

Iclepertina na prevenção do avanço do comprometimento cognitivo na esquizofrenia

Iclepertin in the prevention of cognitive decline in Schizophrenia

Iclepertina en la prevención del avance del deterioro cognitivo en la esquizofrenia

Gabriela Marques Malheiros¹, Karolyna de Oliveira Ramos², Beatriz Guimarães Aguiar³, Ana Karolyna Silva de Lima⁴, Giovana Cavalcanti de Farias⁵, Natália Maria de Lima e Melo⁶, Luisa Amorim de Souza⁷, Maria Lúcia de Moraes Sobreira Valença⁸, Hugo Rafael Souza e Silva⁹

1. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-8328-848X>
2. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-7787-3742>
3. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-0792-7080>
4. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-0017-3346>
5. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-3006-438X>
6. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-5431-6243>
7. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-1707-6478>
8. Estudante de medicina da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-9027-7747>
9. Enfermeiro, Doutorado em Psiquiatria e Psicologia Médica, Professor Universitário da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco. Recife-PE, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7958-2474>

Resumo

Introdução. A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e grave que afeta milhões de pessoas, reduzindo sua expectativa de vida. Seus sintomas incluem dificuldade de comunicação, alucinações e distúrbios de humor. O diagnóstico é complexo e envolve a avaliação de vários sintomas e seu impacto na vida do paciente. Para isso, a Iclepertina, um medicamento que atua sobre a sinalização glutamatérgica, surge como uma alternativa no tratamento. **Objetivo.** Realizar uma revisão de escopo acerca do uso da iclepertina e de outros inibidores do transportador-1 de glicina (GlyT-1), como possíveis tratamentos para esquizofrenia. **Método.** Utilizou-se a metodologia *Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome* (PICO) como mecanismo norteador, embasando a busca por bases de dados PubMed, LILACS, SCIELO, BVS, selecionando através de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos os artigos almejados, que posteriormente foram encaminhados para fase de extração. **Resultados.** Foram selecionados 4 artigos que utilizaram ensaios pré-clínicos e clínicos de fase II para ponderar a eficácia e a segurança do uso dos inibidores de GlyT-1 em pacientes com esquizofrenia. Os resultados, demonstram que possivelmente o uso desses inibidores é uma alternativa nesse contexto, entretanto a variabilidade dos estudos sugere que esses resultados dependem de algumas variáveis, como o estágio da doença. **Conclusão.** A utilização de alguns dos inibidores, como a sarcosina, mostrou-se eficaz, mas ainda são necessários estudos e pesquisas, com o intuito de comprovar a validade e garantir o máximo de segurança no uso.

Unitermos. Esquizofrenia; iclepertina; inibidores de GlyT-1

Abstract

Introduction. Schizophrenia is a chronic and severe psychiatric disorder that affects millions of people, reducing their life expectancy. Its symptoms include difficulty communicating, hallucinations, and mood disorders. Diagnosis is complex and involves assessing various symptoms and their impact on the patient's life. For this, Iclepertin, a drug that acts on glutamatergic signaling, emerges as an alternative in treatment. **Objective.** To carry out a scoping review on the use of iclepertin and other glycine transporter-1 (GlyT-1) inhibitors as possible treatments for schizophrenia. **Method.** The Population/Patient/Problem, Intervention, Control/Comparison, Outcome (PICO) methodology was used as a guiding mechanism, supporting the search for PubMed, LILACS, SCIELO, BVS databases, selecting through pre-established inclusion and exclusion criteria the desired articles, which were later forwarded to the extraction phase. **Results.** Four articles were selected that used pre-clinical and phase II clinical trials to assess the efficacy and safety of the use of GlyT-1 inhibitors in patients with schizophrenia. The results show that the use of these inhibitors is possibly an alternative in this context, however the variability of the studies suggests that these results depend on some variables, such as the stage of the disease. **Conclusion.** The use of some of the inhibitors, such as iclepertin, has been shown to be effective, but further studies and research are still needed, in order to prove the validity and guarantee maximum safety in use.

Keywords. Schizophrenia; iclepertin; GlyT-1 inhibitors

Resumen

Introducción. La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico y grave que afecta a millones de personas, reduciendo su esperanza de vida. Sus síntomas incluyen dificultad para comunicarse, alucinaciones y trastornos del estado de ánimo. El diagnóstico es complejo e implica evaluar varios síntomas y su impacto en la vida del paciente. Para eso, la iclepertina, un fármaco que actúa sobre la señalización glutamatérgica, surge como una alternativa en el tratamiento. **Objetivo.** Realizar una revisión exploratoria sobre el uso de la iclepertina y otros inhibidores del transportador de glicina-1 (GlyT-1) como posibles tratamientos para la esquizofrenia. **Método.** Se utilizó la metodología Población/Paciente/Problema, Intervención, Control/Comparación, Resultado (PICO) como mecanismo guía, apoyando la búsqueda en las bases de datos PubMed, LILACS, SCIELO, BVS, seleccionando mediante criterios de inclusión y exclusión preestablecidos los artículos deseados, que posteriormente fueron remitidos a la fase de extracción. **Resultados.** Se seleccionaron cuatro artículos que utilizaron ensayos clínicos preclínicos y de fase II para evaluar la eficacia y seguridad del uso de inhibidores de GlyT-1 en pacientes con esquizofrenia. Los resultados muestran que el uso de estos inhibidores es posiblemente una alternativa en este contexto, sin embargo la variabilidad de los estudios sugiere que estos resultados dependen de algunas variables, como el estadio de la enfermedad. **Conclusión.** El uso de algunos inhibidores, como la iclepertina, ha demostrado ser eficaz, pero aún se necesitan más estudios e investigaciones para probar la validez y garantizar la máxima seguridad en su uso.

Palabras clave. Esquizofrenia; iclepertina; inhibidores de GlyT-1

Trabalho realizado na Universidade de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 27/01/2025

Aceito em: 11/09/2025

Endereço de correspondência: Gabriela M Malheiros. Av. Gov. Agamenon Magalhães. Santo Amaro. Recife-PE, Brasil. CEP 50100-010. Email: gabriela.mmalheiros@upe.br

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e grave, caracterizado por prejuízo no comportamento e nas emoções do paciente, o que pode apresentar sintomas que influenciam diretamente sua qualidade de vida e interações

sociais¹. Os sintomas comuns entre pacientes com esquizofrenia incluem dificuldade de comunicação, alucinações auditivas, visuais, olfativas e táteis, além de distúrbios de humor e dificuldades em manter associações lógicas¹. Atualmente, estudos epidemiológicos indicam que existem cerca de 23 milhões de pessoas afetadas pela esquizofrenia, ou 1 em cada 300 pessoas no mundo². Pessoas com esse transtorno têm uma expectativa de vida reduzida em 10 a 20 anos, em comparação com a população geral². Mundialmente, os casos de esquizofrenia mostraram um grande aumento nas últimas décadas. Houve um aumento de cerca de 8 milhões de casos entre a década de 1990 e 2016, com cerca de 70,8% desses casos registrados em pacientes entre 25 e 54 anos de idade³.

