996) avaliaram o efeito da suplementação com EPA em pacientes esquizofrênicos, observando uma significativa melhora na DT após 6 semanas de tratamento. Seguindo a mesma linha de pensamento, outras pesquisas foram realizadas. Um ensaio clínico mostrou maior redução dos sintomas da DT em pacientes esquizofrênicos tratados com etil-EPA (3g/dia), em relação ao grupo placebo (EMSLEY et al., 2002). Posteriormente, em outro ensaio clínico, Emsley et al. (2006) avaliaram o efeito da suplementação com 2g/dia de etil-EPA, não encontrando melhora clínica da DT, porém observando maior redução média inicial no grupo tratado com etil-EPA.

Evidências estabelecem uma ligação entre níveis diminuídos de AGPI na membrana dos eritrócitos e prejuízo cognitivo em esquizofrenia (SUMIYOSHI et al., 2008). Ademais, a contribuição da suplementação com ácidos graxos n-3 na melhora cognitiva também tem sido explorada. Fenton et al. (2001) investigaram o efeito da administração de etil-EPA (3g/dia) sobre sintomas da doença mental, síndromes extrapiramidais e cognição, em pacientes esquizofrênicos ou com transtorno esquizoafetivo. Neste estudo, não foi observada melhora nos parâmetros avaliados. No entanto, modelos animais de doença de Alzheimer e de envelhecimento demonstraram que alimentação com óleo de peixe apresentou efeitos antioxidantes e sobre a cognição (HASHIMOTO et al., 2002; HOSSAIN et al., 1999). Gamoh et al. (1999) observaram o envolvimento do DHA na formação da memória. Outro resultado positivo foi encontrado no estudo conduzido por Freundi-Levi et al. (2006), onde pacientes com doença de Alzheimer suplementados com AGPI n-3 obtiveram maior média no teste cognitivo empregado.

A gama de benefícios adicionais dos ácidos graxos n-3, a necessidade da sua ingestão e os achados contraditórios descritos na literatura referentes aos efeitos da sua suplementação na DT e na cognição, estimulam a continuidade de pesquisas nessa área.

2-OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este estudo propõe investigar os efeitos da suplementação com óleo de peixe rico em ômega 3 sobre os distúrbios motores e cognitivos de pacientes tratados com antipsicóticos típicos.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os movimentos discinéticos apresentados pelos pacientes antes (avaliação basal) e após 12 semanas de suplementação com óleo de peixe/placebo, através de escala amplamente empregada;

- Avaliar o desempenho cognitivo global dos pacientes antes (avaliação basal) e após 12 semanas de suplementação com óleo de peixe/placebo, através de ferramenta de avaliação padronizada e de fácil aplicação;

- Monitorar a segurança da suplementação em estudo, com coletas de sangue antes da intervenção (avaliação basal) e a cada 4 semanas, por meio de provas de coagulação no plasma (tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP)), além de testes bioquímicos no soro (glicose de jejum, triglicérides (TG), colesterol total, colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-C));

- Avaliar os efeitos da suplementação em estudo sobre o índice de dano no DNA.

3-ARTIGO CIENTÍFICO

Os itens material e métodos, resultados e discussão estão incluídos nesta dissertação na forma de “artigo científico” o qual se encontra na forma como foi submetido para publicação, em sua integridade. Nas páginas seguintes ao manuscrito, foi acrescentada uma discussão geral dos resultados apresentados, juntamente com perspectivas futuras desta pesquisa.

Fish oil supplementation on motor and cognitive side effects of typical antipsychotics in psychiatric patients

Patricia Medianeira Cardoso^a, Patrícia Reckziegel^a, Tatiana Emanuelli^b, João Batista Teixeira da Rocha^c; Danúbia Bonfati^c; Fernando Freitas^a; Ângelo Cunha^d; Angélica Martelli Teixeira^a
Marilise Escobar Bürger^{a,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil.

^b Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil.

^c Programa de Pós-graduação em Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil;

^d Departamento de Neuropsiquiatria; Hospital Universitário de Santa Maria - HUSM, RS, Brazil;

* Corresponding author. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, CCS, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brasil. Tel./fax:+055-55 3220 7686

E-mail address: mariliseescobar@gmail.com (M.E. Bürger).

Abstract

Typical antipsychotics are related to oxidative stress and brain damages, leading to extrapyramidal symptoms (EPS) and cognitive dysfunction development. We evaluated the effects of fish oil (FO) supplementation in psychiatric patients with movement disorders and on ongoing typical neuroleptic treatment. After baseline EPS evaluation (by AIMS-Abnormal Involuntary Movement Scale), global cognitive function (by MMSE-Mini-Mental State Examination), DNA damage and blood collection, the subjects were supplemented either with FO (3 g of n-3 FAs) or placebo. FO safety were monitored through evaluations of lipidemias and fasting glucose, as well as prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT). Assessments were done at baseline and 4, 8, and 12 weeks thereafter. After 3 months of supplementation, the EPS were reduced and the cognitive function was not changed by FO intake in relation to the baseline. FO caused no difference in lipidemias either; however, fasting glucose was reduced in all evaluations and the PT increased in the last week. DNA damage in leukocytes was not changed by FO. Our results showed the benefits of FO supplementation on EPS in patients neuroleptic-treated and the low risk of side effects reinforces this potential therapeutic, but the PT should be monitored during chronic treatment with FO.

Keywords: Tardive dyskinesia; Extrapyramidal symptoms; Fish oil; Typical antipsychotics; cognitive function;

1-Introduction

Brain is rich in essential fatty acids (EFAs), exerting a fundamental role in the structure and fluidity of neuronal membranes and preserving its function (Crawford et al., 1982). EFAs are also precursors of eicosanoids (prostaglandins and leukotrienes) that modulate nerve conduction and neurotransmitter release and reuptake (Horrobin, 1990), preserving and enhancing brain functions (Uauy and Dangour, 2006). Furthermore, EFA metabolism abnormalities change the phospholipids composition (major component of neural membranes) and can be involved in the pathophysiology of mental disorders (Keshavan et al., 1993; Horrobin, 1991, 1998; Sumiyoshi et al., 2008). The treatment of psychotic diseases is based on atypical and typical antipsychotics. Although typical antipsychotics have some intolerable motor effects, drugs such as haloperidol and/or fluphenazine are still used to treat psychotic disorders and their chronic use is related to extrapyramidal symptoms (EPS) and cognitive dysfunction development (Bressan et al., 2002; Voruganti and Award, 2004; Saeedi et al., 2006). EPS are manifested by minor changes such as tremors, dystonias, acathisia and parkinsonism, or may even reach a severe form known by tardive dyskinesia (TD) observed through repetitive involuntary movements of mouth, face, tongue and sometimes limb and trunk musculature.

Oxidative stress (OS) in the nigrostriatal region has been implicated in the pathophysiology of EPS by typical neuroleptic (Kaneda et al., 1992; Sivrioglu et al., 2007), mainly because it contains large amounts of iron and monoamines, becoming more vulnerable to free radical damage (Lohr et al., 2003). Neuroleptics can also cause neuronal damage in the basal ganglia (Graybiel et al., 1994; Dawson et al., 2000) and affect membrane phospholipid and its turnover (Maziere et al., 1988; Nocon and Melzacka, 1991), promoting an increase of free fatty acids vulnerable to cyclooxygenase (COX) activity. This pathway may result in enhance of prostaglandins, which have been reported to modulate neurons in the central nervous system (Saito et al, 1986). Neuronal damage induced by neuroleptic has also consequences upon cognition and motivation of psychiatric patients (de Haan et al., 2000; Voruganti and Awad, 2004). In fact, several researches have evaluated cognitive changes provoked by typical antipsychotics (Gallhofer et al., 1996; Saeedi et al., 2006). The loss of cognitive function can be monitored by the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975; Brucki et al., 2003), but its relationship is not clear and more studies are necessary. Some researchers have reported these mechanisms to the OS development on

neuronal phospholipidic membrane, which is formed by essential polyunsaturated fatty acids (EPUFAs), but can be quickly restored by EFA supplementation (Dougherty et al., 1987; Simopoulos, 1991).

The beneficial effects of n-3 fatty acids (FAs) seem to be related to their incorporation into membrane phospholipids (Clandinin et al., 1994), restoring its architecture and metabolism. It is important to note that n-3 deficiency causes malfunction on dopaminergic mesocorticolimbic pathway, affecting both the production of neurotransmitters such as dopamine (Fenton et al., 2000) and the dopaminergic receptor function (Davidson et al., 1988), related to the pathophysiology of mental disorders and neuroleptic treatment. In line with this, EPUFAs have recently showed an attenuation of psychosis and OS in treated patients (Emsley et al., 2003, for review) and also in animal experiments (Ozyurt et al., 2007). Both n-3 and n-6 EFAs compete for the common cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes, but arachidonic acid produces more potent inflammatory and pro-aggregatory eicosanoids. Thus, omega-3 FA supplementation becomes important, since diets are commonly abundant in n-6 and have lower levels of n-3 FAs (Simopoulos, 1999). Supplementation of n-3 has also been employed as an alternative treatment on the EPS resulting from typical antipsychotics use. Peet et al (1996) observed improvement of the EPS after 6 weeks of eicosapentaenoic acid (EPA) administration in chronic schizophrenic inpatients on stable neuroleptic medication. Similarly, a double-blind placebo-controlled study showed reduction of dyskinesia scores in supplemented patients with 3 g/day of EPA (Emsley et al., 2002), while 2 g/day did not sustain their reduction (Emsley et. al., 2006). These considerations lead to the conclusion that the motor side effects of typical antipsychotic do not have an effective treatment or prevention yet.

The present study was undertaken to evaluate the effects of fish oil (FO) (rich in n-3) on the side effects induced by neuroleptic treatment such as cognitive dysfunction and extrapyramidal symptoms. Interestingly, lipid peroxidation generated by polyunsaturated acids may cause DNA damage, and some studies have showed a relationship between high FO intake and elevated lipid peroxidation (Ando et al., 1998, 2000). Considering that there is no evidence linking FO supplementation and OS-induced DNA damage, we also decided to evaluate this effect by electrophoresis (Comet Assay). In addition, the intervention with FO was monitored by lipid and glycemic status and blood coagulation assay. We hypothesized that after the fish oil supplementation, patients treated with typical neuroleptics should show differences in motor and cognitive assessments, but also in biochemical profiles of blood.