Os transtornos esquizofrênicos englobam um grupo de transtornos mentais graves descritos por distorções do pensamento e da percepção. Apesar da falta de identificação de sintomas patognomônicos, sinais e sintomas são hierarquizados e divididos em categorias para confirmação diagnóstica⁴.

A esquizofrenia é dividida em três subtipos clássicos que anteriormente eram descritos como doenças separadas⁵. A esquizofrenia hebefrênica é caracterizada por pensamentos desorganizados, distúrbio das afeições e emocionalidade inadequada. Os portadores dessa forma da doença tendem ao isolamento social. Na esquizofrenia paranoide, há a presença de ideias delirantes, acompanhadas de alucinações e sentimentos de

perseguição⁵. Esse transtorno é caracterizado por indivíduos suspeitos, com atos de violência e hostilidade. A esquizofrenia catatônica pode ser descrita pela redução da atividade motora, alternância entre extremos (hipercinesia e estupor, obediência e recusa). A esquizofrenia residual é a forma crônica da doença, com alterações comportamentais e emocionais irreversíveis e frequentes, como nas outras formas da doença⁵.

O diagnóstico da doença é feito mediante a apresentação de dois ou mais sintomas, cada um presente por um período significativo de tempo e interferindo na rotina do paciente (trabalho, relacionamentos interpessoais e autocuidado)⁶. Os sintomas analisados devem estar presentes na maior parte do episódio da patologia psicótica e eventos relacionados ao uso de álcool e drogas devem ser desconsiderados durante a análise dos sintomas para diagnóstico, apesar de se apresentarem como fatores de risco⁵. A validação diagnóstica ocorre mediante a confirmação de eventos que interferem na identidade e unicidade do indivíduo⁵.

Dado esse aumento constante e evolução da doença, a medicina busca combinar esforços e conhecimentos para melhorar as condições de tratamento desse transtorno³. Com base nesse entendimento, foram desenvolvidos estudos para avaliar a eficácia da Iclepertina (BI 425809), um inibidor do transportador de glicina-1, que aumenta a sinalização glutamatérgica ao aumentar os níveis sinápticos do coagonista do receptor N-metil-D-aspartato, glicina⁷. Um

medicamento alternativo no tratamento da esquizofrenia, a Iclepertina atua sobre os déficits na sinalização glutamatérgica, uma vez que esses são fundamentais para a neuropatologia dos sintomas cognitivos da doença⁷. Assim, esta revisão de escopo tem como objetivo analisar, entender e destacar o uso da Iclepertina como um método de tratamento alternativo para a esquizofrenia, com foco nos estudos clínicos previamente realizados e seus desfechos clínicos.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão de escopo utilizada para avaliar preliminarmente o potencial e o alcance da literatura de pesquisa disponível sobre um determinado tópico.

Esta revisão de escopo seguiu a estrutura metodológica proposta pela lista de verificação PRISMA-ScR (Itens Preferenciais para Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises – extensão para Revisões de Escopo). Esta revisão seguiu as diretrizes propostas pelo PICO, um acrônimo para População/Paciente/Problema, Intervenção, Controle/Comparação, Resultado, que orientou a estratégia de busca que sustentou a coleta de dados. Com base nessa metodologia, a seguinte questão foi elaborada: A Iclepertina é eficaz na redução dos sintomas presentes em pacientes com esquizofrenia?

Crêterios de Inclusão

Os critérios de inclusão definidos foram: artigos publicados entre abril de 2019 e abril de 2024, artigos gratuitos, artigos escritos em inglês, espanhol ou português, artigos que relacionassem diretamente o uso da iclepertina no tratamento do comportamento cognitivo da esquizofrenia.

Crêterios de Exclusão

Os critérios de exclusão previamente definidos foram: artigos que, apesar de apresentarem, em sua estrutura, alguns dos descritores, não correspondiam ao objetivo desta revisão. Por exemplo, alguns artigos descartados abordavam apenas o uso da iclepertina para o tratamento de outras doenças, outros tratavam apenas da esquizofrenia, sem vinculá-la ao uso do medicamento BI 425809, e ainda houve casos em que alguns não se referiam   doença ou ao medicamento abordado nesta revisão.

Estratégia de Busca

Para elaborar a estratégia de busca, os termos de pesquisa foram verificados nos termos MeSH, e os seguintes termos MeSH foram selecionados: BI 425809, Inibidor de GlyT1, Transportador Seletivo de Glicina 1, Esquizofrenia e Cogni o, com os operadores booleanos "AND" e "OR", com restri o a ensaios clínicos e exclusão de revisões de literatura e estudos in silico.

Portanto, a estratégia final foi: (((BI 425809)) OR (Inibidor de GlyT1)) OR (transportador seletivo de glicina 1) AND (esquizofrenia)) AND (cognição).

Subsequentemente, dois revisores independentes realizaram uma busca preliminar em abril de 2024, utilizando a estratégia previamente estabelecida, nos seguintes repositórios: MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SCIELO e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), conforme mostrado no Quadro 1. Essas bases de dados foram selecionadas porque são fontes reconhecidas para pesquisas na área da saúde, contendo uma ampla gama de literatura relacionada aos temas relevantes para esse campo de conhecimento.

Quadro 1. Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados para a Revisão de Escopo.

Bases de dados	Estratégias de busca
PubMed/MEDLINE	(((BI 425809)) OR (GlyT1 inhibitor)) OR (selective glycine transporter 1) AND (schizophrenia)) AND (cognition)
LILACS	(((BI 425809)) OR (GlyT1 inhibitor)) OR (selective glycine transporter 1) AND (schizophrenia)) AND (cognition)
SCIELO	(((BI 425809)) OR (GlyT1 inhibitor)) OR (selective glycine transporter 1) AND (schizophrenia)) AND (cognition)
Biblioteca virtual em Saúde (BVS)	(((BI 425809)) OR (GlyT1 inhibitor)) OR (selective glycine transporter 1) AND (schizophrenia)) AND (cognition)

PubMed

Seguindo a estratégia de busca mencionada acima, 77 artigos foram inicialmente identificados. No entanto, após a aplicação de filtros baseados em idioma (inglês e português)

e data de publicação (selecionando artigos publicados nos últimos cinco anos, de abril de 2019 a abril de 2024), 23 artigos foram considerados relevantes para a pesquisa. Em uma segunda etapa de filtragem, restringindo a busca apenas a artigos de acesso livre, apenas 11 artigos de acesso gratuito foram identificados.

LILACS

Usando a estratégia de busca mencionada, nenhum artigo foi encontrado com base nos descritores utilizados na busca.

SCIELO

Usando a estratégia de busca mencionada, nenhum artigo foi encontrado com base nos descritores utilizados na busca.

BVS

Usando a estratégia de busca mencionada, nenhum artigo foi encontrado com base nos descritores utilizados na busca.

Procedimentos de Seleção

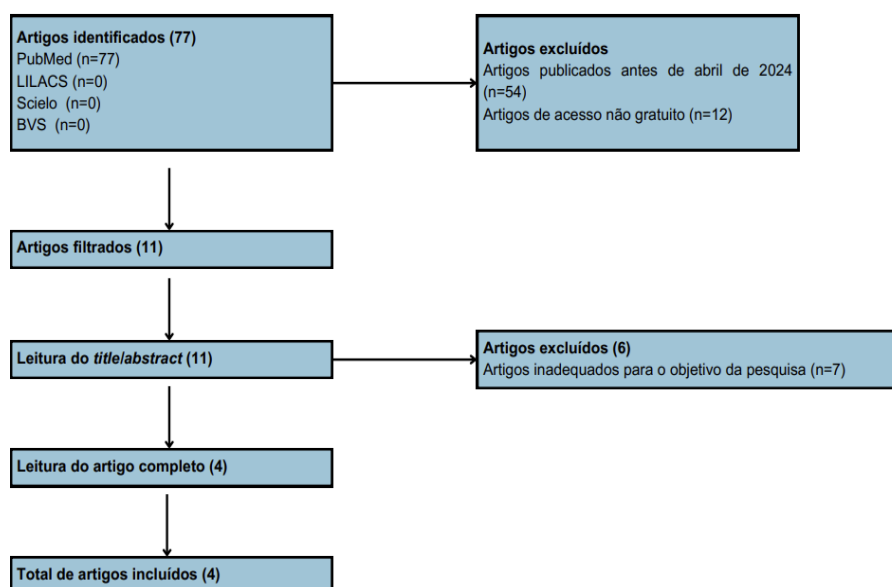
Após a coleta dos artigos das bases de dados mencionadas, três revisores independentes realizaram a triagem dos 11 artigos selecionados. Durante esta fase, foram descartados os artigos que, embora contivessem

alguns dos descritores em sua estrutura, não estavam alinhados com o objetivo desta pesquisa.

Para realizar essa tarefa, os três revisores examinaram o título e o resumo de cada artigo, com o objetivo de identificar aqueles que claramente não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Após essa análise inicial, foi necessário ler a introdução, os resultados e as discussões de cada artigo na íntegra para uma avaliação mais precisa da sua adequação aos objetivos deste estudo.

Como resultado desse processo, sete artigos foram eliminados após a revisão. Assim, restaram apenas quatro, que não atendiam aos critérios de exclusão. Esses quatro artigos foram então usados como base para a análise do presente estudo, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma indicando a seleção dos artigos que foram incluídos e excluídos.



Procedimentos de Extração de Dados

Finalmente, após a fase de seleção dos artigos, dois revisores independentes realizaram a fase de extração de dados. Nessa fase, os revisores utilizaram uma tabela criada no software gratuito *Google Sheets*, por meio do acesso institucional @upe.br, no site <https://docs.google.com/spreadsheets/>, para a extração.

Essa tabela continha os seguintes dados dos artigos selecionados: título do artigo, nomes dos autores e ano de publicação, objetivo, metodologia, resultados e conclusões.

Avaliação do Nível de Evidência

Para avaliar o Nível de Evidência dos estudos incluídos no presente estudo, foi implementada a metodologia descrita pelo *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (Quadro 2). Essa abordagem serve para classificar os estudos encontrados na literatura em níveis de evidência que variam nos seguintes valores: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 e 5, onde 1a indica estudos com boa qualidade de evidência, enquanto o nível 5 representa aqueles baseados em opiniões sem avaliação crítica ou baseados em ciências básicas^{8,9}.

RESULTADOS

Quatro artigos foram incluídos na revisão em relação à filtragem e extração das fases anteriores, reunidos com base nos padrões de seleção já mencionados na seção de metodologia. Esses artigos focam no uso de inibidores de GlyT1 e moduladores do receptor NMDA (NMDAR) no

tratamento da esquizofrenia, analisando diferentes aspectos dos tratamentos e sua eficácia clínica.

Quadro 2. Nível de Evidência por tipo de Estudo - *Oxford Centre for evidence-based Medicine*.

Grau	Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção	Diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.	Revisão sistemática (com homogeneidade) com trabalhos diagnósticos nível 1 critério de estudos nível 1B, em centros clínicos diversos.
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreitos	Coorte validada com bom padrão de referência diagnóstica testada em um único centro.
	1C	Resultado terapêutico do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas a 100%.
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível >2.
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Estudo clínico randomizado de Menor Qualidade)	Coorte exploratória com padrão bom de referência de critérios diagnósticos derivados ou validados de amostras ou bancos de dados.
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (<i>outcomes research</i>) e/ou Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (c/ homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de diagnóstico de nível >3B.
	3B	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma que fica pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência baixo ou não independente.
D	5	Opinião de Especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

Os inibidores de GlyT1, como a iclepertina, sarcosina e clozapina, são substâncias que bloqueiam o transportador de glicina tipo 1 (GlyT1), aumentando a disponibilidade de glicina no cérebro. A glicina atua como coagonista necessário para a ativação do receptor NMDA, que é um receptor

glutamatérgico essencial para a neurotransmissão e plasticidade sináptica. O receptor NMDA (NMDAR) é crucial na regulação das funções cognitivas e emocionais, e sua disfunção está associada à esquizofrenia. A modulação desse receptor é uma estratégia terapêutica promissora para melhorar os sintomas da doença. Assim, a revisão considera como essas abordagens terapêuticas podem influenciar a eficácia clínica no tratamento da esquizofrenia, proporcionando uma compreensão abrangente das intervenções estudadas¹⁰⁻¹³.