2-Methods

2.1. Subjects

After an initial review of 87 medical records, patients were pre-assessed and invited to participate in the study between April 2007 and July 2008. They were inpatients from a rest home and outpatients from Santa Maria University Hospital and a local center of psychosocial support. Fourteen subjects were included in the study (7 men and 7 women), all under classical antipsychotic treatment (haloperidol, fluphenazine or chlorpromazine) for at least 4 years, aged between 25-55 years, diagnosed as schizophrenia according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Patients with history of drug abuse or dependence, severe neurological injury or seizure, and any other significant disease or biochemical abnormalities (diabetes mellitus, coagulation disorders and/or dyslipidemias) were excluded from the study. The experimental protocol was approved by the Institutional Ethical Committee of the Universidade Federal de Santa Maria, RS-Brazil (certificate number: 0128.0.243.000-06), and a written informed consent was obtained from all subjects.

2.2. Intervention and assessment

The selected patients were evaluated by a standardized procedure employing the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) described by Guy (1976), and the global cognitive function was examined using the MMSE (Folstein et al., 1975; Brucki et al., 2003). In parallel, fasting blood from forearm vein was collected in Vacutainer tubes containing heparin for comet assay (Collins, 2004). After a baseline assessment, the patients were randomly assigned to receive fish oil rich in n-3 (3 x 1 g capsules once daily) or placebo (3 capsules once daily) during ongoing typical antipsychotic treatment, over 12 weeks. Placebo (microcrystalline cellulose) and fish oil capsules were purchased in a pharmacy shop. Fish oil contained 1 g of oil/capsule, rich in ω -3 PUFAs (35 %) and containing n-3 fatty acids formed by EPA (20 %; 20:5n-3), docosahexaenoic acid (DHA) (6 %; 22:6n-3), Alpha

Linolenic Acid (ALA) (0.4 %; 18:3n-3) beyond of docosapentaenoic acid (DPA) (1.2 %; 22:5n-3) (evaluated by capillary gas chromatography, in Núcleo Integrado de Desenvolvimento em Análises Laboratoriais–NIDAL-UFSM). The dosage of three grams/day was chosen because it has been reported effective and safe (Fenton et al., 2000).

The patients were analyzed in the 4th, 8th and 12th weeks after starting the treatments and submitted to blood collection for monitoring the biochemical possible side effects of the FO intervention (lipidemias, fasting glucose, prothrombin time, and comet assay for DNA damage).

2.3. Biochemical analyses

Determination of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), glucose (in serum), as well as prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) (in plasma) was done before (baseline), during (4th and 8th week) and after (12th week) the intervention with FO / placebo. Lipid status was determined by enzymatic-colorimetric assay by Roche Diagnostics for Cobas Integra®; Glucose was determined by enzymatic assay (Hexokinase method) by Roche Diagnostics for Cobas Integra ®. PT was obtained by the incubation of plasma with the optimal amount of thromboplastin and calcium, and the time to formation a fibrin clot was measured (Thromborel® S Reagent). PTT was obtained by the incubation of plasma with optimal amount of phospholipids and a surface activator. The addition of calcium ions triggers the coagulation process, and the clotting time is measured (Dade® Actin® Activated Cephaloplastin Reagent - Dade Behring Marburg GmbH).

2.4. Comet assay (CA)

Sample preparation: The sample separation method consisted of differential erythrocyte sedimentation with dextran. Two milliliters of dextran (100 -200 kDa, 5 % w/v in phosphate buffered saline) was added to 8 mL of blood sample. The tubes were gently mixed by inversion and left to stand at room temperature for 45 min. Afterwards, the supernatant

cleared of erythrocytes was transferred to another tube, centrifuged (490×g) for 8 min. The obtained pellet was washed with isotonic erythrocyte lysis with ammonium chloride adding 1 mL of cold lysis solution (NH₄Cl, 150 mM; NaHCO₃, 10 mM and disodium EDTA 1 mM, pH 7.4), homogenized by inversion and left at room temperature for 5 min. After centrifugation (490×g) for 2 min, the pellet was washed twice with 1 mL of lysis solution. After the second centrifugation, pellet was suspended in 2 mL Hank's Buffer Solution Saline (HBSS)/heparin (KCl 5.4 mM, Na₂HPO₄ 0.3 mM, KH₂PO₄ 0.4 mM, NaHCO₃ 4.2 mM, CaCl₂ 1.3 mM, MgCl₂ 0.5 mM, MgSO₄ 0.6 mM, NaCl 137 mM and D-glucose 10 mM, Tris-HCl 10 mM, heparin 15 UI/mL, adjusted to pH 7.4) and adjusted to 2×10^6 leukocytes/mL with HBSS/heparin.

Assay: Leukocytes were mixed with low-melting point agarose (LPM) (15 µL of leukocytes solution was added to 90 µL of LMP agarose 0.75 % (w/v)) and placed on a microscope slide pre-coated with normal melting point agarose 1.0 % (w/v). A coverslip was added, and the slides immediately placed on ice (5 min). After agarose was solidified, coverslips were removed and slides were immersed in a lysis solution (2.5 M NaCl, 100mM EDTA and 10 mM Tris, pH 10.0–10.5) containing 1 % Triton X-100 and 10% Dimethyl sulfoxide. The slides were kept frozen in lysis solution (4 °C) and protected from the light for approximately 14 h. They were subsequently incubated in freshly prepared alkaline buffer (300 mM NaOH and 1 mM EDTA, pH > 13.5) for 20 min for DNA unwinding. Electrophoresis (20 min at 300 mA and 25 V) was performed in the same buffer. Every step was carried out under indirect yellow light. After electrophoresis, the slides were neutralized in Tris 400 mM (pH 7.5), rinsed three times in distilled water, and left to dry overnight at room temperature. The dry slides were re-hydrated for 3 min in distilled water, fixed for 10 min in trichloroacetic acid 15 % (w/v), zinc sulfate 5 % (w/v) and glycerol 5 % (v/v), rinsed three times in distilled water, and dried for at least 5 h. The dry slides were re-hydrated for 3 min in distilled water, stained (sodium carbonate 5 % (w/v), ammonium nitrate 0.1 % (w/v), silver nitrate 0.1 % (w/v), tungstosilicic acid 0.25 %, formaldehyde 0.15 % (w/v), freshly prepared in the dark), and constantly shaken for 25 min. The slides submerged in the stop solution (acetic acid 1 %) were rinsed again and immediately tagged for analysis.

Quantification of CA: One hundred randomly selected cells per sample were scored visually according to tail intensity into five classes (from undamaged, 0, to maximum damaged, 4). Thus, the damage score for each sample may range from 0 (completely undamaged – 100 cells x 0) to 4 (severely damaged – 100 cells x 4). The damage index (DI) was based on the length of migration and on the amount of DNA in tail, and calculated as

follows: $DI=n1+2n2+3n3+4n4$. Scores for $n1$, $n2$, $n3$ and $n4$ represent the number of cells with level 1, 2, 3 and 4 of damage, respectively.

The slides were analyzed under blind conditions at least by two different individuals.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS 11.0 version for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Levene's Test was employed to verify the equality of variances, which showed normal distribution. Comparisons between treatments were preliminary performed with Student's test (Independent Sample Test). Changes between different assessments were analyzed. Paired Samples Correlations were used to compare effects within treatments. All calculated probability values were two-tailed. A P value of 0.05 was considered statistically significant difference.

3-Results

Fourteen patients were randomized to double blind supplemental treatment with either FO or placebo. Data of 6 patients (1 on placebo and 1 on FO) were excluded from analysis because they failed to complete at least one post-randomization visit or did not adhere properly to the treatment. Demographic characteristics, chlorpromazine equivalent doses, baseline AIMS and MMSE scores in the two treatment groups were similar. None of the patients was treated with new generation antipsychotics (Table 1).

Effects of FO or placebo treatment for 12 weeks on the extrapyramidal symptoms (by AIMS), cognitive function (by MMSE) and DNA damage (by Comet assay) in % of baseline are showed in Table 2. FO reduced the AIMS scores ($P=0.025$) in relation to the baseline. No changes were observed in the group treated with placebo ($P=0.142$). However, when the treatments were compared, no differences were observed between FO and placebo groups in AIMS scores after 12 weeks of intervention. The treatment with FO did not change the global cognitive function observed by MMSE scores when compared to the baseline. In fact, the

placebo group showed similar global cognitive function to the baseline and also to FO treated group, after 12 weeks of intervention. The FO intervention did not change the damage index on leukocytes of the treated patients. Actually, patients treated with placebo showed DNA scores similar to FO treated ones.

The effects of FO or placebo treatment from the baseline to 4, 8 and 12 weeks on the plasmatic biochemical evaluations are showed in Table 3. There were no significant difference on the total, LDL and HDL cholesterol and TG in the 4th, 8th and 12th weeks after FO or placebo treatment in relation to the baseline. On the other hand, patients treated with FO showed a significant decrease of fasting glucose after 4, 8 and 12 weeks of intervention ($P=0.002$; 0.013 and 0.008, respectively) when compared to the baseline evaluation, while the placebo group showed no differences at any time. In fact, the FO treatment decreased the plasmatic glucose levels in relation to placebo in the 4th ($P=0.013$) and 12th ($P=0.014$) weeks evaluated. There was a significant decrease of plasmatic TP for the FO treatment (in the 8th and 12th week, $P=0.014$ and 0.003, respectively), and a significant increase of this parameter in the placebo group (in the 4th and 12th week, $P=0.018$ and 0.026, respectively) when compared to the baseline values. Comparisons between the treatments showed significant differences in the 4th and 12th week ($P=0.004$ and 0.000, respectively) evaluated. FO and placebo treatments showed no differences in plasmatic TTP related neither to the baseline nor between the treatments.