O primeiro artigo revisou estudos clínicos sobre a eficácia dos inibidores de GlyT1, com ênfase na sarcosina. Os resultados dos ensaios clínicos indicaram melhorias significativas nos sintomas negativos e gerais da esquizofrenia, conforme medido pela PANSS (Escala de Síndrome Positiva e Negativa) e SANS (Escala de Avaliação de Sintomas Negativos). Em um estudo de seis semanas com sarcosina, observou-se uma melhora significativa nos sintomas em comparação com o placebo. Outro estudo, com duração de doze semanas, mostrou resultados superiores quando a sarcosina foi combinada com clozapina, em comparação com o grupo tratado apenas com clozapina e placebo. Além disso, um estudo que avaliou a sarcosina como adjuvante por seis semanas demonstrou um melhor funcionamento geral em comparação com o grupo que recebeu placebo como adjuvante. Finalmente, um estudo com sarcosina e benzoato de sódio por seis semanas também mostrou um melhor funcionamento geral dos

pacientes em comparação com o grupo que recebeu benzoato de sódio como adjuvante¹⁰.

O segundo artigo (Quadro 3) envolveu 79 pacientes de 17 locais em cinco países (Alemanha, Itália, Polônia, Reino Unido e EUA), dos quais 57 concluíram o estudo. A maioria dos pacientes era branca (64,6%), masculina (77,2%) e tinha entre 18 e 40 anos, com idade média de 37,8 anos (desvio padrão de 7,1). Esses dados demográficos são apresentados na tabela a seguir para melhor visualização¹¹.

Quadro 3. Características do estudo do segundo artigo¹¹.

Participantes	79 pacientes de 17 locais em cinco países (Alemanha, Itália, Polônia, Reino Unido e EUA); 57 completaram o estudo
Etnia	64,6% brancos
Gênero	77,2% homens
Idade	Entre 18 e 40 anos; média de 37,8±7,1 anos
Parâmetros de EEG	Incluem ASSR (Resposta Auditiva Evocada de Estado Estável) e MMN (<i>Mismatch Negativity</i>).
Avaliação da MMN (<i>Mismatch Negativity</i>)	Tarefa auditiva excêntrica com tons padrão (1000Hz, 50ms, 85% de probabilidade) intercalados com três diferentes tons desviantes (5% cada): frequência (1500Hz, 50ms), duração (1000Hz, 100ms) e frequência + duração (1500Hz, 100ms)

As características clínicas iniciais foram semelhantes entre os pacientes incluídos no subestudo de eletroencefalograma (EEG) e a população geral do estudo original, com algumas diferenças nas proporções raciais e de gênero. A Negatividade de Desajuste (MMN), uma resposta cerebral automática a mudanças inesperadas em estímulos auditivos, sendo considerada um índice do processamento auditivo pré-atencional, foi avaliada utilizando uma tarefa auditiva excêntrica, onde tons padrões frequentes (1000Hz,

50ms) eram apresentados com 85% de probabilidade, intercalados com três tons de desvio raros (5% cada): desvio de frequência (1500Hz, 50ms), desvio de duração (1000Hz, 100ms) ou desvio de frequência + duração (1500Hz, 100ms). Os dados do EEG foram filtrados e corrigidos para remoção de artefatos, e ondas de diferença entre os desvios e os padrões foram geradas subtraindo as ondas padrão. Os parâmetros do EEG, incluindo a Resposta Auditiva Estacionária (ASSR), uma resposta cerebral a estímulos auditivos apresentados a uma taxa constante e rápida, utilizada para avaliar a integridade das vias auditivas, e a Negatividade de Desajuste (MMN), foram usados como biomarcadores para déficits relacionados à esquizofrenia e para avaliar a resposta ao tratamento com iclepertina¹¹.

Os resultados do estudo indicam uma correlação significativa entre déficits nos parâmetros de ASSR e MMN e déficits nas avaliações clínicas que medem a cognição em pacientes com esquizofrenia. Estudos anteriores também relataram correlações semelhantes, oferecendo suporte adicional para os achados atuais^{14,15}. Especificamente, a correlação entre déficits na banda gama do ASSR e déficits de memória de trabalho, bem como déficits de MMN com redução da aprendizagem verbal e prejuízo no funcionamento diário, foram consistentes com os resultados observados. Tratamentos como o coagonista do NMDAR, D-serina, demonstraram atenuar os déficits de MMN, acompanhados de melhorias nos sintomas clínicos. Em contraste, o inibidor de GlyT1, bitopertin, não teve impacto

significativo nos parâmetros do EEG em pacientes com esquizofrenia^{11,14,15}.

O terceiro artigo analisou os resultados dos inibidores de GlyT1 no tratamento da esquizofrenia, começando com uma introdução sobre a função da glicina e dos receptores NMDA. A glicina atua como neurotransmissor e neuromodulador no sistema nervoso central, sendo essencial para o funcionamento dos receptores NMDA (NMDAR), que estão envolvidos na plasticidade sináptica e no aprendizado neuronal. A atividade adequada desses receptores depende de uma concentração constante de glicina próxima aos terminais sinápticos excitatórios, regulada pelos transportadores de glicina tipo 1 (GlyT1) e tipo 2 (GlyT2)¹².

Estudos clínicos e pré-clínicos foram conduzidos com diferentes inibidores de GlyT1. A sarcosina (N-metilglicina) mostrou melhorar significativamente o funcionamento em pacientes que recebiam esse tratamento além dos tratamentos principais, conforme medido por escalas como PANSS (Escala de Síndrome Positiva e Negativa), SANS (Escala de Avaliação de Sintomas Negativos) e BPRS (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica). Por outro lado, o bitopertin, apesar de ter mostrado uma redução significativa nos sintomas negativos em estudos iniciais, não teve esses resultados confirmados em grandes ensaios multicêntricos, indicando a necessidade de mais pesquisas para validar sua eficácia clínica. Além disso, o ORG-25935, um inibidor seletivo de GlyT1, foi bem tolerado, mas não mostrou diferença significativa nos sintomas negativos e positivos em

comparação com o placebo após 12 semanas de tratamento¹².

De forma semelhante, o AMG 747 demonstrou redução significativa nos sintomas negativos em doses de 15mg diárias, mas não houve melhora significativa nos sintomas positivos ou cognitivos. O PF-03463275, por sua vez, confirmou a capacidade de se ligar ao GlyT1 e apresentou uma resposta clínica em forma de U invertido (melhor resposta em doses médias); no entanto, não atenuou os déficits cognitivos induzidos por cetamina. Embora alguns inibidores de GlyT1 mostrem potencial em estudos preliminares, a evidência clínica disponível não é suficiente para recomendá-los como antipsicóticos eficazes¹².

A maioria dos estudos encontrados eram revisões ou baseados em pesquisas pré-clínicas, com um número desproporcional de publicações em relação à qualidade das evidências clínicas. Este artigo destaca a contínua necessidade de pesquisa para avaliar a eficácia dos inibidores de GlyT1 no tratamento da esquizofrenia, especialmente no que diz respeito aos sintomas negativos e cognitivos, que atualmente não são suficientemente abordados pelos tratamentos disponíveis¹⁰⁻¹³.