4-Discussion

After chronic treatment with typical neuroleptics, some patients are likely to develop side effects, such as movement disorders, cognitive loss and hormonal dysfunction (Yassa, 1977; Kane and Smith, 1982). These side effects may cause discomfort to the patient, leading to non-cooperation with treatment and deterioration of the illness. In our findings, the patients treated with FO showed an improvement of AIMS scores (18.5 %), while the cognitive function did not change after 12 weeks. Different authors have studied substances that can reduce side effects induced by typical neuroleptic (Ondo et al., 1999; McGrath and Soares, 2000; Soares et al., 2001; Soares and McGrath 2001a, b; Nelson et al., 2003; El-Sayeh et al., 2006), but no effective treatment has been developed yet.

Different researchers have showed beneficial effects of EPUFAs (Peet et al., 1996; Emsley et al., 2002) and n-3 FAs plus vitamins C and E (Sivrioglu et al., 2007) on extrapyramidal symptoms of haloperidol-treated patients. Of particular importance to the extrapyramidal effects related to this treatment, n-3 FAs are potentially benefic compounds restoring the metabolism of synaptic membrane phospholipids, whose dysfunction may change the dopaminergic and serotonergic neurotransmission (Fenton et al., 2000). The pathophysiology of motor side effects such as tardive dyskinesia has been related to oxidative damages and lipid peroxidation on neuronal membranes (Lohr et al., 1990; Elkashef and Wyatt, 1999). In this sense, lipoperoxidation and subsequent inflammatory processes of the neuronal membranes may be involved in the development of neuroleptic-induced side effects, including motor and cognitive disorders. Animal models showed the involvement of prostaglandins derived from arachidonic acid (AA) on development of orofacial dyskinesia (Naidu and Kulkarni, 2001) and cataleptic behavior (Ono et al., 1992). The n-3 FAs contained in FO are precursors to the lipid mediators as leukotrienes and prostaglandins, competing with AA in its synthesis (Peet, 2003). In addition to modifying the membrane physico-chemical properties (Jump, 2002), n-3 mediators have also lesser inflammatory properties than AA-derived (Calder, 2001; Bortolotti et al., 2007). Since prostaglandins are the lipid mediators derived from AA via COX activity, and have been related to modulation of dopaminergic neurotransmission (Ono et al., 1992), we hypothesized that the eicosanoids derived of n-3 FAs may be involved in the improvement of AIMS scores observed in the patients treated with FO.

In line with this, n-3 EPUFA supplementation has been considered to minimize both motor side effects (Emsley et al., 2002; 2003 2006; Sivrioglu et al., 2007) and memory loss (Fenton et al., 2001) of schizophrenic patients treated with typical antipsychotic. A recent study reported that 6 months of n-3 EFA supplementation caused an improvement in the memory and cognitive function of patients with mild Alzheimer's disease (Freund-Levi et al., 2006). Thus, the treatment time with n-3 EFAs seems to play a fundamental role in the memory and cognitive function. Our results did not show beneficial effects of FO on the cognition and memory. Similarly, Fenton et al. (2001) did not observe differences between placebo and n-3 FA supplementation on the cognition of schizophrenic patients. However, we do believe that anti-inflammatory properties of n-3 EPUFAs, with a prolonged supplementation, may contribute to improve both motor disorders and cognitive dysfunction related to typical neuroleptic treatment.

Although some studies have shown that antipsychotic medication did not increase DNA damage in peripheral cells (Psimadas et al., 2004), no studies have been performed to evaluate protective/inductive effects of n-3 FA supplementation on the DNA damage of patients with mental illness. The Comet assay has been considered a useful tool to investigate DNA damage and DNA repair in leukocytes or other mammalian cells due to oxidative damage (Collins et al., 1995; Visvardis et al., 1997). In our findings, FO did not change this parameter in leukocytes suggesting that, at least in the dose and duration of supplementation tested, FO rich in n-3 FAs does not cause DNA damage. Prolonged treatments are needed for better conclusions in this respect.

In order to monitor the safety of the intervention with FO, the plasmatic levels of glucose, lipids and PT were assayed. A decreased fasting glucose (10 %) observed in FO treated patients was an unexpected result, although there is conflicting evidence for this parameter (Friedberg et al., 1998; Woodman et al., 2002). A study performed in hyperlipidemic patients treated with EPA or DHA, showed an increase in fasting glucose only after the EPA treatment (Mori et al., 2000). Our results are not contradicting these findings, mainly because our study was performed by FO containing both EPA and DHA on normolipidemic patients. Recently, an epidemiological study performed with elderly people showed an inverse correlation between fish consumption and fasting glucose, which was more pronounced than total cholesterol and triglyceride levels (Panagiotakos et al., 2007). Other studies have shown contradictory results (Balk et al., 2006; Friedberg et al., 1998; Nkondjock and Receveur, 2003) and we believe that the continuity of the researches considering normoglycemic subjects is required.

In addition, blood lipid level was monitored and subjects treated with FO did not show difference in total cholesterol, LDL-C or HDL-C levels. Different researchers have reported lower plasma triglyceride levels from 2 to 4 g/day of EPA+DHA in patients with hypertriglyceridemia (Harris et al., 1997; Kris-Etherton et al., 2003). A Human Studies Review concluded that approximately 4 g per day of n-3 FAs is sufficient to reduce serum triglycerides concentrations and to increase LDL and HDL cholesterol levels, without affecting the total cholesterol (Harris et al., 1997). In contradiction, other studies did not report significant triglyceride-lowering effects (Yamamoto et al., 1995; Sanders et al., 2006). Cholesterol-lowering effects of n-3 FAs have also been studied, but the different sizes of LDL particles cause contradictories results (Contacos et al., 1993; Kelley et al., 2007).

Some studies reported a significant prolongation in the bleeding time after supplementation of n-3 FA (Thorngren et al., 1984; Hornstra, 1989). Here, the patients treated

with FO showed an increased of PT (10 %), and this outcome is in accordance with literature data. Some studies have showed that FO diminishes platelet activation (Needleman et al., 1979) in part by reduced formation of thromboxane A2 from arachidonate, via cyclooxygenase, increasing the thromboxane A3 formation (EPA derived) with lesser platelet stimulation than thromboxane A2 (Massaro et al., 2008). In addition, FO lowers coagulation factor levels, including VII and X, which are implicated in the thrombin formation (Oosthuizen et al., 1994; Marckmann et al., 1997), possibly by altering transcriptional activity in the liver. Together, these two effects can reduce thrombus formation (Vanschoonbeek et al., 2003). Furthermore, there are no documented cases of abnormal bleeding by FO supplementation, even at high dosages and/or in combination with anticoagulant medications (Eritsland et al., 1996). These effects demonstrate that the chronic use of FO is safe but should be monitored by tests of blood coagulation.

The reduced number of patients was a limiting factor of this study, but our modest findings differed from other studies by conducting behavioral evaluations along with biochemical and genotoxic assays in chronic psychiatric patients suffering from EPS. FO demonstrated to be safe and deserves further studies, along with the measurement of n-3/n-6 FAs blood levels, as well as pro-inflammatory eicosanoids. In addition, the beneficial effects of the n-3 supplementation over the movement disorders could also greatly contribute with neuroleptic treatment compliance, since EPS produce constraint and social isolation of psychiatric patients.

5-Acknowledgments:

We are grateful to Hospital Universitário de Santa Maria, Centro de Atenção Psicossocial Prado Veppo and Lar das Vovozinhas, Santa Maria, Brazil. This study was supported by Programa de Apoio a Pesquisa “Enxoval”, Pro-Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa.

Table 1 - Baseline characteristics of the participants with extrapyramidal symptoms (EPS)

Characteristic	Placebo (n=6)	Fish oil (n=6)
Mean age	38.40 (\pm 11.8)	40.11 (\pm 8.8)
Gender (M:F)	1:3	3:3
Chlorpromazine equivalent dose (mg)	483.40 (\pm 190.4)	535.63 (\pm 386,3)
AIMS score	8.80 (\pm 3.5)	11.33 (\pm 5.6)
MMSE score	25 (\pm 2.8)	23.33 (\pm 5.6)

Values are means \pm S.D.

Table 2 - Effect of fish oil treatment (3g/dia) on the extrapyramidal symptoms (EPS), cognition and DNA damage after 12 weeks

Treatment	AIMS (% baseline)	MMSE (% baseline)	COMET ASSAY (% baseline)
Placebo	68.20 (\pm 32.1)	83.89 (\pm 1.8)	70.48 (\pm 29.8)
Fish oil	81.54 (\pm 14.2)*	102.30 (\pm 8.4)	99.87 (\pm 34.9)

Values are means \pm S.D.

*Different from baseline ($P < 0.05$)

Table 3 - Effects of fish oil (3g/day) on the lipid profile, fasting glucose, prothrombin and partial thromboplastin time in patients treated with typical neuroleptic

Assessment	Placebo (% baseline)			Fish oil (% baseline)		
	week			week		
	4	8	12	4	8	12
Total cholesterol	95.50 (±12.2)	99.95 (±15.4)	94.87 (±9.4)	108.64 (± 1.3)	104.32 (± 6.5)	111.89 (±13.5)
LDL-C	95.42 (±95.4)	102.49 (±16.2)	89.86 (±8.2)	106.35 (±21.2)	106.80 (±7.6)	115.81 (±17.0) ^a
HDL-C	98.54 (±11.1)	101.12 (±17.2)	91.74 (±19.2)	106.28 (±27.7)	107.44 (±20.2)	96.98 (±20.4)
TG	100.64 (±14.6)	94.75 (±27.2)	137.78 (±75.4)	90.19 (±21.2)	87.64 (±30.2)	119.97 (±34.9)
Glucose	96.79 (±4.5)	96.96 (±6.0)	103.93 (±8.3)	86.06 (±5.7) ^{a,b}	91.38 (± 5.6) ^b	90.21 (±5.7) ^{a,b}
PT	91.45 (±2.0) ^b	98.80 (±6.7)	89.31 (±3.0) ^b	106.18 (±4.5) ^a	104.20 (±1.6) ^b	110.80 (±2.5) ^{a,b}
PTT	95.36 (±4.3)	93.00 (±2.7)	96.60 (±1.7)	100.84 (±8.9)	99.30 (±2.2)	101.47 (±3.7)

Values are means ± S.D.

^a Different from placebo ($P < 0.05$)

^b Different from baseline ($P < 0.05$)

6-References

Ando, K., Nagata, K., Beppu, M., Kikugawa, T., Kawabata, T., Hasegawa, K., Suzuki, M., 1998. Effect of n-3 fatty acid supplementation on lipid peroxidation and protein aggregation in rat erythrocyte membranes. *Lipids* 33, 505-512.

Ando, K., Nagata, K., Yoshida, R., Kikugawa, K., Suzuki, M., 2000. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on lipid peroxidation of rat organs. *Lipids* 35, 401-407.

Balk, E.M., Lichtenstein, A.H., Chung, M., Kupelnick, B., Chew, P., Lau, J., 2006. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 189, 19–30.

Bortolotti, M., Tappy, L., Schneiter, P., 2007. Fish oil supplementation does not alter energy efficiency in healthy males. *Clinical Nutrition* 26, 225-230.

Bressan, R.A., Costa, D.C., Jones, H.M., Ell, P.J., Pilowsky, L.S., 2002. Typical antipsychotic drugs – D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 56, 31-36.

Brucki, S.M.D., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P.H.F., Okamoto, I.H., 2003. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 61, 777-781.

Calder, P.C., 2001. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *World Review of Nutrition and Dietetics* 88, 109-116.

Clandinin, M.T., Jumpson, J., Suh, M., 1994. Relationship between fatty acid accretion, membrane composition, and biologic functions. *The Journal of Pediatrics* 125(suppl.), S25-S32.

Collins, A.R., Ai-Guo, M., Duthie, S.J., 1995. The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand break and oxidised pyrimidines) in human cells. *Mutation Research* 336, 69-77.

Collins, A.R., 2004. Comet Assay for DNA damage and repair: principles, applications and limitations. *Molecular Biotechnology* 26, 249-261.

Contacos, C., Barter, P.J., Sullivan, D.R., 1993. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 13, 1755-1762.

Crawford, M.A., Hassam, A.G., Stevans, P.A., 1982. Essential fatty acids requirements in pregnancy and lactation with special references to brain development. *Progress in Lipid Research* 20, 31-40.

Davidson, B., Kurstjens, P., Patton, J., Cantrill, R.C., 1988. Essential fatty acids modulate apomorphine activity at dopamine receptors in cat caudate slices. *European Journal of Pharmacology* 149, 317-322.

Dawson, L.A., Nguyen, H.Q., Smith, D.L., Schechter, L.E., 2000. Effects of chronic fluoxetine treatment in the presence and absence of (\pm)pindolol: a microdialysis study. *British Journal of Pharmacology* 130, 797-804.

de Haan, L., Lavalaye, J., Linzen, D., Dingemans, P., Booji, J., 2000. Subjective experience and striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with olanzapine or risperidone. *The American Journal of Psychiatry* 157, 1019-1020.

Dougherty, R.M., Galli, C., Ferro-Luzzi, A., 1987. Lipid and phospholipid fatty acid composition of plasma, red blood cells, and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects from Italy, Finland and the USA. *The American Journal of Clinical Nutrition* 45, 443-455.

Elkashef, A.M., Wyatt, R.J., 1999. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophrenia Bulletin* 25, 731-740.

El-Sayeh, H., Lyra da, S.J., Rathbone, J., Soares-Weiser, K., 2006. Non-neuroleptic catecholaminergic drugs for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD000458).

Emsley, R., Myburgh, C., Oosthuizen, P., van Rensburg, S.J., 2002. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 159, 1596-1598.

Emsley, R., Oosthuizen, P., van Rensburg, S.J., 2003. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 17, 1081-1091.

Emsley, R., Niehaus, D.J.H., Koen, L., Oosthuizen, P.P., Turner, H.J., Carey, P., van Rensburg, S.J., Maritz, J.S., Murck, H., 2006. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: A randomized, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 84, 112-120.

Eritsland, J., Arnesen, H., Gronseth, K., Fjeld, N.B., Abdelnoor, M., 1996. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery by pass graft patency. *The American Journal of Cardiology* 77, 31-36.

Fenton, W.S., Hibbeln, J., Knable, M., 2000. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 47, 8-21.

Fenton, W.S., Dickerson, F., Boronow, J., Hibbeln, J.R., Knable, M., 2001. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 158, 2071-2074.

Fischer, S., Kissling, W., Kuss, H.-J., 1992. Schizophrenic patients treated with high dose phenothiazine or thioxanthine become deficient in polyunsaturated fatty acids in their thrombocytes. *Biochemical Pharmacology* 44, 317-323.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians. *Journal of Psychiatric Research* 12, 189-198.

Friedberg, C.E., Janssen, M.J., Heine, R.J., Grobbee, D.E., 1998. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 21, 494-500.

Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jönhagen, M., Cederholm, T., Basun, H., Faxén-Irving, G., Garlind, A., Vedin, I., Vessby, B., Wahlund, L.-O., Palmblad, J., 2006. ω -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study. *Archives of Neurology* 63, 1402-1408.

Gallhofer, B., Bauer, U., Lis, S., Krieger, S., Gruppe, H., 1996. Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *European Neuropsychopharmacology* 6, 14-20.

Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W., Kimura, M., 1994. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265, 1826-1831.

Guy, W., 1976. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health, Education and Welfare, Washington, DC, pp. 534-537.

Harris, W.S., Ginsberg, H., Arunakul, N., Shachter, N.S., Windsor, S.L., Adams, M., Berglund, L., Osmundsen, K., 1997. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *Journal of Cardiovascular Risk* 4, 385-391.

Hornstra, G., 1989. The significance of fish oil and fish oil enriched food for prevention and therapy of ischaemic cardiovascular disease. In: Vergroesen, E.G. (Ed), *The Role of Fats in Human Nutrition*. Academic Press, New York, pp. 152-235.

Horrobin, D.F., 1990. Essential fatty acids, psychiatric disorders and neuropathies. In: Horrobin, D.F. (Ed), *Omega 6 Essential Fatty Acids: Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine*. Alan R. Liss Inc., New York, pp. 305-320.

Horrobin, D.F., 1991. Is the main problem in free radical damage caused by radiation, oxygen, and other toxins the loss of membrane essential fatty acids rather the accumulation of toxic materials? *Medical Hypotheses* 35, 23-36.

Horrobin, D.F., 1998. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 30, 193-208.

Jump, D.B., 2002. The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Biological Chemistry* 277, 8755-8758.

Kane, J.M., Smith, J.M., 1982. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors. *Archives of General Psychiatry* 39, 473-481.

Kaneda, H., Shirakawa, O., Dale, J., Goodman, L., Bachus, S.E., Tamminga, C.A., 1992. Co-administration of progabide inhibits haloperidol-induced oral dyskinesia in rats. *European Journal of Pharmacology* 212, 43-49.

Kelley, D.S., Siegel, D., Vemuri, M., Mackey, B.E., 2007. Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men. *The American Journal of Clinical Nutrition* 86, 324-333.

Keshavan, M.S., Mallinger, A.G., Pettegrew, J.W., Dippold, C., 1993. Erythrocyte membrane phospholipids in psychotic patients. *Psychiatry Research* 49, 89-95.

Kris-Etherton, P.M., Harris, W.S., Appel, L.J., 2003. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23, 20-30.

Lohr, J.B., Kuczenski, R., Bracha, H.S., Moir, M., Jeste, D.V., 1990. Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia. *Biological Psychiatry* 28, 535-539.

Lohr, J.B., Kuczenski, R., Niculescu, A.B., 2003. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs* 17, 47-62.

Marckmann, P., Bladbjerg, E.M., Jespersen, J., 1997. Dietary fish oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17, 3384-3391.

Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M.A., de Caterina, R., 2008. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 79, 109-115.

Maziere, C., Maziere, J.C., Mora, L., Auclair, M., Polonovski, J., 1988. Trifluoperazine increases fatty acid turnover in phospholipids in cultured human fibroblasts. *Lipids* 23, 419-423.

McGrath, J.J., Soares, K.V., 2000. Neuroleptic reduction and/or cessation and neuroleptics as specific treatments for tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD000459).

Mori, T.A., Burke, V., Puddey, I., Watts, G.F., O'Neal, D.N., Best, J.D., Beilin, L.J., 2000. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *The American Journal of Clinical Nutrition* 71, 1085-1094.

Naidu, P., Kulkarni, S.K., 2001. Possible involvement of prostaglandins in haloperidol-induced orofacial dyskinesia in rats. *European Journal of Pharmacology* 430, 295-298.

Needleman, P., Raz, A., Minkes, M.S., Ferrendelli, J.A., Sprecher, H., 1979. Riene prostaglandins, prostacyclin and tromboxane biosynthesis and unique biological properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 76, 944-948.

Nelson, L.A., McGuire, J.M., Hausafus, S.N., 2003. Melatonin for the treatment of tardive dyskinesia. *The Annals of Pharmacotherapy* 37, 1128-1131.

Nocon, H., Melzacka, M., 1991. Effect of some cationic amphiphilic drugs on phospholipid methylation in the central nervous system of rats. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 43, 107-110.

Nkondjock, A., Receveur, O., 2003. Fish–seafood consumption, obesity, and risk of type 2 diabetes: An ecological study. *Diabetes & Metabolism* 29, 635–642.

Ondo, W.G., Hanna, P.A., Jankovic, J., 1999. Etrabenazine treatment for tardive dyskinesia: assessment by randomized videotape protocol. *The American Journal of Psychiatry* 156, 1279-1291.

Oosthuizen, W., Vorster, H.H., Jerling, J.C., Barnard, H.C., Smuts, C.M., Silvis, N., Kruger, A., Venter, C.S., 1994. Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Thrombosis and Haemostasis* 72, 557-562.

Ono, N., Abiru, T., Sugiyama, K., Kamiya, H., 1992. Influence of cyclooxygenase inhibitors on the cataleptic behaviour induced by haloperidol in mice. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 46, 59-63.

Ozyurt, B., Sarsilmaz, M., Akpolat, N., Ozyurt, H., Akyol, O., Herken, H., Kus, I., 2007. The protective effect of omega-3 fatty acids against MK-801-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rat. *Neurochemistry International* 50, 196-202.