O quarto artigo focou no desenvolvimento e efeitos da iclepertina (BI 425809), um potente e seletivo inibidor do transportador de glicina 1 (GlyT1), no tratamento de déficits cognitivos associados à esquizofrenia (CIAS). A iclepertina demonstrou ser segura e bem tolerada em estudos de fase I, com inibição dependente da dose do GlyT1 entre 5 e 50

mg. Em um estudo de fase II, a iclepertina mostrou ser segura e bem tolerada em pacientes com esquizofrenia, além de melhorar a cognição nas doses de 10mg e 25mg. A neurotransmissão glutamatérgica, essencial para a função cognitiva, é afetada na esquizofrenia, e o GlyT1, que regula a recaptação de glicina, desempenha um papel crucial nesse caminho. A iclepertina funciona inibindo o GlyT1, o que aumenta a disponibilidade de glicina e, conseqüentemente, melhora a função dos receptores NMDA, aprimorando a sinalização sináptica e a plasticidade, fatores essenciais para o aprendizado e a memória¹³.

Estudos de fase III estão em andamento para confirmar os resultados iniciais de segurança e eficácia com a dose de 10mg. Se bem-sucedida, a iclepertina poderia se tornar a primeira terapia aprovada para tratar CIAS. O artigo destaca a necessidade urgente de tratamentos eficazes para CIAS, dado o impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia¹³.

Os quatro artigos revisados sobre o uso de inibidores de GlyT1 e moduladores do receptor NMDA (NMDAR) no tratamento da esquizofrenia apresentam tanto semelhanças quanto diferenças em suas abordagens e resultados¹⁰⁻¹³.

Entre as semelhanças percebidas nos artigos selecionados, destaca-se o foco comum no tratamento da esquizofrenia, com atenção especial aos sintomas negativos e cognitivos, que são menos responsivos aos tratamentos antipsicóticos convencionais. Todos os artigos utilizam escalas de avaliação de sintomas, como PANSS (Escala de

Síndrome Positiva e Negativa), SANS (Escala de Avaliação de Sintomas Negativos) e BPRS (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica), para medir a eficácia do tratamento. Isso fornece uma base comparativa comum para os resultados. Além disso, todos analisam estudos clínicos e pré-clínicos, proporcionando uma visão abrangente do potencial terapêutico dos inibidores de GlyT1 e moduladores do NMDAR¹⁰⁻¹³.

Embora tratem do mesmo tema, os artigos revisados têm abordagens diferentes (Quadro 4). O primeiro artigo foca na sarcosina como inibidor de GlyT1 e suas combinações com tratamentos como clozapina e benzoato de sódio. O segundo artigo investiga parâmetros de EEG e conectividade funcional do hipocampo, utilizando biomarcadores neurofisiológicos para avaliar a eficácia de tratamentos como a iclepertina, sem se concentrar especificamente em um inibidor de GlyT1. O terceiro artigo oferece uma visão geral abrangente de vários inibidores de GlyT1, incluindo sarcosina, bitopertin, ORG-25935, AMG 747 e PF-03463275, discutindo sua eficácia e desafios clínicos. Por fim, o quarto artigo detalha o desenvolvimento e efeitos da iclepertina, um inibidor seletivo de GlyT1, com ênfase nos déficits cognitivos associados à esquizofrenia¹⁰⁻¹³.

Em resumo, os quatro artigos revisados apresentam uma análise abrangente dos inibidores de GlyT1 e moduladores do NMDAR no tratamento da esquizofrenia, cada um com seu foco específico. Embora todos compartilhem o objetivo comum de melhorar os sintomas da

esquizofrenia, especialmente os negativos e cognitivos, suas abordagens metodológicas e substâncias investigadas variam significativamente. Essa diversidade de abordagens (Quadro 5) e resultados ressalta a complexidade do tratamento da esquizofrenia e a necessidade de pesquisas contínuas para encontrar soluções terapêuticas eficazes¹⁰⁻¹³.

Quadro 4. Tipo de metodologia de avaliação dos artigos.

Autor e ano de publicação	Metodologia de avaliação
Pei <i>et al.</i> 2021 ¹⁰	Ensaio clínico e escalas de sintomas para avaliar a eficácia dos tratamentos.
Schultheis <i>et al.</i> 2022 ¹¹	Técnicas de neuroimagem (ressonância magnética) e parâmetros de EEG para investigar os efeitos dos tratamentos na conectividade cerebral e biomarcadores neurofisiológicos.
Zakowicz <i>et al.</i> 2022 ¹²	Ensaio clínico e escalas de sintomas para avaliar a eficácia dos tratamentos.
Rosenbrock <i>et al.</i> 2022 ¹³	Descrição de estudos clínicos e pré-clínicos, destacando a segurança, tolerabilidade e eficácia da iclepertina em melhorar a cognição. Menciona estudos de fase I e II com análises detalhadas da neurotransmissão glutamatérgica.

DISCUSSÃO

Esta revisão de escopo apresenta uma visão geral dos estudos sobre a eficácia da iclepertina, um inibidor do transportador de glicina-1 (GlyT1), na atenuação do comprometimento cognitivo em pacientes com esquizofrenia. Esta pesquisa busca analisar os resultados encontrados sobre a aderência da iclepertina como uma nova alternativa no tratamento da esquizofrenia, além de compará-los com outros novos inibidores.

Quadro 5. Idioma, objetivos, qualidade de evidência dos artigos, metodologia, resultados e conclusões dos artigos analisados.