Panagiotakos, D.B., Zeimbekis, A., Boutziouka, V., Economou, M., Kourlaba, G., Toutouzas, P., Polychronopoulos, E., 2007. Long-term fish oil intake is associated with better lipid profile, arterial blood pressure, and blood glucose levels in elderly people from Mediterranean islands (MEDIS epidemiological study). *Medical Science Monitor* 13, CR307-312.

Peet, M., Laugharne, J.D.E., Mellor, J., Ramcharnd, C.N., 1996. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 55, 71-75.

Psimadas, D., Messini-Nikolaki, N., Zafiropoulou, M., Fortos, A., Tsilimigaki, S., Piperakis, S.M., 2004. DNA damage and repair efficiency in lymphocytes from schizophrenic patients. *Cancer Letters* 204, 33-40.

Saeedi, H., Remington, G., Christensen, B.K., 2006. Impact of haloperidol, a dopamine D₂ antagonist, on cognition and mood. *Schizophrenia Research* 85, 222-231.

Saito, R., Fujiwaka, M., Kamiyaka, H., Ono, N., 1986. The effect of neurotransmitters on cataleptic behaviour induced by PG D₂ in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 26, 543-546.

Sanders, T.A., Gleason, K., Griffin, B., Miller, G.J., 2006. Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22:6n-3) and docosapentaenoic acid (22:5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. *The British Journal of Nutrition* 95, 525-531.

Simopoulos, A.P., 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease, and in growth and development. *The American Journal of Clinical Nutrition* 54, 438-463.

Simopoulos, A.P., 1999. Essential fatty acids in health and chronic disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 70(suppl.), 560S-9S.

Sivrioglu, E.Y., Kirli, S., Sipahioglu, D., GURSOY, B., Sarandöl, E., 2007. The impact of ω -3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: An open-label pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 31, 1493-1499.

Soares, K.V., McGrath, J.J., 2001a. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD000209).

Soares, K.V., McGrath, J.J., 2001b. Calcium channel blockers for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD000206).

Soares, K.V., McGrath, J.J., Deeks, J.J., 2001. Gamma-amino-butyric acid agonists for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD000203).

Sumiyoshi, T., Matsui, M., Itoh, H., Higuchi, Y., Arai, H., Takamiya, C., Kurachi, M., 2008. Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Research* ,157, 87-93.

Thorngren, M., Shafi, S., Born, G.V., 1984. Delay in primary haemostasis produced by a fish diet without change in local thromboxane A₂. *British Journal of Haematology* 58, 567-578.

Uauy, R., Dangour, A.D., 2006. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutrition Reviews* 64(suppl.), S24-S33.

Visvardis, E-E., Tassiou, A.M., Piperakis, S.M., 1997. Study of DNA damage induction and repair capacity of fresh and cryopreserved lymphocytes exposed to H₂O₂ and *r*-irradiation with the alkaline comet assay. *Mutation Research* 383, 71-80.

Vanschoonbeek, K., de Maat, M.P.M., Heemskerk, J.W.M., 2003. Fish oil consumption and reduction of arterial disease. *The Journal of Nutrition* 133, 657-660.

Voruganti, L., Awad, A.G., 2004. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology* 171, 121-132.

Woodman, R.J., Mori, T.A., Burke, V., Puddey, I.B., Watts, G.F., Beilin, L.J., 2002. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *The American Journal of Clinical Nutrition* 76, 1007-1015.

Yamamoto, H., Yoshimura, H., Noma, M., Suzuki, S., Kai, H., Tajimi, T., Sugihara, M., Kikuchi, Y., 1995. Improvement of coronary vasomotion with eicosapentaenoic acid does not inhibit acetylcholine-induced coronary vasospasm in patients with variant angina. *Japanese Circulation Journal* 59, 608-616.

Yassa, R., Nair, N.P.V., Jeste, D.V., 1997. *Neuroleptic-Induced Movement Disorders*. Cambridge University Press, New York.

4-DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

Os antipsicóticos típicos representaram um marco na farmacoterapia psiquiátrica, entretanto seu uso está associado a uma série de efeitos colaterais como perdas cognitivas (SAEEDI et al., 2006), hiperprolactinemia e sintomas extrapiramidais (MENEGATTI et al., 2004). As síndromes do movimento notadamente incomodam e causam sofrimento aos pacientes, comprometendo seu convívio social e até mesmo o tratamento antipsicótico.

Aqui, demonstramos que os pacientes suplementados durante 12 semanas com óleo de peixe rico em AGPI n-3 apresentaram melhora na DT (redução na pontuação da EMIA). Outros estudos também relataram benefícios da suplementação com AGPI n-3 isoladamente (PEET et al., 1996; EMSLEY et al., 2002), como também em associação com vitaminas C e E (SIVRIOGLU et al., 2007) sobre os efeitos extrapiramidais de pacientes tratados com neurolépticos. Considerando que os danos oxidativos e a lipoperoxidação das membranas neuronais têm sido implicados na fisiopatologia da DT (LOHR et al., 1990; ELKASHEF e WYATT, 1999), os AGPI n-3 podem desempenhar um importante papel na prevenção ou tratamento de doenças associados à danos neuronais. Estes ácidos graxos atuam na restauração e metabolismo da membrana sináptica fosfolipídica, cuja disfunção pode alterar a neurotransmissão dopaminérgica e serotoninérgica (FENTON et al., 2000). Adicionalmente, o EPA é precursor de eicosanóides com menor atividade inflamatória, bem como de resolvinas da série E, mediadores antiinflamatórios (SERHAN e CHIANG, 2008). Por sua vez o DHA dá origem à resolvinas da série D, antiinflamatórias, e à NPD1, potente antiinflamatório e neuroprotetor (BAZAN, 2007). Alguns estudos levantaram a possibilidade do envolvimento das PG na fisiopatologia dos efeitos colaterais motores induzidos por neurolépticos (ONO et al., 1992; NAIDU e KULKARNI, 2001). É possível que paralelamente ao dano oxidativo, exista uma produção alterada de eicosanóides (derivados do AA) relacionados ao desenvolvimento desses distúrbios, explicando assim o mecanismo pelo qual os AGPI n-3, que ao ocupar o lugar do AA na síntese de eicosanóides, minimizam a manifestação da DT.

A ausência de resposta favorável da suplementação com óleo de peixe sobre a cognição, em nosso estudo, também foi observada por outros autores, cujo estudo foi conduzido com suplementação de 3 g/dia de EPA em pacientes psiquiátricos durante 16 semanas (FENTON et al., 2001). Por outro lado, outro estudo feito com suplementação de

ácidos graxos n-3 durante 6 meses demonstrou melhora na memória e função cognitiva de pacientes com Alzheimer (FREUND-LEVI et al., 2006). Semelhantemente, estudos dos efeitos de diferentes dietas sobre a função cognitiva de idosos saudáveis, demonstraram que o maior consumo habitual de peixes correlaciona-se a um melhor desempenho cognitivo (KALMIJIN et al., 1997; NURK et al., 2007). Possivelmente o tempo de suplementação seja um fator determinante para a melhora das funções de memória e cognição. Acreditamos que a suplementação prolongada com AGPI n-3, com subsequente incorporação de EPA e DHA nas membranas neuronais, bem como as propriedades dos mediadores derivados destes, contribuam para a melhora dos distúrbios motores e cognitivos, profundamente afetados pelos antipsicóticos típicos.

Neste trabalho, os AGPI n-3 presentes na suplementação não modificaram o índice de dano no DNA dos leucócitos dos pacientes, determinado através do Ensaio Cometa. Esta técnica tem sido considerada uma ferramenta útil na investigação do dano provocado no DNA por estresse oxidativo (COLLINS et al., 1995; VISVARDIS et al., 1997). Estudos mostraram que os antipsicóticos não aumentam este parâmetro (PSIMADAS et al., 2004) e outros sugeriram que dietas ricas em ácidos graxos n-3 podem elevá-lo (KIKUGAWA et al., 2003). Até o momento, nenhum estudo havia investigado os efeitos da suplementação com AGPI n-3 sobre o índice de dano do DNA em pacientes psiquiátricos usuários de antipsicóticos. Nossos resultados indicam que na dose e tempo de suplementação empregada em nosso estudo, o óleo de peixe rico em ácidos graxos n-3 não induz danos no DNA.

Além do índice de dano no DNA, também monitoramos a segurança da intervenção através da glicemia, colesterolemia e trigliceridemia de jejum, além do TP e do TTP. Como foi demonstrado, a glicemia de jejum sofreu redução em todos os tempos avaliados, enquanto o TP foi aumentado após 12 semanas de suplementação com AGPI n-3.

Na literatura, as evidências sobre os efeitos dos AGPI n-3 no controle glicêmico são conflitantes (FRIEDBERG et al., 1998; WOODMAN et al., 2002). Balk et al. (2006), em revisão sistemática de ensaios clínicos controlados, encontraram que os efeitos do óleo de peixe sobre a glicemia de jejum variavam de 29 mg/dL de redução a 25 mg/dL de aumento. Um estudo feito com pacientes hiperlipidêmicos, tratados com EPA ou com DHA, mostrou uma tendência ao aumento deste parâmetro somente no grupo EPA (MORI et al., 2000), enquanto que outro estudo não observou alteração nos níveis glicêmicos de pacientes psiquiátricos, após tratamento com 2 g/dia de EPA (EMSLEY et al., 2008). Nossos resultados não contradizem esses achados, principalmente porque os pacientes incluídos aqui eram

normolipidêmicos, além de serem suplementados com óleo de peixe contendo ambos ácidos graxos EPA e DHA, e não um ou outro isoladamente. Além disso, um estudo epidemiológico realizado com idosos saudáveis mostrou uma correlação inversa entre consumo de peixe e glicemia de jejum (PANAGIOTAKOS et al., 2007). Até o presente não há um consenso sobre os efeitos dos ácidos graxos n-3 sobre parâmetros glicêmicos, orientando para a continuidade dos estudos tanto em pacientes saudáveis como portadores de doenças mentais sob tratamento com psicofármacos.

Pesquisas relataram um significativo aumento do tempo de sangramento após a suplementação com AGPI n-3 (THORNGREN et al., 1984; HORNSTRA, 1989; EMSLEY et al., 2008). Porém, a revisão realizada por Harris (2007) indicou que a ingestão moderada destes ácidos graxos oferece poucos riscos de sangramento excessivo. Em nosso estudo, a suplementação com óleo de peixe aumentou o TP, que permaneceu dentro dos valores normais. Alguns dados disponíveis na literatura estão de acordo com este resultado. Estudos em humanos relataram que o óleo de peixe provocou uma moderada redução nos níveis dos fatores de coagulação VII e X, implicados na formação de trombina (OOSTHUIZEN et al., 1994; MARCKMANN et al., 1997). Esse efeito pode decorrer, possivelmente, de uma alteração na atividade transcricional hepática desses fatores (VANSCHOONBEEK et al., 2003). Adicionalmente foi apontado que o óleo de peixe diminuiu a ativação plaquetária (NEEDLEMAN et al., 1979), o que seria explicado pela diminuição de TXA2 (derivado do AA), em detrimento do aumento de TXA3 (derivado do EPA). Parece-nos razoável supor que o óleo de peixe atue simultaneamente sobre alguns fatores de coagulação e sobre a ativação plaquetária, diminuindo-os. A suplementação que utilizamos demonstrou-se segura neste aspecto, mas não podemos descartar a realização de testes de coagulação durante o uso crônico da mesma.

Em nossa pesquisa, os níveis de TG, colesterol total, LDL-C e HDL-C não sofreram alteração. Estudos apontaram uma diminuição nos TG de indivíduos hipertrigliceridêmicos tratados com EPA e DHA (SCHELLENBACH et al., 2006; KRIS-ETHERTON et al., 2002). Há também relatos da diminuição dos TG em sujeitos saudáveis (GRIMSGAARD et al., 1997), porém outros pesquisadores não observaram tal efeito (SANDERS et al., 2006; EMSLEY et al., 2008). De acordo com Balk et al. (2006), doses relativamente altas de AGPI n-3 diminuem os TG, sendo este resultado dose-dependente e influenciado pelos níveis basais (mais elevados) dos sujeitos em estudo. Segundo estes autores, uma modesta diminuição dos TG é freqüentemente acompanhada pela elevação do LDL-C e algumas evidências indicam que os AGPI n-3 aumentam a taxa de conversão de lipoproteínas de muito baixa densidade a

lipoproteínas de baixa densidade (DESPRES et al., 2004). Essas considerações podem esclarecer a ausência de efeito da suplementação com óleo de peixe sobre o perfil lipídico dos pacientes incluídos no nosso estudo.

Nossos resultados mostraram que a suplementação com óleo de peixe rico em ômega 3 pode minimizar a manifestação da DT decorrente do uso crônico de antipsicóticos típicos, de forma segura. Fica implícita sua contribuição para a uma maior adesão ao tratamento farmacológico e a melhora do bem estar global dos pacientes psiquiátricos. Futuras pesquisas devem ser realizadas, considerando a determinação de eicosanóides pró e antiinflamatórios, os níveis plasmáticos dos ácidos graxos n-3 e n-6, bem como a influência da referida suplementação sobre outros parâmetros da coagulação sanguínea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACUNA-CASTROVIEJO, D. et al. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. **Journal of pineal research**, v. 30, p. 65-74, 2001.
- ALLARD, J. P. et al. Lipid peroxidation during n-3 fatty acids and vitamin E supplementation in humans. **Lipids**, v. 32, n. 5, p. 535-541, 1997.
- ALMEIDA, O. Mini-Exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 56, p. 605-612, 1998.
- BALK, E. M. et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. **Atherosclerosis**, v. 189, p. 19–30, 2006.
- BASSITT, D. P.; NETO, M. R. L. Histórico e conceito. In:____. **Discinesia tardia**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 1999. cap. 1, p. 23-30.
- BAZAN, N. G. Omega-3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 10, p. 136-141, 2007.
- BEAL, M. F. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative disease. **Annals of neurology**, v. 38, p. 357-366, 1995.
- BORTOLLI, M.; TAPPY, L.; SCHNEITER, P. Fish oil supplementation does not alter energy efficiency in healthy males. **Clinical nutrition**, v. 26, p. 225-230, 2007.
- BRESSAN, R. A. et al. Typical antipsychotic drugs – D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 56, p. 31-36, 2002.
- BROWN, K. et al. Vitamin E, lipids, and lipid peroxidation products in tardive dyskinesia. **Biological psychiatry**, v. 43, p. 863-867, 1998.
- BRUCKI, S. M. D. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 61, n. 3-B, p. 777-781, 2003.

BURKHARDT, C. et al. Neuroleptic medications inhibit complex I of the electron transport chain. **Annals of neurology**, v. 33, p. 512-517, 1993.

BURT, D. R.; SNYDER, S. H. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. **Science**, v. 196, p. 326-328, 1977.

CADET, J. L.; LOHR, J. B. Possible involvement of free radicals in neuroleptic-induced movement disorders: evidence from treatment of tardive dyskinesia with vitamin E. **Annals of the New York Academy Sciences**, v. 570, p. 176-185, 1989.

CALDER, P. C. N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. **World review of nutrition and dietetics**, v. 88, p. 109-116, 2001.

CARAMELLI, P.; HERRERA, J. R. E.; NITRINI, R. O mini-exame do estado mental do diagnóstico de demência em idosos analfabetos. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 57 (supl.), p. 11-17, 1999.

CAYGILL, C. P. J.; CHARLETT, A.; HILL, M. J. Fat, fish oil and cancer. **British journal of cancer**, v. 74, p. 159-164, 1996.

CLANDININ, M. T.; JUMPSSEN, J.; SUH, M. Relationship between fatty acid accretion, membrane composition, and biological functions. **The Journal of pediatrics**, v. 125 (suppl.), p. S25-S32, 1994.

COLLINS, A.R.; AI-GUO M.; DUTHIE, S. J. The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand break and oxidised pyrimidines) in human cells. **Mutation research.**, v. 336, p. 69-77, 1995.

CORREL, C. U.; LEUCHT, S.; KANE, J. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. **The American journal of psychiatry**, v. 161, p. 414-425, 2004.

COVINGTON, M. B. Omega 3 fatty acids. **American family physician**, v.70, n. 1, p. 133-140, 2004.

DAVIDSON, B. et al. Essential fatty acids modulate apomorphine activity at receptors in cat caudate slices. **European journal of pharmacology**, v. 149, p. 317-322, 1988.

DE HAAN, L. et al. Subjective experience and striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with recent-onset schizophrenia treated with olanzapine or risperidone. **The American journal of psychiatry**, v. 157, p. 1019-1020, 2000.

DU BOIS, T. M. et al. Fatty acids differentially affect serotonin receptor and transporter binding in the rat brain. **Neuroscience**, v. 139, p. 1397-1413, 2006.

DESPRES, J. P.; LEMIEUX, I.; ROBINS, S. J. Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. **Drugs**, v. 64, p. 2177-2198, 2004.

ELKASHEF, A. M.; WYATT, R. J. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. **Schizophrenia bulletin**, v. 25, p. 731-740, 1999.

EMSLEY, R. A. et al. Treatment of schizophrenia in low-income countries. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 2, p. 321-325, 1999.

EMSLEY, R. et al. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentanoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 159, p. 1596-1598, 2002.

EMSLEY, R. et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. **Schizophrenia Research**, v. 84, p. 112-120, 2006.

EMSLEY, R. et al. Safety of the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA) in psychiatric patients: results from a randomized, placebo-controlled trial. **Psychiatry research**, v. 161, p. 284-291, 2008.

FENTON, W. S.; HIBBELN, J.; KNABLE, M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 47, p. 8-21, 2000.

FENTON, W. S. et al. A placebo-controlled trial of omega 3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. **The American journal of psychiatry**, v. 158, p. 2071-2074, 2001.

FIBIGER, H. C.; LLOYD, K. G. Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis. **Trends in neurosciences**, v. 7, p. 462-464, 1984.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; McHUGH, P. R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians. **Journal of psychiatric research**, v. 12, p. 189-198, 1975.

FREUND-LEVI, Y. et al. ω -3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study. **Archives of neurologi**, v. 63, p. 1402-1408, 2006.

FRIEDBERG, C. E. et al. Fish oil and glycemic control in diabetes. a meta-analysis. **Diabetes care**, v. 21, p. 494-500, 1998.

GAMOH, S. et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. **Neuroscience**, v. 93, p. 237-241, 1999.

GOFF, D. C.; HENDERSON, D. C.; AMICO, E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. **The American journal of psychiatry**, v. 149, p. 1189-1194, 1992.

GRIMSGAARD, S. et al. Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids. **The American journal of clinical nutrition**, v. 66, p. 649-659, 1997.

GUY, W. **ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology**. Washington DC: Department of Health, Education and Welfare, 1976.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. New York: Oxford University Press, 1985.

HARRIS, W. S. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding – cause for concern? **The American journal of cardiology**, v. 99, p. 44C-46C, 2007.

HARVEY, P. D.; KEEFE, R. S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. **The American journal of psychiatry**, v. 158, n. 2, p. 176-184, 2001.

HASHIMOTO, M. et al. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. **Journal of neurochemistry**, v. 81, p. 1084–1091, 2002.

HENSLEY, K.; FLOYD, R. A. Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 397, p. 377-383, 2002.

HERKEN, H. et al. Evidence that the activities of erythrocytes free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. **Molecular psychiatry**, v. 6, p. 66-73, 2001.

HORNSTRA, G. The significance of fish oil and fish oil enriched food for prevention and therapy of ischaemic cardiovascular disease. In: VERGROESEN, E. G. **The role of fats in human nutrition**. New York: Academic Press, 1989. p. 152-235.

HOSSAIN, M. S. et al. Antioxidative effects of docosahexaenoic acid in the cerebrum versus cerebellum and brainstem of aged hypercholesterolemic rats. **Journal of neurochemistry**, v. 72, p. 1133–1138, 1999.

HU, F. B. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of cardiovascular disease. **Drugs of today**, v. 37, p. 49-56, 2001.