autor e ano	Idioma	Objetivos	Qualidade de evidência	Metodologia	Resultados	Conclusões
Pei <i>et al.</i> 2021 ¹⁰	Inglês	Avaliar a eficácia da intervenção direta ou indireta nos sítios de glicina neuromoduladores do receptor NMDAR para reduzir os sintomas da esquizofrenia, com o objetivo de promover novas opções de tratamento diferentes das que se concentram nas alterações do glutamato.	1B	Dados de estudos clínicos, genéticos, post-mortem e em animais foram coletados e analisados após o NIMH (Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA) desenvolver o METRICS (Medida e Pesquisa de Tratamento para Melhorar a Cognição na Esquizofrenia), que promove a pesquisa sobre novos métodos de tratamento de distúrbios psicológicos diferentes dos tradicionais.	Os resultados indicaram que os ensaios clínicos revisados pelo artigo não foram conclusivos em relação ao uso direto de glicina. Mesmo em doses baixas de 0,4g/kg/dia, a glicina demonstrou um efeito negativo, exacerbando a gravidade de certos sintomas negativos da esquizofrenia. A D-serina, um agonista da glicina, foi analisada por meta-análise e considerada limitada, pois, mesmo em diferentes doses, seus efeitos não se mostraram significativamente melhores do que os efeitos adversos associados. Os resultados para a D-cicloglicina foram semelhantes, e seu uso direto não foi considerado eficaz, sendo a menos efetiva entre os compostos mencionados. A inibição seletiva do transportador de glicina tipo 1 (GlyT1) emerge como uma estratégia promissora para modular indiretamente as funções dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e potencialmente tratar os sintomas da esquizofrenia. Os inibidores de GlyT1 mais promissores em ensaios clínicos duplo-cegos são os baseados em sarcosina e os não baseados em sarcosina, sendo os últimos mais bem avaliados devido à sua maior rapidez e menor número de efeitos colaterais. No entanto, esses inibidores de GlyT1 possuem alta afinidade e podem causar efeitos colaterais adversos. Finalmente, outro resultado promissor refere-se aos inibidores da DAO (DAOIs), neurotransmissor que regula os níveis de D-serina no cérebro, uma vez que estes apresentaram menos efeitos colaterais nos estudos clínicos revisados. Os DAOIs mostraram bons resultados na redução dos sintomas.	O estudo conclui que os receptores NMDARs desempenham um papel direto na esquizofrenia e que os moduladores de GMS, como os inibidores de GlyT1 e os DAOIs, mostram-se promissores no tratamento dessa condição. O artigo destaca que os DAOIs são melhor avaliados devido à menor incidência de efeitos colaterais em comparação com outras opções de tratamento. Os autores enfatizam a importância de novos estudos e pesquisas sobre esse tema, considerando que doenças humanas como a esquizofrenia são complexas e ainda pouco compreendidas, não devendo ser simplificadas. Além disso, o artigo ressalta que outros fatores, como distúrbios em sistemas de neurotransmissores, como GABA e serotonina, também podem estar associados a essa condição psiquiátrica e merecem investigação adicional.

Quadro 5 (cont.). Idioma, objetivos, qualidade de evidência dos artigos, metodologia, resultados e conclusões dos artigos analisados.

autor e ano	Idioma	Objetivos	Qualidade de evidência	Metodologia	Resultados	Conclusões
Schultheis et al. 2022 ¹¹	Inglês	Explorar o potencial dos parâmetros do Eletroencefalograma (EEG) como biomarcadores da esquizofrenia em resposta ao tratamento com iclepertina (BI 425809).	1B	Refere-se à segunda fase de um ensaio clínico envolvendo pacientes de 18 a 50 anos com esquizofrenia sob tratamento estável e sem diagnóstico de outra condição psiquiátrica. O estudo foi conduzido de forma randomizada e duplo-cega, com a administração de doses de BI 425809 (2, 5, 10 ou 25mg) ou placebo na proporção de 1:1:1:2 durante um período de 12 semanas. Exames de EEG foram realizados 14 dias antes da randomização dos pacientes e na última semana do estudo. Foram avaliados parâmetros como negatividade de desajuste, resposta auditiva de estado estável e potência gama em repouso, além de suas correlações com as avaliações clínicas.	O estudo, realizado com 79 pacientes em cerca de 17 centros e conduzido de maneira randomizada, revelou diferenças na gravidade dos sintomas e no comprometimento cognitivo inicial entre os grupos de tratamento. No geral, o tratamento com iclepertina nas doses de 10 mg ou 25 mg resultou em melhorias na pontuação geral em comparação ao placebo. Resultados semelhantes foram observados no subestudo de EEG, onde o grupo que recebeu a combinação de iclepertina 10+25mg apresentou uma melhora significativa na pontuação geral em relação ao grupo placebo.	Os achados iniciais deste subestudo mostram que os parâmetros do EEG têm potencial como biomarcadores para esquizofrenia, destacando a importância de monitorar as mudanças neurofisiológicas ligadas ao emparelhamento cognitivo característico da doença. Para aumentar a eficácia desses parâmetros como biomarcadores em esquizofrenia e outros distúrbios do sistema nervoso central, recomenda-se avançar nas técnicas de processamento de dados e limitar a coleta de dados a centros especializados em estudos de farmaco-EEG.

Quadro 5 (cont.). Idioma, objetivos, qualidade de evidência dos artigos, metodologia, resultados e conclusões dos artigos analisados.

autor e ano	Idioma	Objetivos	Qualidade de evidência	Metodologia	Resultados	Conclusões
Zakowicz <i>et al.</i> 2022 ¹²	Inglês e Polonês	Examinar a eficácia dos inibidores de GlyT1 como uma alternativa para o tratamento dos sintomas neurocognitivos e negativos da esquizofrenia.	2A	Revisão sistemática da literatura focada nos inibidores de GlyT1 para o tratamento da esquizofrenia. Foram utilizadas as bases de dados CINAHL, EMBASE, EMCARE, Medline, PsycINFO, PubMed e Google Scholar para analisar e verificar os objetivos da pesquisa. Os artigos de estudos clínicos selecionados foram aqueles previamente revisados e realizados em pacientes com esquizofrenia, utilizando as palavras-chave GlyT1 ou Transportador de Glicina e Esquizofrenia. Com base nesses critérios, 18 artigos foram selecionados para a revisão.	A revisão analisou 10 ensaios clínicos realizados até 2019 sobre o assunto. A maioria desses estudos foi conduzida de maneira duplo-cega e avaliou a eficácia da sarcosina na redução do comprometimento cognitivo em pacientes com esquizofrenia, comparando-a com placebo ou outras substâncias, como a D-serina, que é um agonista da glicina. A sarcosina demonstrou efeitos positivos em grande parte dos estudos, com apenas um deles indicando uma melhora não significativa. Além disso, a combinação de sarcosina com outros compostos, como o benzoato de sódio, também mostrou resultados favoráveis. O estudo incluiu a avaliação de três inibidores: ORG-25935, AMG 747 e PF-03463275. Todos os três foram submetidos a testes e apresentaram resultados positivos, embora ainda haja debate sobre a sua eficácia.	O uso de inibidores de GlyT1 ainda é objeto de debate e permanece inconclusivo. Embora alguns ensaios clínicos mostrem resultados minimamente positivos, as evidências obtidas até o momento não são suficientes para confirmar a eficácia desses inibidores no tratamento da esquizofrenia. É evidente que os resultados iniciais são promissores para a redução dos sintomas negativos e do comprometimento cognitivo associados à esquizofrenia, mas é necessário realizar investigações mais aprofundadas.
Rosenbrock <i>et al.</i> 2022 ¹³	Inglês	Examinar a efetividade do tratamento com o inibidor do transportador de glicina, iclepertina, em indivíduos com esquizofrenia.	1B	Este estudo detalha um ensaio clínico randomizado e duplo-cego (com placebo e iclepertina). Foram incluídos 509 pacientes, distribuídos em 81 centros de 11 países. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber diferentes doses de iclepertina (2, 5, 10, 25 mg) ou placebo na proporção de 1:1:1:1:2. O tratamento foi administrado diariamente durante 12 semanas, junto com os tratamentos que já estavam sendo tomados.	O estudo revelou que a iclepertina é bem tolerada e segura para voluntários saudáveis em doses de até 25 mg. Observou-se uma significativa correlação entre o aumento da dose de iclepertina e a elevação da concentração do medicamento no líquido cerebroespinal e no plasma sanguíneo. Além disso, a iclepertina demonstrou eficácia na mitigação de déficits em parâmetros do Eletroencefalograma (EEG) associados ao receptor NMDA (N-metil-D-aspartato).	Os resultados indicam que a iclepertina pode ser vista como um potencial candidata para investigações futuras no desenvolvimento de tratamentos voltados para a modulação da função do receptor NMDA e, assim, para a regulação dos sintomas da esquizofrenia. Contudo, é preciso realizar mais pesquisas clínicas para avaliar plenamente o potencial terapêutico da iclepertina em distúrbios neuropsiquiátricos específicos, além de determinar sua eficácia e segurança a longo prazo.