JENNER, P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. **Lancet**, v. 344, p. 796-798, 1994.

JOHNSON, E. J.; SCHAEFER, E. J. Potential role of dietary n-3 fatty acids in the prevention of dementia and macular degeneration. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, p. 1494-1498, 2006.

KALMIJIN, S. et al. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. **American journal of epidemiology**, v. 145, n.1, p. 33-41, 1997.

KANE, J. M.; LIEBERMAN, J. Tardive dyskinesia. In: KANE, J. M.; LIEBERMAN, J. A. **Adverse effects of psychotropic drugs**. New York: The Guilford Press, 1992. p. 335-245.

KEEFE, R. S.; EESLEY, C. E.; POE, M. P. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 57, p. 688-691, 2005.

KIKUGAWA, K. et al. Effect of supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids on oxidative stress-induced DNA damage of rats hepatocytes. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 26, n. 9, p. 1239-1244, 2003.

KLAWANS, H. L.; RUBOVITS, R. An experimental model of tardive dyskinesia. **Journal of neural transmission**, v. 33, p. 235-246, 1972.

KRIS-ETHERTON, P. M; HARRIS, W. S; APPEL, L. J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 106, p. 2747-2757, 2002.

KROMHOUT, D.; BOSSCHIETER, E. B.; DE LEZENNE COULANDER, C. The inverse relation between fish consumption and 20-years mortality from coronary heart disease. **The New England journal of medicine**, 1985, v. 312, p. 1205-1209, 1985.

KUMARI, V.; POSTMA, P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 29, p. 1021-1034, 2005.

LEUCHT, S. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. **Lancet**, v. 373, p. 31-41, 2009.

LEVIN, E. D. et al. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. **Neuropsychopharmacology**, v. 15, p. 429-436, 1996.

LEWIS, A. D.; LIEBERMAN, J. A. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. **Neuron**, v. 28, p. 325-334, 2000.

LEWIS, R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? **Journal of psychiatry & neuroscience**, v. 29, p. 102-113, 2004.

LOHR, J. B.; JEST, D. V. Neuroleptic-induced movement disorders: tardive dyskinesia and other tardive syndromes. In: CAVENAR JUNIOR, J.O. **Psychiatry**. Philadelphia: Lippincott, 1988, p. 1-17.

LOHR, J. B. et al. Increased indices of free radical activity in the cerebrospinal fluid of patients with tardive dyskinesia. **Biological psychiatry**, v. 28, p. 535-539, 1990.

LOHR, J. B. Oxygen radicals and neuropsychiatric illness: some speculations. **Archives of general psychiatry**, v. 48, p. 1097-1106, 1991.

LOHR, J. B.; KUCZENSKI, R.; NICULESCU, A. B. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. **CNS drugs**, v. 17, n. 1, p. 47-62, 2003.

MAHADIK, S. P.; EVANS, D.; LAL, H. Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 25, p. 463-493, 2001.

MARCKMANN, P.; BLADBJERG, E. M.; JESPERSEN, J. Dietary fish oil (4 g daily) and cardiovascular risk markers in healthy men. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 17, p. 3384-3391, 1997.

MARGOLESE, H. C. et al. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics: part 2. Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. **Canadian journal of psychiatry**, v. 50, p. 703-714, 2005.

MASSARO, M. Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease. **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, v. 79, p.109-115, 2008.

MAURER, I.; MOLLER, H. J. Inhibition of complex I by neuroleptics in normal human brain cortex parallels the extrapyramidal toxicity of neuroleptics. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 174, p. 255-259, 1997.

MELLOR, J. E.; LAUGHARN, J. D. E; PEET, M. Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. **Schizophrenia research**, v. 18, p. 85-86, 1995.

MELLOR, J. E.; LAUGHARN, J. D. E; PEET, M. Omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenic patients. **Human psychopharmacology**, v. 11, n. 1, p. 39-46, 1996.

MENEGATTI, R. et al. Esquizofrenia: quarenta anos da hipótese dopaminérgica sob a ótica da química medicinal. **Química nova**, v. 27, n. 3, p. 447-455, 2004.

MICKLEBOROUGH, T. D. et al. Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 168, p. 1181-1189, 2003.

MOREIRA, L. B.; COSTA, A. F; FUCHS, F. D. Antipsicóticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 46, p. 577-586.

MORI, T. A. et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, p. 1085-1094, 2000.

MORI, T. A.; BEILIN, L. J. Omega-3 fatty acids and inflammation. **Current atherosclerosis reports**, v. 6, p. 461-467, 2004.

NAGAKURA, T. et al. Dietary supplementation with fish oil rich in n-3 polyunsaturated fatty acids in children with bronchial asthma. **The European respiratory journal**, v. 16, p. 861-865, 2000.

NAIDU, P. S.; KULKARNI, S. K. Possible involvement of prostaglandins in haloperidol-induced orofacial dyskinesia in rats. **European journal of pharmacology**, v. 430, p. 295-298, 2001.

NEEDLEMAN, P. et al. Riene prostaglandins, prostacyclin and thromboxane biosynthesis and unique biological properties. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 76, p. 944-948, 1979.

NURK, E. et al. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 86, p. 1470-1478, 2007.

ONO, N. et al. Influence of cyclooxygenase inhibitors on the cataleptic behavior induced by haloperidol in mice. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**, v. 46, p. 59-63, 1992.

OOSTHUIZEN, W. et al. Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. **Thrombosis and haemostasis**, v. 72, p. 557-562, 1994.

PALL, H. S. et al. Evidence of enhanced lipid peroxidation in the cerebrospinal fluid of patients taking phenothiazines. **Lancet**, v. 2, p. 596-599, 1987.

PANAGIOTAKOS, D. B. et al. Long-term fish oil intake is associated with better lipid profile, arterial blood pressure, and blood glucose levels in elderly people from Mediterranean islands (MEDIS epidemiological study). **Medical science monitor**, v. 13, n. 7, p. CR307-312, 2007.

PEET, M. et al. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. **Prostaglandins, leukotrienes and Eessential fatty acids**, v. 55, p. 71-75, 1996.

PEET, M.; HORROBIN, D. F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. **Archives of general psychiatry**, v. 59, p. 913-919, 2002.

PSIMADAS, D. et al. DNA damage and repair efficiency in lymphocytes from schizophrenic patients. **Cancer letters**, v. 204, n. 1, p. 33-40, 2004.

PRINCE, J. A.; HASSIN, M. S.; ORELAND, L. Neuroleptic-induced mitochondrial enzyme alterations in the rat brain. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 280, p. 261-267, 1997.

RIEDGER, N. D. et al. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 109, p. 668-679, 2009.

RUBINSTEIN, M. et al. Adaptative mechanisms of striatal D1 and D2 dopamine receptors in response to a prolonged reserpine treatment in mice. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 252, p. 810-816, 1990.

SACHDEV, P.; SAHAROV, T; CATHCART, S. The preventative role of antioxidants (selegiline and vitamin E) in a rat model of tardive dyskinesia. **Biological psychiatry**, v. 46, p. 1672-1681, 1999.

SAEEDI, H.; REMINGTON, G.; CHRISTENSEN, B. K. Impact of haloperidol, a dopamine D₂ antagonist, on cognition and mood. **Schizophrenia research**, v. 85, p. 222-231, 2006.

SANDERS, T. A. et al. Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22:6n-3) and docosapentaenoic acid (22:5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. **The British journal of nutrition**, v. 95, p. 525-531, 2006.

SAVINA, I.; BENINGER, R. J. Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. **Schizophrenia research**, v. 94, p. 128-138, 2007.

SAYKIN, A. J. et al. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. **Archives of general psychiatry**, v. 48, p. 618-624, 1991.

SCHELLENBACH, L. J. et al. The triglyceride-lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone vs in combination with low dose eicosapentaenoic acid alone versus in combination with low dose eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease and elevated triglycerides. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 25, p. 480-485, 2006.

SERHAN, C. N.; CHIANG, N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. **British journal of pharmacology**, v. 153, p. S200-S215, 2008.

SIMOPOULUS, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 21, p. 495-505, 2002.

SIVRIOGLU, E. Y. et al. The impact of ω -3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 31, p. 1493-1499, 2007.

SUMIYOSHI, C. et al. Effect of orthography on the verbal fluency performance in schizophrenia: examination using Japanese patients. **Schizophrenia research**, v. 69, p. 15-22, 2004.

SUMIYOSHI, C. et al. Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. **Schizophrenia research**, v. 74, p. 91-100, 2005.

SUMIYOSHI, C. et al. Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. **Psychiatry research**, v. 157, p. 87-93, 2008.

THORLAKSDOTTIR, A. Y. et al. Positive association between DNA strand breaks in peripheral blood mononuclear cells and polyunsaturated fatty acids in red blood cells from women. **Nutrition and cancer**, v. 59, n. 1, p. 21-28, 2007.

THORNGREN, M.; SHAFI, S.; BORN, G. V. Delay in primary haemostasis produced by a fish diet without change in local thromboxane A2. **British journal of haematology**, v. 58, p. 567-578, 1984.

UAUY, R.; DANGOUR, A. D. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. **Nutrition reviews**, v. 64 (suppl), p. S24-S33, 2006.

VADDADI, K.S. et al. Schizophrenia, tardive dyskinesia and essential fatty acids. **Schizophrenia research**, v. 20, p. 287-294, 1996.

VANSCHOONBEEK, K.; de MAAT, M. P. M.; HEEMSKERK, J. W. M. Fish oil consumption and reduction of arterial disease. **The Journal of nutrition**, v.133, p. 657-660, 2003.

VISVARDIS, E-E.; TASSIOU, A. M.; PIPERAKIS, S. M. Study of DNA damage induction and repair capacity of fresh and cryopreserved lymphocytes exposed to H₂O₂ and *r*-irradiation with the alkaline comet assay. **Mutation research**, v. 383, p. 71-80, 1997.

VORUGANTI, L.; AWAD, A. G. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. **Psychopharmacology**, v. 171, p. 121-132, 2004.

WHITE, L. et al. Long-term outcomes in chronically hospitalized geriatric patients with schizophrenia: retrospective comparison of first generation and second generation antipsychotics. **Schizophrenia research**, v. 88, p. 127-134, 2006.