A análise foi feita com base em quatro artigos selecionados sobre o tema, e a necessidade de mais pesquisas sobre este assunto foi notável, uma vez que a quantidade de dados disponíveis ainda é escassa e insuficiente para concluir evidências.

Os resultados, no entanto, demonstram que o uso desses inibidores é possivelmente uma alternativa nesse contexto, embora a variabilidade dos estudos sugira que esses resultados dependem de algumas variáveis, como o estágio da doença e o público-alvo dos testes. Nesta revisão, foi possível analisar a eficácia de outros inibidores naturais, como a sarcosina e o biopertin, bem como inibidores sintéticos derivados da sarcosina, como o ORG-25935 e o AMG 747.

Uma sequência de estudos duplo-cegos e randomizados mostrou resultados positivos na atenuação dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Em um deles, realizado com 38 pacientes, os 17 pacientes tratados com sarcosina apresentaram uma redução significativa nesses sintomas, em comparação com os 21 pacientes do grupo placebo. Outros estudos realizados para avaliar se a sarcosina favorece a produção de fator de crescimento epidérmico em pacientes com sintomas negativos da esquizofrenia reforçaram essa hipótese e indicam que esse inibidor é uma alternativa eficaz no controle dos sintomas esquizofrênicos¹⁶. O biopertin, ORG-25935 e AMG-747, por outro lado, apresentaram efeitos diferentes nas amostras, sendo o biopertin mais eficaz apenas quando associado a

outros antipsicóticos, e dos dois inibidores sintéticos, apenas o AMG-747 mostrou redução nos sintomas esquizofrênicos.

A adição de substâncias como clozapina à administração de sarcosina não mudaria significativamente a melhora dos pacientes, sendo considerada desnecessária nesse contexto. No entanto, outros estudos, que utilizaram a avaliação das ondas gama por meio de eletroencefalograma, relatam que a clozapina é um antipsicótico atípico que pode ser bastante funcional na atenuação dos efeitos dos antagonistas do receptor NMDAr que produzem alguns dos sintomas da esquizofrenia. Nesses casos, a clozapina, entre outros medicamentos como a sarcosina, por exemplo, foi a que mais se destacou na reversão dos efeitos desses antagonistas¹⁷.

Foi possível verificar que a sarcosina é possivelmente uma boa alternativa no tratamento da esquizofrenia, pois, como é um inibidor de GlyT1, favorece o aumento da quantidade de glicina e, com isso, um aumento na neuroplasticidade, mesmo que os resultados encontrados não sejam suficientes para seu uso como medicamento antipsicótico.

O objetivo desta revisão foi analisar a iclepertina de forma mais aprofundada, um composto semelhante à sarcosina em sua ação neurofisiológica em pacientes com esquizofrenia. No entanto, a iclepertina se mostrou uma alternativa ainda mais promissora, pois tem sido testada na atenuação do CIAS (Comprometimento Cognitivo Associado à Esquizofrenia), ou sintomas cognitivos, que até então não

tinham um tratamento farmacológico bem estabelecido. A iclepertina é um composto sintético (BI-425809) que foi submetido, por exemplo, a testes em roedores e promoveu um aumento de cerca de 50 a 60% na concentração de glicina no líquido cefalorraquidiano desses animais quando administrado em doses entre 0,2 e 0,8mg, produzindo uma melhora significativa na memória da maioria dos roedores. Nas fases posteriores de um ensaio clínico realizado em humanos, a iclepertina foi eficaz na melhora dos sintomas cognitivos quando administrada em doses de 10 a 25mg, sem diferença considerável entre essas duas dosagens. Essa hipótese foi reforçada em ensaios clínicos sucessivos que, embora ainda estejam nas fases iniciais, mostram que uma possível dose segura de iclepertina a ser administrada seria entre 0,5 e 25mg, já que nessa escala, os efeitos adversos são mínimos. Enquanto isso, doses superiores a 100mg causaram distúrbios nervosos e oculares mais graves¹⁸.

A iclepertina, no entanto, quando comparada a outros compostos, como a D-serina, um coagonista do receptor NMDAr, possui algumas limitações, já que direcionar o tratamento apenas para os transportadores de GlyT1 não parece ser a alternativa terapêutica mais eficaz. Nesta revisão, foi possível observar que vias como o uso da D-serina seriam tão ou mais benéficas quanto o uso de inibidores, pois esse aminoácido é o principal coagonista dos NMDARs sinápticos, e sua ação nesses receptores tem se mostrado importante na atenuação do comprometimento cognitivo em pacientes com esquizofrenia, com diminuição

até mesmo dos sintomas negativos dessa condição. Foi constatado que a D-serina também é uma possível alternativa de tratamento para outras condições, como o transtorno de ansiedade generalizada, o que reforça sua relevância como coagonista do NMDAr. No entanto, também há necessidade de mais pesquisas para entender seu mecanismo de ação¹⁹. O estudo de Schultheis *et al.*¹¹ também apoiaram essa premissa e encontraram uma correlação dos marcadores de EEG com leituras cognitivas e sintomas positivos e negativos em resposta ao tratamento modulador do NMDAr, seja por meio de inibidores ou coagonistas de receptores. Esses biomarcadores identificados confirmam hipóteses anteriores sobre compostos como o biopertin e a D-serina, mas não são conclusivos quanto à iclepertina, sugerindo um potencial limitado desses parâmetros de EEG como biomarcadores de resposta ao tratamento com iclepertina, que ainda deve ser avaliado em pesquisas futuras.

Vale ressaltar que, como qualquer revisão, esta teve limitações. Entre elas, o fato de os artigos usados para avaliar a eficácia da iclepertina e de outros inibidores de GlyT-1 terem sido poucos, e esses estudarem grupos específicos de pessoas, sendo que estudos maiores ainda estão em andamento.

Apesar dos resultados promissores encontrados em estudos com inibidores de GlyT-1, tanto em modelos animais quanto em ensaios clínicos preliminares, a pesquisa sobre o uso da iclepertina e de outros inibidores de GlyT-1 no

tratamento da esquizofrenia ainda está em andamento. Ensaio clínico de fase III estão sendo realizados para avaliar a eficácia e a segurança da iclepertina em uma população maior de pacientes, e os resultados desses estudos serão cruciais para determinar seu papel no tratamento da esquizofrenia.

Assim, a iclepertina representa uma nova e promissora abordagem para o tratamento dos déficits cognitivos associados à esquizofrenia. Se os resultados dos ensaios clínicos de fase III forem positivos, a iclepertina poderá se tornar a primeira terapia aprovada para tratar especificamente esses déficits, oferecendo nova esperança para pacientes que sofrem com os efeitos debilitantes da esquizofrenia. No entanto, é importante notar que mais pesquisas são necessárias para entender completamente os mecanismos de ação da iclepertina e seu impacto a longo prazo no tratamento da esquizofrenia.

CONCLUSÃO

Portanto, destaca-se a importância dessas intervenções farmacológicas na melhora dos sintomas negativos e gerais associados a esse complexo transtorno psiquiátrico. Os resultados dos ensaios clínicos revisados demonstram de forma consistente que a iclepertina, um dos inibidores de GlyT1 estudados, oferece benefícios significativos quando utilizada como tratamento adjunto. Houve uma redução nos sintomas negativos e uma melhora geral na função cognitiva

e social dos pacientes, conforme avaliado por escalas clínicas padronizadas.

Este estudo reforça a contínua importância da pesquisa e do desenvolvimento de novas terapias que visem não apenas mitigar os sintomas agudos da esquizofrenia, mas também promover a recuperação funcional e melhorar a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo. Investigações futuras devem continuar a explorar o potencial dos inibidores de GlyT1 e outras abordagens terapêuticas inovadoras para oferecer opções de tratamento mais eficazes e personalizadas para indivíduos afetados por esse transtorno mental devastador.

REFERÊNCIAS

1. Guths BO, Sausen TR. Esquizofrenia: revisão histórica e características neuropsicológicas do transtorno. *Rev Neurocienc* 2024;32:1-21. <https://doi.org/10.34024/rnc.2024.v32.15845>
2. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS). Transtornos mentais (Internet). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais>
3. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull* 2018;44:1195-203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
4. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. PCDT esquizofrenia – livro 2013-1 (Internet). 2013 (acessado em: 14/07/2023). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2013/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf/view>
5. Nunes PLP, Voltolini CB, Silva EF, Boleta-Ceranto DCF. Subtipos de esquizofrenia / Sub-types of schizophrenia. *Braz J Health Rev* 2020;3:12196-9. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n5-024>
6. Silva RC. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicol Usp* 2006;17:263-85. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642006000400014>
7. Wunderlich G, Blahova Z, Hake S, Ikezawa S, Marder S, Falkai P, *et al.* Efficacy and Safety of Iclepertin (BI 425809) in Patients With Schizophrenia: CONNEX, A Phase III Randomized Controlled Trial Program. *CNS Spectr* 2023;28:229. <https://doi.org/10.1017/S1092852923001530>

- 8.Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (internet). University of Oxford; 2009. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
- 9.Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24:775-8. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000100019>
- 10.Pei JC, Luo DZ, Gau SS, Chang CY, Lai WS. Directly and indirectly targeting the glycine modulatory site to modulate NMDA receptor function to address unmet medical needs of patients with schizophrenia. *Front Psychiatry* 2021;12:742058. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.742058>
- 11.Schultheis C, Rosenbrock H, Mack SR, Vinisko R, Schuelert N, Plano A, *et al.* Quantitative electroencephalography parameters as neurophysiological biomarkers of schizophrenia-related deficits: A Phase II substudy of patients treated with iclepertin (BI 425809). *Transl Psychiatry* 2022;12:329. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02096-5>
- 12.Zakowicz P, Pawlak J. Glycine transporters in schizophrenia. A new hope or informational noise? *Psychiatr Pol* 2022;56:217-28. <https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/126661>
- 13.Rosenbrock H, Desch M, Wunderlich G. Development of the novel GlyT1 inhibitor, iclepertin (BI 425809), for the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2023;273:1557-66. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01576-z>
- 14.Sun Y, Farzan F, Barr MS, Kirihara K, Fitzgerald PB, Light GA, *et al.* Defects of Gamma Oscillations in Auditory Steady-State Evoked Potential of Schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatr* 2018;30:27-38. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217078>
- 15.Koshiyama D, Thomas ML, Joshi YB, Molina JL, Tanaka-Koshiyama K, Sprock J, *et al.* Unique contributions of sensory discrimination and gamma synchronization deficits to cognitive, clinical, and psychosocial functional impairments in schizophrenia. *Schizophr Res* 2021;228:280-7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.042>
- 16.Pawlak A, Kaczmarek B, Wysokiński A, Strzelecki D. Sarcosine May Induce EGF Production or Inhibit the Decline in EGF Concentrations in Patients with Chronic Schizophrenia (Results of the PULSAR Study). *Pharmaceuticals* 2023;16:1557. <https://doi.org/10.3390/ph16111557>
- 17.Hudson MR, Rind G, O'brien TJ, Jones NC. Reversal of evoked gamma oscillation deficits is predictive of antipsychotic activity with a unique profile for clozapine. *Transl Psychiatry* 2016;6:e784. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.51>
- 18.Moschetti V, Desch M, Goetz S, Liesenfeld KH, Rosenbrock H, Kammerer KP, *et al.* Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral BI 425809, a Glycine Transporter 1 Inhibitor, in Healthy Male Volunteers: A Partially Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled,

First-in-Human Study. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017;43:239-49. <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0440-z>

19. Wolosker H, Balu DT. D-Serine as the gatekeeper of NMDA receptor activity: implications for the pharmacologic management of anxiety disorders. Transl Psychiatry. 2020;10:184. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00870-x>