WOODMAN, R. J. et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. **The American journal of clinical nutrition**, v. 76, p. 1007-1015, 2002.

WU, A.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. **Neuroscience**, v. 155, p. 751-759, 2008.

ANEXO A - Escala de Movimentos Involuntários Anormais (EMIA):

Paciente: _____ Examinador: _____
Data: __/__/__

Procedimentos de exame:

Antes e depois de examinar o paciente, observe-o em situação natural (p.ex., na sala de espera). A cadeira utilizada no exame deve ser firme, sem braços.

Após observar o paciente, ele deve ser avaliado numa escala de 0 (ausente), 1 (mínimo), 2 (leve), 3 (moderado) e 4 (grave), de acordo com a gravidade dos sintomas.

1. Pergunte ao (à) paciente se há algo na boca dele (dela) (p.ex., chicletes, bala) e peça para que os remova.
2. Pergunte ao (à) paciente sobre as condições da dentição dele (dela). Pergunte se usa próteses dentárias. Os dentes ou a prótese incomodam o (a) paciente no momento?
3. Pergunte ao (à) paciente se ele (ela) percebe algum movimento em sua boca, face, mãos ou pés. Se a resposta for sim, peça para que descreva o movimento e o quanto ele interfere em suas atividades ou o (a) incomoda.
4. Peça para o (a) paciente sentar-se na cadeira com as mãos sobre os joelhos, pernas levemente abertas e pés firmemente no chão (observe movimentos do seu corpo inteiro nessa posição).
5. Peça ao (à) paciente para abrir a boca (observe a língua em repouso dentro da boca). Faça isso duas vezes.
6. Peça ao (à) paciente para colocar a língua para fora da boca (observe anormalidades de movimentos da língua). Faça isso duas vezes.
7. Peça ao (à) paciente para sentar-se com os braços pendentes, sem apoio (observe as mãos e outras partes do corpo).
8. Peça ao (à) paciente para tocar o polegar com cada dedo, tão rápido quanto possível, por 10 - 15 segundos; cada mão em separado (observe movimentos faciais e de pernas).
9. Faça a flexão e extensão dos braços esquerdo e direito do (da) paciente (um de cada vez).
10. Peça ao (à) paciente para levantar-se (observe-o de perfil, observe todas as partes do corpo, inclusive quadril).

11. Peça ao (à) paciente para estender ambos os braços à frente, com as palmas das mãos para baixo (observe tronco, pernas e boca).
12. Peça ao (à) paciente para andar alguns passos, virar-se e voltar para a cadeira (observe as mãos e marcha). Faça isso duas vezes.

AValiação:

MOVIMENTOS ORAIS E FACIAIS	músculo da expressão facial lábios e região perioral mandíbula língua
MOVIMENTOS DE EXTREMIDADES	membros superiores (braços, pulsos, mãos, dedos). Inclua movimentos coréicos, atetóides. Não inclua tremores. membros inferiores (coxas, joelhos, pernas, pés, artelhos)
MOVIMENTOS DE TRONCO	pescoço, ombros, quadril
AValiações GLOBAIS	gravidade dos movimentos anormais incapacitação devido aos movimentos anormais percepção do paciente dos movimentos anormais (avalie somente o relato do paciente)

PONTUAÇÃO:

0 = AUSENTE
 1 = MÍNIMO
 2 = LEVE
 3 = MODERADO
 4 = GRAVE

ANEXO B - Mini Exame do Estado Mental (MEEM):

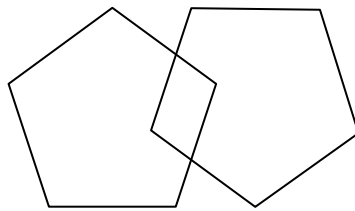
Paciente: _____ Examinador: _____

Data: __/__/__

Máximo Pontuação

- ORIENTAÇÃO TEMPORAL** (*dê um ponto para cada resposta correta*)
- 5 () Que dia do mês é hoje? Dia da semana? Mês? Ano? Hora (*considere a variação de mais ou menos uma hora*)?
- ORIENTAÇÃO ESPACIAL** (*dê um ponto para cada resposta correta*)
- 5 () Em que local nós estamos (*sala, consultório, etc., apontando para o chão*)? Que lugar é este aqui (*hospital, unidade de saúde, etc., apontando ao redor num sentido mais amplo*)? Em que bairro nós estamos (*ou qual o nome de uma rua próxima*)? Em que cidade estamos? Em que estado estamos?
- ATENÇÃO**
- 3 () Eu vou dizer 3 palavras e você irá· repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo (*dê 1 ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros*).
- CÁLCULO**
- 5 () Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). *Considere 1 ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.*
- MEMÓRIA:**
- 3 () Pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir (*dê 1 ponto para cada uma repetida corretamente*).
- LINGUAGEM**
- 2 () Peça para o sujeito nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) (*dê 1 ponto para cada*).
- 1 () Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: “Nem aqui, nem ali, nem lá” (*considere somente se a repetição for perfeita - 1 ponto*).
- 3 () Comando de 3 estágios: pegue este papel com a mão direita (*1 ponto*), dobre-o ao meio (*1 ponto*) e coloque-o no chão (*1 ponto*). *Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.*

- 1 () Mostre a frase escrita: “FECHE OS OLHOS” e peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado (*não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando*).
- 1 () Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer (*para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos -1 ponto*).
- 1 () Cópia do desenho: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. *Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos (1 ponto)*.



Pontuação:

ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido

AValiação DE SINTOMAS EXTRAPIRAMIDAIS E MONITORAMENTO DE MARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES QUE RECEBEM ANTIPsicÓTICOS: POSSÍVEL BENEFÍCIO DO ÔMEGA 3

Pesquisador Responsável: Marilise Escobar Burger

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Universidade Federal de Santa Maria

Telefones para contato: (55) 3220 8676 - (55) 3220 8517

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

R.G. Responsável legal: _____

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa Avaliação de sintomas extrapiramidais e monitoramento de marcadores do estresse oxidativo em pacientes que recebem antipsicóticos: possível benefício do ômega 3, de responsabilidade da pesquisadora Profa. Dra. Marilise Escobar Burger.

Este projeto tem por objetivo avaliar o efeito de um grupo de substâncias oleosas conhecidas como ácidos graxos ômega 3 na melhora dos movimentos involuntários, ou seja, que não dependem da vontade e que podem aparecer com o uso prolongado da medicação normalmente usada para problemas psiquiátricos do tipo psicose (como por exemplo haloperidol e flufenazina). Como esses movimentos involuntários ainda não têm tratamento comprovado, por serem incômodos e por surgirem em um número considerável de pacientes, o tratamento com ômega 3 está sendo proposto.

Após concordar em fazer parte desta pesquisa, no primeiro encontro com a equipe que trabalhará na mesma, o (a) senhor (a) fará um teste rápido que avaliará seu raciocínio, memória e atenção. A intensidade de seus movimentos involuntários também será avaliada por duas pessoas, um acadêmico de medicina e uma farmacêutica. Essa avaliação é igual à feita anteriormente e que resultou na sua pré-seleção. Inclui algumas perguntas que não precisam ser respondidas caso o (a) senhor (a) não queira. Antes dessas avaliações, em jejum,

será coletada uma pequena quantidade de sangue que servirá para analisar substâncias consideradas responsáveis pelo surgimento dos movimentos anormais e para ter certeza que o ômega 3 não irá prejudicar sua saúde, caso venha a utilizá-lo. Por último, o (a) senhor (a) receberá uma embalagem contendo cápsulas que podem ou não ser de ômega 3. Esta pesquisa testará o efeito do ômega 3 comparado com uma substância que não tem efeito medicamentoso nem prejudicial, denominada placebo. Nem os pesquisadores nem o (a) senhor (a) saberão se as cápsulas que serão tomadas são de ômega 3 ou desta outra substância. As cápsulas devem ser tomadas da seguinte forma: 3 cápsulas juntas 1 vez ao dia, todos os dias até seu próximo retorno, quatro semanas depois, quando o senhor (a) trará a embalagem junto e receberá mais cápsulas. Também será novamente avaliado (a) com relação aos movimentos e será coletado sangue. Isso se repetirá por 3 meses seguidos que é o tempo determinado para que as cápsulas sejam tomadas e o efeito seja avaliado. No último encontro testaremos novamente seu raciocínio, memória e atenção.

O (a) senhor (a) poderá ter, eventualmente, alguma destas alterações sanguíneas: tendência a sangramentos, aumento da glicose e do “colesterol ruim” (LDL-C). Qualquer outro sintoma ou desconforto sentido pelo (a) senhor (a) deverá ser relatado nas suas avaliações ou, se julgar importante, através dos telefones acima mencionados.

Alguns estudos foram feitos e mostraram que o ômega 3 pode melhorar os sintomas dos movimentos involuntários anormais. Se isso for reforçado no presente projeto, ele poderá ser considerado e indicado futuramente como tratamento para as pessoas que sofrem destes distúrbios de movimento. Além disso, o ômega 3 já é conhecido por auxiliar na diminuição dos níveis de triglicerídeos e colesterol total. Ele está presente em muitos alimentos como peixes marinhos (sardinha, salmão), óleo de soja e de canola. Seu consumo é importante para o funcionamento adequado do organismo.

Suas dúvidas poderão ser esclarecidas antes ou após suas avaliações ou pelo telefones que constam no início deste documento.

Todas as informações pessoais obtidas nesta pesquisa são confidenciais e sua privacidade será mantida. Somente as pessoas envolvidas diretamente com a pesquisa terão acesso as mesmas e estas ficarão restritas ao projeto.

Caso seja comprovado o benefício do ômega 3 no fim do projeto e se o (a) senhor (a) não recebeu as cápsulas com ômega 3 durante o mesmo, terá assegurada a garantia de tratamento com este medicamento pelo mesmo tempo que os pacientes que receberam ômega 3, ou seja, 3 meses.

Sua participação é voluntária e seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, se o (a) senhor (a) desejar.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, _____, RG nº _____, responsável legal por _____, RG nº _____, declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Santa Maria, ____ de _____ de _____

Assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha