UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da
neurobiologia das doenças psiquiátricas**

Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca

Ribeirão Preto

- 2012 -

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da
neurobiologia das doenças psiquiátricas**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Toxicologia para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Toxicologia

Orientada: Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca

Orientadora: Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz

Co-orientador: Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Ribeirão Preto

- 2012 -

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Balbão, Marina Salviato

Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da neurobiologia das doenças psiquiátricas. Ribeirão Preto, 2012. 147 p. : il. ; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Toxicologia.

Orientadora: Queiroz, Regina Helena Costa
Co-orientador: Hallak, Jaime Eduardo Cecílio

1. Esquizofrenia. 2. Epilepsia. 3. Depressão. 4. Transtorno Afetivo Bipolar.
5. Olanzapina. 6. Neuropeptídeos. 7. Aminoácidos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca

Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da neurobiologia das doenças psiquiátricas

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia
para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Toxicologia

Orientadora: Profª. Dra. Regina Helena Costa Queiroz

Co-orientador: Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

"Se fui capaz de ver mais longe, é porque me apoiei em ombros de gigantes".

Isaac Newton

À Deus,

mestre maior, por mais uma oportunidade de crescimento e aprendizado, pelo seu amparo, proteção, inspiração, auxílio e amor incondicionais.

Aos meus amados pais, Antonio Hélio e Maria da Penha,

pelos exemplos e ensinamentos preciosos, pelo apoio e incentivo incessantes, pelo amor e compreensão em todos os instantes da minha vida.

Ao Jonathan,

meu amado esposo e eterno companheiro, por sua incansável paciência, amor, compreensão, incentivo e auxílio. Sua doce presença e apoio tornam todos os meus sonhos possíveis.

Às minhas maravilhosas irmãs, Mariângela e Mariana,

pelo apoio incondicional, pelo amor e paciência fundamentais na minha vida.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

"Todos temos momentos brilhantes, e a maioria deles são graças ao estímulo de outras pessoas."

George Adams

À minha orientadora, Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz, por sua valiosa orientação e amizade, por confiar, acreditar e apoiar sempre o meu trabalho, tornando possível a concretização desse sonho.

Ao médico e docente responsável pelo Laboratório de Psicofarmacologia e pela Enfermaria de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Ala A), pela preciosa e fundamental orientação, supervisão e colaboração clínica e profissional durante todas as etapas deste estudo, pelas idéias, sugestões e enorme paciência.

À toda minha família querida, por todos os exemplos dignos de inspiração e eterno reconhecimento, compreensão, apoio e paciência ao longo dessa gratificante caminhada.

À querida amiga e companheira de laboratório, Flávia Isaura de Santi Ferreira, pela indispensável ajuda na realização e concretização desse trabalho, pelas discussões científicas, conversas, apoio, alegria e sincera amizade.

À excelente profissional e amiga querida, Andresa de Toledo Triffoni Melo, por sua indispensável ajuda, pela imensa paciência, alegria e disposição.

À querida amiga, Greyce Kelly Steinhorst Alcântara, por sua ajuda indispensável e pela realização da validação analítica para determinação dos aminoácidos plasmáticos.

Às companheiras e técnicas do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas, Sônia Aparecida Carvalho Dreossi, Gilda Alves Carvalho Gatto e Maria Aparecida Buzeto, pela paciência, amizade e apoio em todos os momentos.

Aos amigos queridos e companheiros de laboratório, Ana Leonor Pardo Campos Godoy, Mateus Machado Bergamaschi e Samuel Remotto Alves Ferreira, pelo apoio e pelo convívio prazeroso em todo o tempo.

À secretária do Programa de Pós-graduação em Toxicologia, Rosemary Ioshimine Gerolineto, pela competência e gentileza em todos os momentos.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pela grande oportunidade de realização do curso de doutorado.

A todos os médicos, residentes, enfermeiros e funcionários da Enfermaria de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela imensa e indispensável colaboração.

A Profa. Dra. Maria Eugênia Queiroz Nassur e todo seu grupo de trabalho, pelos conselhos, sugestões e pela autorização e auxílio na utilização de seu laboratório.

A Profa. Dra. Pierina Suely Bonato e suas técnicas, Valquíria Aparecida Polisel Jabor e Luciana Ângulo de Faria, pela permissão e auxílio na utilização de seu laboratório e aparelhos.

À Profa. Dra. Eliane Candiani Arantes Braga, pelo auxílio na realização da dosagem dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar.

Ao Prof. Dr. Augusto César Cropanese Spadaro e sua técnica, Ana Cristina Morseli Polizello, por ceder seu laboratório e aparelhos para dosagem dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar.

Ao psiquiatra, Dr. Rafael Faria Sanches, pela permissão para o acesso aos pacientes do Grupo de Transtorno Afetivo Bipolar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sob sua coordenação.

À pesquisadora Flávia de Lima Osório, pelo precioso auxílio e orientação nas análises estatísticas referentes ao projeto.

A todos os pacientes e voluntários que, com tamanho entusiasmo e prontidão, participaram desta pesquisa.

À todos os queridos e inesquecíveis docentes da Universidade Federal de Alfenas, que me ensinaram a maravilhosa e gratificante profissão farmacêutica, com ética, profissionalismo e, acima de tudo, respeito ao paciente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro durante a execução do trabalho.

A todos que não foram citados, mas que de alguma maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

BALBAO, M. S. **Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da neurobiologia das doenças psiquiátricas.** 2012. 147f. Tese Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Os transtornos neuropsiquiátricos incluem-se entre as patologias de alta incidência, difícil identificação e prognósticos variados. Dentre eles se destaca a esquizofrenia, uma doença funcional do cérebro caracterizada essencialmente por uma fragmentação da estrutura básica dos processos de pensamento, acompanhada pela dificuldade em estabelecer a distinção entre experiências internas e externas. O presente estudo visa à investigação do risco cardíaco decorrente do ganho de peso causado pelo uso do antipsicótico olanzapina em pacientes esquizofrênicos, bem como a avaliação dos níveis dos neuropeptídeos relacionados ao balanço energético, a fim de estabelecer o mecanismo de ação responsável por este ganho de peso. Como a identificação conclusiva dos fatores etiológicos ou patogênicos dos transtornos neuropsiquiátricos permanece desconhecida, o trabalho visa ainda à avaliação dos níveis plasmáticos de alguns aminoácidos neurotransmissores, correlacionando-os a estes transtornos. Para a avaliação do risco cardíaco e do possível mecanismo do ganho de peso, um grupo de 30 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em início de terapia com a olanzapina foi submetido a avaliações antropométricas, bioquímicas e determinação plasmática de grelina, leptina, neuropeptídeo NPY e polipeptídeo YY durante 12 meses. A investigação da correlação entre transtornos neuropsiquiátricos e aminoácidos, foi realizada em outros 150 indivíduos subdivididos em cinco grupos de 30 pessoas, pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, epilepsia, depressão e transtorno afetivo bipolar, os quais foram comparados a um grupo controle. Os resultados obtidos referentes ao estudo do risco cardíaco foram demonstrados através do aumento significativo do peso, índice de massa corporal e circunferências de cintura e quadril. Em relação aos parâmetros bioquímicos, verificaram-se alterações clinicamente significativas nos níveis de colesterol, triglicérides, LDL-colesterol, glicose, insulina e cortisol. Quanto aos neuropeptídeos, observou-se aumento significativo na grelina e neuropeptídeo NPY. Os níveis plasmáticos dos aminoácidos não essenciais, glutamato, aspartato, serina, glicina e arginina, por sua vez, mostraram-se significativamente alterados nas patologias neuropsiquiátricas quando comparados ao grupo controle, sendo que o glutamato apresentou incremento altamente significativo em todas as patologias neuropsiquiátricas estudadas, evidenciando a íntima correlação entre este aminoácido e os transtornos supracitados, bem como a hipótese da hiperfunção glutamatérgica em nível periférico, isto é, valores plasmáticos. Neste contexto, evidenciou-se que a terapia com a olanzapina aumenta o risco cardíaco em decorrência da maior liberação dos hormônios orexígenos, podendo comprometer a qualidade de vida destes pacientes por favorecer a síndrome metabólica. Dessa forma, o estudo contribui para elucidação deste marcante efeito adverso da olanzapina que é o ganho de peso. Evidenciou-se, ainda, que a determinação dos aminoácidos plasmáticos, aliada a outras técnicas de avaliação em desenvolvimento e pesquisa, poderão servir como marcadores biológicos para os transtornos neuropsiquiátricos, bem como de medidas preventivas e no estabelecimento de uma nova perspectiva para alvos de futuros fármacos adjuvantes à terapia neuropsiquiátrica.

Palavras-chave: Esquizofrenia, Epilepsia, Depressão, Transtorno Afetivo Bipolar, Olanzapina, Neuropeptídeos, Aminoácidos.

ABSTRACT

BALBÃO, M. S. **Evaluation of neuropeptides and amino acids to elucidate the neurobiology of psychiatric diseases**. 2012. 147f. Thesis Doctoral. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Neuropsychiatric disorders are among diseases with high incidence, difficult to identify and with varied predictions. Among them stands out schizophrenia, a brain functional disease essentially characterized by fragmentation of the basic structure of thinking processes, accompanied by difficulty to distinguish between internal and external experiences. The present study aims to investigate cardiac risk in schizophrenic patients due to weight gain caused by the use of antipsychotic olanzapine, as well as evaluating the levels of neuropeptides related to energy balance in order to establish the mechanism of action responsible for such weight gain. As the conclusive identification of etiological or pathogenic factors of neuropsychiatric disorders remains unknown, the work also aims to assess the plasma levels of some neurotransmitter amino acids, correlating them with these disorders. For the evaluation of cardiac risk and the possible mechanism of weight gain, a group of 30 patients diagnosed with schizophrenia and at the start of olanzapine therapy underwent anthropometric evaluations and biochemical quantification of serum ghrelin, leptin, and neuropeptide NPY polypeptide YY 12 months. The investigation of the correlation between neuropsychiatric disorders and amino acids was performed in other 150 individuals divided into five groups of 30 persons, patients with schizophrenia, epilepsy, depression and bipolar disorder, which were compared to a control group. The results obtained for the study of cardiac risk were demonstrated by the significant increase in weight, body mass index and waist and hip circumferences. Regarding biochemical parameters, there were no clinically significant changes in cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, glucose, insulin and cortisol. Concerning neuropeptides, we could observe a significant increase in ghrelin and neuropeptide NPY. Plasma levels of nonessential amino acids, glutamate, aspartate, serine, glycine and arginine, in turn, were significantly altered in neuropsychiatric disorders. Glutamate showed a highly significant increase in all studied neuropsychiatric disorders, showing the close correlation between this amino acid and the aforementioned disorders, as well as the glutamatergic hyperfunction hypothesis at peripheral level, that is, plasma levels. In this context, it was observed that therapy with olanzapine increases cardiac risk due to augmented release of orexigenic hormones, which can compromise the quality of life of patients by promoting metabolic syndrome. Thus, it contributes to elucidation of this striking side effect of olanzapine which is the weight gain. It was also clear that the determination of plasma amino acids, combined with other evaluation techniques in research and development, may serve as biomarkers for neuropsychiatric disorders, as well as preventive measures and the establishment of a new perspective for future targets adjuvant therapy for neuropsychiatric drugs.

Keywords: Schizophrenia, Epilepsy, Depression, Bipolar Disorder, Olanzapine, Neuropeptides, Amino Acids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da olanzapina.	8
Figura 2. Rotas metabólicas da olanzapina.	10
Figura 3. Regulação neuro-hormonal do apetite e da saciedade.	13
Figura 4. Representação da produção, principais funções e inibição da grelina na alimentação e exercício físico.	18
Figura 5. Variação do peso em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	42
Figura 6. Variação do Índice de Massa Corporal (IMC) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	42
Figura 7. Variação da Circunferência da Cintura (CC) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	43
Figura 8. Variação da Circunferência do Quadril (CQ) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	43
Figura 9. Variação da Razão Cintura / Quadril (RCQ) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	44
Figura 10. Variação dos níveis de colesterol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	46
Figura 11. Variação dos níveis de triglicérides em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	46
Figura 12. Variação dos níveis de HDL-colesterol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	47
Figura 13. Variação dos níveis de LDL-colesterol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	47
Figura 14. Variação dos níveis de glicose em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	48
Figura 15. Variação dos níveis de insulina em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	48
Figura 16. Variação dos níveis de cortisol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	49
Figura 17. Variação dos níveis de homocisteína em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	49
Figura 18. Variação dos níveis do neuropeptídeo orexígeno grelina em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	51
Figura 19. Variação dos níveis do neuropeptídeo orexígeno Y (NPY) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	51
Figura 20. Variação dos níveis do neuropeptídeo anorexígeno leptina em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	52

Figura 21. Variação dos níveis do polipeptídeo anorexígeno YY (PYY) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.	52
Figura 22. Variação dos níveis de glutamato plasmático dos cinco grupos estudados.	91
Figura 23. Variação dos níveis de aspartato plasmático dos cinco grupos estudados.	91
Figura 24. Variação dos níveis de serina plasmática dos cinco grupos estudados.	92
Figura 25. Variação dos níveis de glicina plasmática dos cinco grupos estudados.	92
Figura 26. Variação dos níveis de arginina plasmática dos cinco grupos estudados.	93
Figura 27. Variação dos níveis de lisina plasmática dos cinco grupos estudados.	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da obesidade através do IMC, segundo o Consenso Latino-Americano de Obesidade.....	24
Tabela 2. Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade em função da circunferência da cintura para ambos os sexos.....	28
Tabela 3. Características sócio-demográficas dos pacientes esquizofrênicos envolvidos no estudo.....	38
Tabela 4. Medicamentos associados à terapêutica dos pacientes esquizofrênicos envolvidos no estudo.....	39
Tabela 5. Análise dos parâmetros antropométricos dos pacientes esquizofrênicos avaliados nos cinco tempos de estudo.	41
Tabela 6. Análise dos parâmetros bioquímicos dos pacientes esquizofrênicos avaliados nos cinco tempos de estudo.....	45
Tabela 7. Análise dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar dos pacientes esquizofrênicos avaliados nos cinco tempos de estudo.	50
Tabela 8. Correlação entre os parâmetros analisados do início ao final do estudo e os hormônios relacionados ao balanço energético.	53
Tabela 9. Análise do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos nos cinco tempos de estudo com as respectivas médias e desvios padrão para os pacientes esquizofrênicos avaliados.....	54
Tabela 10. Descrição das variáveis que caracterizam a amostra.	88
Tabela 11. Características sócio-demográficas da amostra envolvida no estudo.....	89
Tabela 12. Análise dos neurotransmissores plasmáticos para os cinco grupos estudados.	90
Tabela 13. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo controle (n = 30).....	94
Tabela 14. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com esquizofrenia.....	94
Tabela 15. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com epilepsia.....	95
Tabela 16. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com depressão.	95
Tabela 17. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com transtorno afetivo bipolar.....	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO Associação Brasileira de Estudos Sobre Obesidade
ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas
AgRP Proteína agouti-relacionada
AHA American Heart Association
AMPA Ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazole propiônico
ARC Núcleos para ventricular e arqueado hipotalâmico
AREP Ambulatório de Reabilitação Psicossocial
BDZ Benzodiazepínicos
CART Fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente
CC Circunferência da Cintura
CID-1010ª Edição da Classificação Internacional das Doenças
CKK Colecistocina
CLAE Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CRH Hormônio liberador de corticotropina
CYP Citocromo P450
CQ Circunferência do Quadril
DSM – IV Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana, 4ª edição
DP Desvio padrão
DVC Doenças cardiovasculares
EAM Enfarte agudo do miocárdio
ECA Epidemiological Catchment Area
EFC Ensino Fundamental Completo
EFI Ensino Fundamental Incompleto
ELISA Método de enzima imuno ensaio
EMC Ensino Médio Completo
EMI Ensino Médio Incompleto
EPQU Enfermaria de Psiquiatria
ERF Escala de Risco de Framingham
ESC Ensino Superior Completo
ESI Ensino Superior Incompleto
EUA Estados Unidos da América
FCFRP Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
FAPESP Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

FMO3 Flavina Mono Oxigenase
GCS Sistema de clivagem enzimática da glicina
GH Hormônio do crescimento ou somatotrofina
GHR-S Receptor secretagogo do hormônio do crescimento
HCFMRP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Hcy Homocistéina
HDL Lipoproteína de alta densidade
HHA Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
IL-2 Interleucina 2
IMC Índice de Massa Corpóreo
KA Ácido Kaínico ou Kainato
LDL Lipoproteína de baixa densidade
MANOVA Análise de variância multivariada
MK-801 Dizocilpina
NCEP National Cholesterol Education Program
NMDA Ácido N-metil-D-aspartato
NPY Neuropeptídeo Y
OMS Organização Mundial de Saúde
ONU Organização das Nações Unidas
PCP Fenciclidina
PCR Proteína C Reativa (PCR)
POMC Neurônios preopiomelanocortina
PP-fold Polipeptídeo pancreático-fold
PYY Polipeptídeo YY
RCQ Relação cintura / quadril
RDC Research Diagnostic Criteria
RNAm Ácido Ribonucleico mensageiro
SNC Sistema Nervoso Central
SHMT Serina hidroximetil transferase
SPSS Statistical Package for the Social Sciences
T0 Tempo zero
T1 Tempo um
T2 Tempo dois
T3 Tempo três
T4 Tempo quatro

TAB Transtorno Afetivo Bipolar

TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDM Transtorno Depressivo Maior

TGI Trato gastrointestinal

UDPGT Uridina Difosfato Glicuronil Transferase

VMAT-2 Transportador vesicular monoaminérgico-2

USP Universidade de São Paulo

α -MSH Hormônio estimulante α -melanócito

LISTA DE SÍMBOLOS

α Alfa

® Marca Registrada

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	i
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
LISTA DE SÍMBOLOS	ix
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	5
CAPÍTULO 1	6
Resumo	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1. Olanzapina	8
1.1.1. Farmacocinética da olanzapina.....	9
1.1.2. Farmacodinâmica da olanzapina	11
1.2. Controle Neuro-Hormonal da ingestão alimentar	12
1.2.1. Leptina	14
1.2.2. Grelina	16
1.2.3. Neuropeptídeo Y	19
1.2.4. Polipeptídeo YY	20
1.3. Obesidade	21
1.3.1. Conceitos e etiologia da obesidade.....	21
1.3.2. Classificação da obesidade	22
1.3.3. Comorbidades associadas à obesidade	25
1.3.4. Obesidade induzida por fármacos antipsicóticos	25
1.4. Doenças cardiovasculares.....	26
1.4.1. Fatores de risco para doenças cardiovasculares	26
1.4.2. Marcadores antropométricos	27
1.4.3. Marcadores bioquímicos	28
1.4.4. Escala de Risco de Framingham.....	30
2. OBJETIVOS.....	32
2.1. Objetivos gerais	32

2.2. Objetivos específicos.....	32
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	33
3.1. Casuística.....	33
3.1.1. Protocolo clínico.....	33
3.1.2. Pacientes.....	33
3.1.3. Coleta de material.....	34
3.2. Métodos.....	35
3.2.1. Determinação dos parâmetros antropométricos.....	35
3.2.2. Determinação dos parâmetros bioquímicos.....	36
3.2.3. Determinação do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos pela Escala de Risco de Framingham.....	36
3.2.4. Determinação dos hormônios endógenos leptina, grelina e neuropeptídios.....	36
3.2.5. Análise estatística.....	36
4. RESULTADOS.....	38
4.1. Avaliação do efeito do uso a médio prazo da olanzapina em pacientes esquizofrênicos.....	38
4.1.1. Pacientes.....	38
4.1.2. Análises antropométricas, bioquímicas e dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar.....	41
4.1.3. Análise do risco cardíaco pela Escala de Risco de Framingham.....	54
5. DISCUSSÃO.....	55
6. CONCLUSÕES.....	63
CAPÍTULO 2	64
1. INTRODUÇÃO.....	66
1.1. Doenças Psiquiátricas.....	66
1.1.1. Classificação dos transtornos psiquiátricos.....	66
1.1.2. Epidemiologia.....	68
1.1.3. Etiologia.....	70
1.2. Esquizofrenia.....	70
1.2.1. Neurotransmissores e a esquizofrenia.....	73
1.3. Transtorno Afetivo Bipolar.....	78
1.4. Depressão.....	80
1.5. Epilepsia.....	81
2. OBJETIVOS.....	83

2.1. Objetivos gerais	83
2.2. Objetivos específicos	83
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	84
3.1. Casuística	84
3.1.1. Protocolo clínico	84
3.1.2. Indivíduos	84
3.1.3. Coleta de material	85
3.2. Métodos	86
3.2.1. Determinação da concentração plasmática de aminoácidos por CLAE	86
3.2.2. Análise estatística	86
4. RESULTADOS	88
4.1. Avaliação dos neurotransmissores plasmáticos	88
5. DISCUSSÃO	96
6. CONCLUSÕES	100
APÊNDICES	117
ANEXOS	145

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Esquizofrenia

Conceitos e etiologia da esquizofrenia

A história dos psiquiatras e neurologistas que escreveram e teorizaram acerca da esquizofrenia encontra paralelo com a própria história da psiquiatria. Vários estudiosos, como Emil Kraepelin (1856-1926), Eugen Bleuler (1857-1939), Benedict A. Morel (1809-1873), Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) entre outros, são figuras importantes na história da esquizofrenia (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 1997).

O histórico conceitual da esquizofrenia data do final do século XIX com a denominação de “demência precoce” por Emil Kraepelin (EY; BERNARD; BRISSET, 1985).

Kraepelin estabeleceu uma classificação de transtornos mentais que se baseava no modelo médico. Seu objetivo era delinear a existência de doenças com etiologia, sintomatologia, curso e resultados comuns. Para denominar um desses transtornos, Kraepelin propôs o termo demência precoce, pois começava no início da vida e quase invariavelmente levava a problemas psíquicos. Seus sintomas característicos incluíam alucinações, perturbações da atenção, compreensão e fluxo de pensamento, esvaziamento afetivo e sintomas catatônicos. A etiologia era endógena, ou seja, o transtorno surgia devido a causas internas e apresentava três formas: hebefrênica, catatônica e paranóide (EY; BERNARD; BRISSET, 1981).

Outro cientista que teve importante influência sobre o conceito de esquizofrenia foi o psiquiatra suíço Eugen Bleuler, que introduziu o termo esquizofrenia (esquizo = cisão, frenia = mente) em 1911, a fim de definir uma doença psíquica caracterizada, basicamente, pela "cisão do pensamento, do afeto, da vontade e do sentimento subjetivo da personalidade" (GATTAZ, 2000). Para explicar melhor sua teoria relativa aos “cismas mentais internos” nesses pacientes, Bleuler descreveu sintomas fundamentais ou primários, específicos da esquizofrenia, que se tornaram conhecidos como os quatro “As” : associação desconexa de idéias, ambivalência, autismo e alterações de afeto. Bleuler também descreveu os sintomas

acessórios ou secundários, que incluíam alucinações e delírios (EY; BERNARD; BRISSET, 1981).

Diversos avanços, incluindo a definição objetiva e uniforme dos sintomas e critérios diagnósticos para esquizofrenia, o advento dos antipsicóticos, a caracterização de seus mecanismos de ação e padrões de respostas e, por fim, a identificação de anormalidades biológicas na doença, têm tornado possível o surgimento de classificações mais precisas de subtipos esquizofrênicos que levam em conta características de curso, resposta a tratamento, prognóstico e substrato patogênico. Dentre estas classificações, a dicotomização da esquizofrenia em subtipos I e II ou positivo e negativo proposta por Crow em 1980 é talvez a classificação mais conhecida. Segundo ele, os dois tipos podem refletir dois processos patológicos de etiologia e prognóstico distintos (KAPLAN; SADOCK, 2007).

Os sintomas positivos ou tipo I estão presentes com maior visibilidade na fase aguda da doença e incluem os delírios: idéias delirantes ou pensamentos irreais descritos como idéias individuais do doente que não são compartilhadas, isto é, um indivíduo que acredita estar sendo perseguido pela polícia secreta, e acha que é o responsável pelas guerras do mundo; as alucinações, percepções irreais: ouvir, ver, saborear, cheirar ou sentir algo irreal, sendo mais freqüente as alucinações auditivo-visuais; pensamento e discurso desorganizado, elaboração de frases sem sentido ou invenção de palavras; alterações do comportamento, ansiedade, impulsos, agressividade (AFONSO, 2002).

Os sintomas negativos ou tipo II são o resultado da perda ou diminuição das capacidades mentais, acompanham a evolução da doença e refletem um estado deficitário da motivação, das emoções, do discurso, do pensamento e das relações interpessoais (AFONSO, 2002), como a falta de vontade ou de iniciativa; isolamento social; apatia; indiferença emocional; pobreza do pensamento. Entretanto, estes sinais não se manifestam em todos os indivíduos esquizofrênicos (FREITAS; LUIS; FERREIRA, 2000).

A doença pode aparecer e desaparecer em ciclos de recidivas e remissões. Não há, contudo, sinais nem sintomas patognomônicos, podendo-se de alguma forma fazer referência a um quadro prodromico composto, em grande parte, por sintomas negativos, como por exemplo inversão do ciclo de sono, isolamento, perda de interesse por atividades anteriormente agradáveis, descuido com a higiene pessoal, idéias bizarras, comportamentos pouco habituais, dificuldades escolares e profissionais, entre outras. Culminando, posteriormente, com a fase inicial do transtorno e surgimento dos sintomas positivos (FREITAS; LUIS; FERREIRA, 2000).

Atualmente, as definições de esquizofrenia mais utilizadas são do “Research Diagnostic Criteria” (RDC), da 10ª Edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana, 4ª edição (DSM – IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Todos estes sistemas têm pontos em comum, pois requerem claras evidências de psicoses (alucinações, delírios e desordens de pensamento) que estão acontecendo ou ocorreram no passado, além de sintomas afetivos ou emocionais não proeminentes. Também há uma especificação quanto à duração mínima da doença, sendo de apenas duas semanas para o RDC, de um mês para o CID-10 e de seis meses para o DSM-IV (FRITH; JOHNSTON, 2003).

Concomitantemente com a evolução da definição e classificação da esquizofrenia, houve o desenvolvimento dos medicamentos antipsicóticos, utilizados no tratamento do transtorno a partir da década de 1950.

Os antipsicóticos, inicialmente denominados de neurolépticos ou tranquilizantes maiores (em oposição aos benzodiazepínicos, os tranquilizantes menores), são atualmente agrupados em duas categorias: antipsicóticos típicos e atípicos (KING; LAKSHMI; VORUGANTI, 2002; LÓPEZ-MUÑOZ; ALAMO; RUBIO; CUENCA, 2004).

Na década de 50, inicia-se a utilização da Clorpromazina na Europa, sendo considerada o primeiro dos antipsicóticos. Poucos anos após o início de sua utilização, uma nova classe foi introduzida, a das butirofenonas, tendo como protótipo o Haloperidol. Esses fármacos foram inicialmente denominados neurolépticos devido aos seus efeitos colaterais de natureza neurológica, principalmente os efeitos extrapiramidais (KING; LAKSHMI; VORUGANTI, 2002; LÓPEZ-MUÑOZ; ALAMO; RUBIO; CUENCA, 2004).

A partir da década de 80 há o surgimento dos antipsicóticos de nova geração ou atípicos que representaram uma evolução no tratamento farmacológico da esquizofrenia em razão de sua menor incidência de efeitos extrapiramidais. O processo de mudança inicia-se quando uma série de estudos demonstram a eficácia da clozapina em esquizofrenia refratária e sua superioridade em relação aos antipsicóticos convencionais (BECHELLI; CAETANO, 1992). Estes dados foram prontamente assimilados levando ao desenvolvimento de novos fármacos atípicos, tais como a olanzapina, amisulprida, aripiprazol, quetiapina, risperidona e ziprasidona.

Entretanto, as altas taxas de desenvolvimento de síndrome metabólica e morbidade e mortalidade cardiovascular consistentemente reportadas em pacientes esquizofrênicos tratados com antipsicóticos atípicos são alguns dos problemas enfrentados na terapia antipsicótica atual (WINKEL, 2010).

Não obstante o avanço farmacológico, a etiologia da esquizofrenia permanece desconhecida, tendo em vista a complexa e multifatorial neurobiologia da doença.

Dessa forma, a presente tese visa à avaliação do risco cardíaco e a provável elucidação do mecanismo responsável pelo ganho de peso em pacientes esquizofrênicos em tratamento com antipsicótico, bem como a avaliação de neurotransmissores para elucidação da neurobiologia dos transtornos neuropsiquiátricos.

O Capítulo 1 apresenta a avaliação e discussão do risco cardíaco decorrente do ganho de peso causado pelo uso a médio prazo do antipsicótico olanzapina em pacientes esquizofrênicos, bem como a elucidação do provável mecanismo deste ganho de peso através do estudo dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar.

O Capítulo 2, por sua vez, mostra a avaliação dos níveis plasmáticos dos aminoácidos glutamato, glicina, serina, arginina, aspartato e lisina em um grupo de indivíduos esquizofrênicos em tratamento com antipsicóticos, um grupo de indivíduos epiléticos sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com depressão sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com distúrbio afetivo bipolar sem tratamento antipsicótico, comparando-os a um grupo controle, visando estabelecer uma comprovada correlação entre os níveis destes neurotransmissores e as desordens clínicas acima citadas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos gerais

- ✓ Avaliar o risco cardíaco decorrente do ganho de peso causado pelo uso a médio prazo do antipsicótico olanzapina em pacientes esquizofrênicos;
- ✓ Avaliar os níveis dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar em pacientes esquizofrênicos, a fim de elucidar o provável mecanismo do ganho de peso decorrente da utilização a médio prazo do antipsicótico olanzapina;
- ✓ Avaliar os níveis plasmáticos de alguns aminoácidos neurotransmissores, a fim de estabelecer uma comprovada correlação entre estes níveis e os transtornos neuropsiquiátricos.

Objetivos específicos

- ✓ Avaliar os parâmetros antropométricos: peso, índice de massa corpóreo (IMC), circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ) e relação cintura / quadril (RCQ);
- ✓ Avaliar o perfil lipídico: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides;
- ✓ Avaliar os parâmetros bioquímicos: glicose, insulina e cortisol basais;
- ✓ Avaliar o risco cardíaco através da dosagem dos níveis de homocisteína (Hcy), proteína C reativa (PCR) e cálculo do risco cardiovascular pela Escala de Risco de Framingham;
- ✓ Avaliar os peptídeos endógenos ligados ao apetite: leptina, grelina e neuropeptídeos NPY e PYY;
- ✓ Avaliar os níveis plasmáticos dos aminoácidos glutamato, aspartato, serina, glicina, arginina e lisina em um grupo de indivíduos esquizofrênicos em tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com depressão sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com transtorno afetivo bipolar sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos epiléticos sem tratamento antipsicótico e compará-los a um grupo controle, a fim de estabelecer uma comprovada correlação entre os níveis destes aminoácidos e as desordens clínicas acima citadas.

CAPÍTULO 1

CAPÍTULO 1

Avaliação do risco cardíaco decorrente do ganho de peso causado pelo uso do antipsicótico olanzapina em pacientes esquizofrênicos e elucidação do provável mecanismo responsável pelo ganho de peso

Resumo

A olanzapina é um fármaco antipsicótico atípico utilizado no tratamento da esquizofrenia. Como efeitos adversos relacionados ao seu uso encontram-se obesidade, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo II e hipertensão, podendo acarretar no desenvolvimento de síndrome metabólica. Desta forma, o presente trabalho teve por objetivo investigar o efeito do uso a médio prazo da olanzapina em pacientes esquizofrênicos quanto aos parâmetros: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicose, insulina de jejum, cortisol basal, homocisteína, proteína C reativa (PCR), além dos parâmetros antropométricos peso, índice de massa corpóreo (IMC), circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ) e relação cintura / quadril (RCQ), os quais são relevantes na medida em que representam marcadores importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de risco cardiometabólico. A avaliação dos hormônios endógenos ligados ao apetite, tais como leptina, grelina e neuropeptídeos NPY e PYY são fundamentais para o estabelecimento de um possível mecanismo de ação para o ganho de peso causado pela olanzapina. Pode-se observar que o risco cardiovascular não pode ser avaliado através da dosagem de homocisteína e proteína C reativa, que se mostraram bastante estáveis durante o regime terapêutico com a olanzapina. Entretanto, os parâmetros antropométricos estudados e os níveis de colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol, glicose, insulina e cortisol, também associados ao risco cardíaco, mostraram aumentos clinicamente significativos. Quanto aos peptídeos anorexígenos, leptina e neuropeptídeo PYY, não houve variações relevantes no período estudado. Contudo, a comparação das médias das concentrações de grelina e neuropeptídeo NPY nos diferentes tempos de coleta mostrou um aumento com significância estatística, ratificando a correlação entre estes peptídeos orexígenos endógenos relacionados ao hábito alimentar e o ganho de peso decorrente da utilização do antipsicótico olanzapina. Para as análises estatísticas utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0. Os diferentes parâmetros foram testados por análise de variância multivariada (MANOVA), sendo o nível de significância fixado em $p < 0,05$.

1. INTRODUÇÃO

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

1.1. Olanzapina

A olanzapina é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, que inclui, entre outros, a clozapina, a risperidona, a ziprasidona e o aripiprazol. Estes fármacos são utilizados em uma ampla variedade de desordens psiquiátricas severas, entre elas, tratamentos de curto prazo de psicoses agudas, desordens maníaco e psicótico-depressivas, assim como em estados agitados de delírio e demência, além dos tratamentos de longo prazo nas desordens psicóticas crônicas como a esquizofrenia (GARDNER; BALDESSARINI; WARAICH, 2005).

A vantagem dos antipsicóticos atípicos e razão para sua introdução em larga escala na terapêutica está na menor incidência de efeitos extrapiramidais (tremores, distonia, hipocinesia, acatisia, síndrome extrapiramidal, entre outros, causados pelo bloqueio dos receptores de dopamina D₂ nos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais) induzidos por estes, em relação aos antipsicóticos convencionais (MATSUI-SAKATA; OHTANI; SAWADA, 2005).

Quimicamente a olanzapina é a 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno-[2,3-b]-[1,5]-benzodiazepina, e está classificada como uma tienobenzodiazepina, como mostra a figura 1. Como muitos antipsicóticos atípicos, em comparação aos típicos, a olanzapina possui uma maior afinidade pelos receptores de histamina, os muscarínicos e os α -adrenérgicos, além de apresentar uma afinidade maior pelo receptor de serotonina 5-HT₂ do que pelo receptor D₂ de dopamina (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

Figura 1. Estrutura química da olanzapina (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

1.1.1. Farmacocinética da olanzapina

1.1.1.1. Absorção e Distribuição

Após administração oral, a olanzapina é bem absorvida e alcança picos de concentração plasmática em cerca de 6 horas. Sofre amplo efeito de primeira passagem, sendo metabolizada pelas isoenzimas 1A2 e 2D6 (rota menor) do sistema do citocromo P-450, eliminando aproximadamente 40% da dose administrada antes de alcançar a circulação sistêmica. O metabolismo do fármaco, bem como a sua biodisponibilidade, não é afetado pela presença de alimentos no estômago, entretanto, pode aumentar ou diminuir na presença de agentes que induzem (tabaco) ou inibem (fluoxetina e ciprofloxacino) a atividade do citocromo P-450 1A2 (CALLAGHAN; BERGSTROM; PTAK; BEASLEY, 1999; ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

A olanzapina apresenta cinética linear dentro da margem terapêutica de dosagem. Seu tempo de meia-vida varia entre 21 a 54 horas (5-95%; média de 30 horas), e seu clearance plasmático aparente varia entre 12 a 47 L/h (5-95%, média de 25L/h) (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

Quando administrada uma vez ao dia, a olanzapina alcança concentrações plasmáticas de equilíbrio (*steady state*) em cerca de uma semana. Essas concentrações plasmáticas são, normalmente, cerca de duas vezes maiores do que aquelas alcançadas após dose única do fármaco. A concentração plasmática, tempo de meia-vida e clearance da olanzapina podem variar entre os indivíduos, de acordo com o gênero, idade e seus padrões de tabagismo (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

A olanzapina é extensivamente distribuída pelo corpo, apresentando um volume de distribuição de aproximadamente 1000 litros. No intervalo de 7 a 1100 ng/mL liga-se 93% às proteínas plasmáticas, primariamente à albumina e à glicoproteína α -1 ácida (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

1.1.1.2. Metabolismo e Eliminação

A olanzapina é amplamente metabolizada, pois somente 7% de uma dose oral única é encontrada na urina na forma de fármaco não alterado. Aproximadamente 57% e 30% da dose administrada é encontrada na urina e nas fezes, respectivamente, na forma de olanzapina inalterada e metabólitos. Após doses múltiplas, os principais metabólitos presentes na circulação são a olanzapina-10-N-glicuronato e a N-desmetil-olanzapina (Figura 2), na proporção de 44% e 31%, aproximadamente, no estado de equilíbrio. Ambos os metabólitos carecem de atividade farmacológica nessas concentrações (CALLAGHAN; BERGSTROM; PTAK; BEASLEY, 1999).

A glicuronidação direta e oxidação mediada pelo citocromo P450 (CYP) são os passos metabólicos primários para a olanzapina. Os estudos *in vitro* sugerem que as isoformas 1A2 e 2D6 do CYP, além do sistema flavina monooxigenase estão envolvidos na oxidação da olanzapina. *In vivo*, porém, a oxidação mediada pelo CYP 2D6 aparenta não ser tão relevante, uma vez que o clearance da olanzapina não se reduz em indivíduos com deficiência dessa enzima (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

Figura 2. Rotas metabólicas da olanzapina (Adaptado de: CALLAGHAN; BERGSTROM; PTAK; BEASLEY, 1999).

CYP = Citocromo P-450

FMO3 = Flavina Mono Oxigenase

UDPGT = Uridina Difosfato Glicuronil Transferase

1.1.2. Farmacodinâmica da olanzapina

A olanzapina é um antagonista seletivo monoaminérgico com afinidade pelos receptores de serotonina 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₆, dopamina D₁₋₄, histamina H₁ e receptores α -1 adrenérgicos. Antagoniza também, com afinidade moderada, os receptores de serotonina 5-HT₃ e os muscarínicos M₁₋₅. Liga-se de maneira fraca aos receptores GABA_A, benzodiazepínicos (BZD) e aos receptores β -adrenérgicos (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

O mecanismo pelo qual a olanzapina tem ação terapêutica na esquizofrenia é desconhecido. Supõe-se que a atividade se dê pelo antagonismo aos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos. O antagonismo aos outros receptores acima descritos pode explicar alguns de seus outros efeitos terapêuticos e adversos. O antagonismo aos receptores muscarínicos pode explicar os efeitos anticolinérgicos, enquanto o antagonismo aos receptores de histamina possivelmente explicam a sonolência observada durante o uso desse fármaco. Já o antagonismo aos receptores α -1 adrenérgicos explica a hipotensão ortostática observada (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

Os efeitos adversos associados ao uso da olanzapina descritos na literatura incluem: ganho de peso, resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemias e diabetes mellitus tipo 2 (NEWCOMER, 2004). Entre estes efeitos, o ganho de peso tem grande significância, já que o mesmo, associado à obesidade, é fator conhecido para o surgimento da hiperlipidemia e de outros transtornos endócrino-metabólicos, além de induzir situações de risco cardiovascular em seus usuários, normalmente pacientes esquizofrênicos que já possuem um risco de mortalidade por doença cardiovascular duas vezes maior que a população normal (MEYER; KORO, 2004).

Em trabalho realizado com a olanzapina, houve indução do ganho de peso em quase 80% dos pacientes analisados, sendo que um terço destes apresentou ganho de peso a uma taxa de incremento de 1% do IMC por semana, sendo que no fim de 8 semanas a média de IMC do grupo de pacientes analisados que desenvolveram ganho de peso já se encontrava na faixa de obesidade (HENNEN et al., 2004).

Vários mecanismos foram propostos para justificar o ganho de peso devido ao uso de antipsicóticos atípicos como a olanzapina, mesmo que sua relevância para a indução de hiperlipidemia ainda não esteja totalmente esclarecida. O antagonismo aos receptores de

histamina H_1 é um desses mecanismos, o qual é bem conhecido por causar ganho de peso devido ao possível aumento de apetite. A associação entre a alta afinidade pelo receptor H_1 e o ganho de peso é encontrada entre vários agentes psicotrópicos (KROEZE et al., 2003).

O antagonismo aos receptores serotoninérgicos $5-HT_{2c}$ poderia exercer papel adicional na responsabilidade pelo ganho de peso associado aos antipsicóticos atípicos, mas esta correlação é fraca, já que o representante dessa classe com maior afinidade pelo receptor de serotonina, a ziprasidona, mostra-se como o mais inócuo em relação ao aumento de peso (MEYER; KORO, 2004).

Mais recentemente, substâncias endógenas ligadas ao hábito alimentar têm sido correlacionadas com o ganho de peso induzido pelos medicamentos antipsicóticos atípicos, apesar de suas correlações ainda não terem sido completamente elucidadas.

1.2. Controle Neuro-Hormonal da ingestão alimentar

Os hábitos alimentares são regidos por um sistema de controle do apetite que envolve a liberação neuronal de substâncias orexígenas ou anorexígenas (KONTUREK et al., 2005). Existem dois tipos distintos de neurônios nos núcleos paraventricular e arqueado hipotalâmico (ARC) que são importantes no controle da ingestão alimentar:

- ✓ Neurônios preopiomelanocortina (POMC), ativados por hormônios anorexígenos, que liberam o hormônio estimulante α -melanócito (α -MSH) no centro da saciedade;
- ✓ Neurônios ativados por peptídeos orexígenos como a grelina, que liberam substâncias, incluindo o neuropeptídeo Y, no centro da fome.

O ARC integra entradas nervosas e humorais, como os enteropeptídeos orexígenos (grelina e orexinas) e peptídeos anorexígenos (colecistocinina, polipeptídeo YY, leptina e outros), que exercem um papel fisiológico na regulação do apetite e saciedade, como mostra a Figura 3 (KONTUREK et al., 2005).

1.2.1. Leptina

A leptina é uma proteína composta por 167 aminoácidos, e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2 (IL-2), sendo produzida principalmente no tecido adiposo (RESELAND et al., 2001). Seu pico de liberação ocorre durante a noite e nas primeiras horas da manhã, e sua meia-vida plasmática é de 30 minutos (SINHA et al., 1996; MAURIGERI et al., 2002). É responsável pelo controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central (SNC). A ação desse peptídeo no hipotálamo promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras em mamíferos (FRIEDMANN; HALAAS, 1998).

A ação da leptina é feita a partir da ativação de dois receptores específicos presentes nos órgãos alvos, os ObRb, de cadeia longa com maior quantidade de aminoácidos e maior expressão no hipotálamo, e os receptores de cadeia curta, os ObRa, com menor quantidade de aminoácidos, encontrados em outros órgãos como o pâncreas, mais especificamente nas células alfa (produtoras de glucagon) e gama (produtoras de somatostatina) das ilhotas de Langerhans (ROMERO; ZANESCO, 2006).

Substâncias como a insulina, os glicocorticóides e as citocinas pró-inflamatórias podem controlar a expressão da leptina. Estados infecciosos e as endotoxinas também podem elevar sua concentração plasmática. Inversamente, a testosterona, a exposição ao frio e as catecolaminas reduzem sua síntese. Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado e exercícios físicos intensos, provocam a diminuição dos níveis circulantes, comprovando, dessa maneira, a atuação do SNC na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos (SANDOVAL; DAVIS, 2003).

No ser humano, a leptina é produzida essencialmente pelo tecido adiposo branco (FRIEDMANN; HALAAS, 1998), e sua concentração plasmática está parcialmente relacionada ao tamanho da massa de tecido adiposo presente no corpo. Os mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina, envolvem tanto o número de células adiposas quanto a indução do RNAm (CONSIDINI et al., 1996).

Indivíduos obesos apresentam um aumento do número de células adiposas, o que significa uma maior quantidade de RNAm encontrada em seus adipócitos do que em indivíduos de peso normal (MAFFEI et al., 1995).

Entretanto, a concentração sérica de leptina não é dependente somente do tamanho do tecido adiposo, uma vez que a redução de 10% do peso corporal provoca diminuição de cerca de 53% da leptina plasmática, sugerindo que outros fatores, além da adiposidade tecidual, estão envolvidos na regulação de sua produção (LEYVA et al., 1998; SANDOVAL; DAVIS, 2003; VIERHAPPER et al., 2003).

A leptina reduz o apetite a partir da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o neuropeptídeo orexígeno Y (NPY), e também do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o hormônio estimulante de α -melanócito ou α -MSH, hormônio liberador de corticotropina (CRH) e substâncias sintetizadas em resposta à anfetamina e cocaína (FRIEDMANN; HALAAS, 1998).

Assim, altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar e baixos níveis induzem hiperfagia. Isso é comprovado em animais de laboratório obesos que apresentam baixos níveis de leptina ou total deficiência. No entanto, indivíduos obesos apresentam níveis plasmáticos de leptina cinco vezes mais elevados do que aqueles encontrados em sujeitos magros (CONSIDINI et al., 1996). As mulheres também possuem maior concentração plasmática de leptina que os homens (FRIEDMANN; HALAAS, 1998). Tais contrastes indicam que os mecanismos que controlam o metabolismo e o peso corporal em humanos são mais complexos do que se imagina, sendo necessárias maiores investigações relacionadas ao gênero e à espécie (VIERHAPPER et al., 2003).

A hiperleptinemia encontrada em pessoas obesas é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematoencefálica, fenômeno denominado resistência à leptina, semelhante ao que ocorre no diabetes mellitus (CONSIDINI et al., 1996).

Os benefícios terapêuticos do tratamento com leptina em indivíduos obesos são ainda controversos. Friedman e Halaas (1998) verificaram que em quatro semanas de administração exógena de leptina, tanto em indivíduos de peso normal quanto em obesos, levaram a uma perda significativa de peso. Entretanto, essa redução só foi verificada em indivíduos que não apresentavam hiperleptinemia por resistência a leptina (LEE; LEINUNG; ROZHAVSKAYA-ARENA; GRASSO, 2002; KALRA et al., 2003).

1.2.2. Grelina

A grelina é um hormônio gastrointestinal peptídico constituído de 28 aminoácidos com uma modificação octanóica no seu grupo hidroxil sobre a serina (NOBREGA, 1998), que é essencial para o desempenho de sua função liberadora de hormônio do crescimento (GH) (BEDNAREK et al., 2000).

A grelina é primariamente sintetizada no estômago e algumas evidências sugerem que também poderia ser sintetizada no hipotálamo. O sítio principal de sua secreção em adultos humanos é a mucosa oxíntica formadora de ácido estomacal. A grelina é produzida pelas células P/D1, um tipo celular distinto de outras células endócrinas que também expressam o transportador vesicular monoaminérgico-2 (VMAT-2), sugerindo uma possível participação da transmissão monoaminérgica na regulação da secreção de grelina (PALIK et al., 2005).

O hormônio grelina é um potente estimulador da liberação de GH nas células somatotróficas da hipófise e do hipotálamo, sendo o ligante endógeno para o receptor secretagogo de GH (GHS-R). Assim, a descoberta da grelina permitiu o aparecimento de um novo sistema regulatório para a secreção de GH, já que sua ação estimulatória para a liberação deste hormônio é mais acentuada em humanos do que em animais e é feita a partir da ativação do receptor GHS do tipo 1 (GHS1a) (SMITH et al., 1997; KOJIMA; HOSODA; MATSUO; KANGAWA, 2001; POMBO et al., 2001).

Além de sua ação como liberador de GH, a grelina possui outras importantes atividades, incluindo a estimulação da secreção lactotrófica e corticotrófica, atividade orexígena acoplada ao controle do gasto energético, controle da secreção ácida e da motilidade gástrica, influência sobre a função endócrina pancreática e metabolismo da glicose e ainda ações cardiovasculares e efeitos antiproliferativos em células neoplásicas (SMITH et al., 1997; DATE et al., 2000; ARVAT et al., 2001; KAMEGAI et al., 2001). Dentre as ações periféricas do ligante natural do receptor GHS, destacam-se a estimulação da secreção ácida e mobilidade gástrica em ratos e o esvaziamento gástrico em humanos (TSCHOP; SMILEY; HEIMAN, 2000).

Com relação ao seu papel cardioprotetor, sítios de ligação específicos para GHS estão presentes no sistema cardiovascular. Estudos mostram que a administração de grelina em voluntários jovens saudáveis é seguida por aumento do débito cardíaco sem nenhuma modificação em sua frequência. Os efeitos antiproliferativos da grelina mostram, ainda, suas

múltiplas atividades biológicas, sugerindo que essa substância pode exercer ações antineoplásicas, uma vez que receptores específicos para GHS têm sido encontrados em tecidos tumorais de órgãos que não têm a expressão desses receptores em condições fisiológicas normais (NAGAYA et al., 2001).

A acilação do peptídeo é necessária para a passagem na barreira hematoencefálica e essencial para sua ação liberadora de GH e outras atividades endócrinas (KOJIMA; HOSODA; DATE, 1999; BEDNAREK et al., 2000; MUCCIOLI et al., 2000). Entretanto, a grelina não-acilada circulante, em maiores quantidades que a acilada, não é biologicamente inativa, cabendo à mesma o desempenho de algumas ações não endócrinas, incluindo o efeito cardioprotetor e as ações antiproliferativas, por intermédio de sua ligação a diferentes subtipos de receptores GHS (CASSONI et al., 2001).

Estudos em modelos animais indicam que esse hormônio desempenha importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético (NAKAZATO et al., 2001). Outros estudos com roedores sugerem ainda que a grelina, administrada periféricamente ou centralmente, independentemente do GH, diminui a oxidação das gorduras e aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade (UKKOLA; POYKOO, 2002).

Sabe-se que os níveis de grelina são influenciados por mudanças agudas e crônicas no estado nutricional, encontrando-se elevados em estado de anorexia nervosa e reduzidos na obesidade (TSCHOP; SMILEY; HEIMAN, 2000; ROSICKA et al., 2003; LEIDY et al., 2004).

A grelina está diretamente envolvida na regulação a curto prazo do balanço energético. Níveis circulantes de grelina encontram-se aumentados durante jejum prolongado e em estados de hipoglicemia, e têm sua concentração diminuída após a refeição, administração intravenosa de glicose e sessão de alta intensidade de exercícios físicos (LEIDY et al., 2004). Pesquisadores confirmaram isto em um estudo realizado com os índios Pima, verificando que a concentração plasmática endógena de grelina no jejum estava elevada, o que demonstra uma relação inversa entre estes níveis e a ingestão energética (SALBE; TSHOP; DELPARIGI; VENTI; TATARANNI, 2004).

A liberação endógena de grelina encontra-se reduzida após ingestão alimentar, retornando progressivamente aos valores basais próximo ao término do período pós-prandial. Estudos prévios envolvendo liberação desse hormônio em humanos mostram que são os tipos

de nutrientes contidos na refeição, e não o seu volume, os responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós-prandial dos níveis plasmáticos de grelina. Esses achados sugerem ainda que a contribuição do peptídeo na regulação pós-prandial da alimentação pode diferir dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido (ERDMANN et al., 2004).

Sua concentração plasmática é diminuída após refeições ricas em carboidratos, concomitantemente à elevação de insulina plasmática. Por outro lado, níveis plasmáticos aumentados de grelina foram encontrados após refeições ricas em proteína animal e lipídeos, associados ao pequeno aumento da insulina plasmática (ERDMANN et al., 2004; SALBE; TSHOP; DELPARIGI; VENTI; TATARANNI, 2004).

A relação de inibição, locais de produção e atuação da grelina podem ser visualizadas na Figura 4 abaixo.

Figura 4. Representação da produção, principais funções e inibição da grelina na alimentação e exercício físico (LOPES, 2010).

Assim, os achados envolvendo os peptídeos anorexígeno leptina e orexígeno grelina, abrem novos campos de estudo para o controle da obesidade, principalmente nas áreas de nutrição e metabolismo. Contudo, o aprofundamento dos conhecimentos sobre esses peptídeos torna-se de grande relevância na manutenção e preservação da qualidade de vida da população, a fim de proporcionar novas abordagens terapêuticas no tratamento e prevenção da

obesidade, seja ela de origem alimentar, endócrina ou medicamentosa (ROMERO; ZANESCO, 2006).

1.2.3. Neuropeptídeo Y

O neuropeptídeo Y (NPY) é um potente e bem conhecido orexígeno endógeno que encontra-se largamente distribuído nas regiões do cérebro, sendo um dos neuropeptídeos mais abundantes do sistema nervoso, tanto em nível central como periférico. O neuropeptídeo Y está contido em uma pequena população de neurônios hipotalâmicos no núcleo arqueado, a partir de onde os neurônios projetam-se extensamente para outras regiões do hipotálamo originando uma intrincada enervação diencefálica. O NPY tem um poderoso efeito sobre o comportamento alimentar e sua administração centralmente promove um estado positivo no balanço energético e um aumento no armazenamento de gordura (HÖKFELT et al., 1998).

O NPY é o único entre os neurotransmissores que provoca um aumento da ingestão alimentar, uma vez que a sua contínua administração no cérebro reproduz os padrões normais de alimentação intermitente em animais saciados sem desenvolver tolerância, e acelera o ganho de peso culminando em obesidade idêntica à produzida em modelos geneticamente modificados (INUI, 1999).

A via do NPY é ativada como resposta aos sinais associados com o declínio das reservas de gordura. Esta resposta ocorre quando o organismo é privado de alimento, assim como nos indivíduos com deficiência de insulina em consequência de diabetes mellitus não controlada. A resposta consiste num aumento da expressão do gene do NPY no núcleo arqueado com conseqüente aumento da libertação deste no núcleo paraventricular. A atividade do peptídeo e sua respectiva via de ação também encontra-se aumentada em outras situações associadas à perda de peso, como por exemplo a restrição calórica, a lactação e o exercício físico. Esta resposta é mediada, pelo menos em parte, através da redução do *feedback* negativo da insulina e da leptina (WOODS et al., 1998).

A leptina inibe a atividade neuronal mediada pelo NPY no hipotálamo, além de reduzir os níveis de RNA mensageiro de NPY no núcleo arqueado e os níveis de NPY nos núcleos paraventricular, dorsomediano e arqueado (KING et al., 2000).

A interação do NPY com os glicocorticóides parece também ocupar um papel importante nas respostas geradas por este neuropeptídeo, podendo-se verificar a existência de uma curva de *feedback* positivo entre NPY e glicocorticóides. Uma grande variedade de dados sugere que distúrbios na atividade endógena de esteróides e outros mediadores podem contribuir para o desenvolvimento e manutenção de padrões anormais de alimentação e de ganho de peso (INUI, 1999).

Dessa forma, o NPY desempenha um papel relevante no balanço energético, no entanto a leptina é capaz de atuar através de muitas outras vias além daquelas que envolvem o NPY, a fim de manter em equilíbrio energético corporal (INUI, 1999).

1.2.4. Polipeptídeo YY

O Polipeptídeo YY (PYY) pertence à família do polipeptídeo pancreatico-fold (PP-*fold*), assim como o NPY. Trata-se de um peptídeo anorexígeno de 36 aminoácidos que requer do terminal carboxi-glicosilação para suas bioatividades. O PYY é produzido principalmente pelas células intestinais distais (KIM et al., 2005), sendo secretado pós-prandialmente proporcionalmente à carga calórica que atinge essas células. A secreção do PYY pós-prandial é bifásica, sendo inicialmente estimulada por projeções neurais atropina sensitivas do intestino proximal, seguida de estimulação direta do nutriente no intestino distal (LIN; TAYLOR, 2004).

O papel do PYY na saciedade foi descrito em uma série de estudos que atribuíram a esse peptídeo uma promessa terapêutica anti-obesidade (BATTERHAM et al., 2002). Nestes estudos, a administração periférica do produto clivado bioativo do PYY, o PYY₃₋₃₆, em doses fisiológicas, reduziu a ingestão de alimentos e peso corpóreo em ratos. Em humanos, as infusões de PYY₃₋₃₆ em concentrações pós-prandiais diminuíram a fome e a ingestão de alimentos para 36%, sem causar náusea, afetar o paladar ou ser seguida por hiperfagia compensatória. Interessantemente, também observou-se que os níveis de PYY₃₋₃₆ foram menores em indivíduos obesos do que em pessoas magras, sendo esses dados consistentes com seu possível papel na patogênese da obesidade (CUMMINGS; OVERDUIM, 2007).

1.3. Obesidade

1.3.1. Conceitos e etiologia da obesidade

A obesidade, ao longo do tempo, tem recebido várias definições, entre elas podemos destacar algumas, como o “excesso de gordura corporal” ou ainda “peso 20% acima do ideal”. Entretanto, na própria literatura não existe uma definição precisa a respeito do que é “ideal” ou o que é “excesso” (HIRSCH, 1997). A obesidade pode também ser definida como o excesso de tecido adiposo, entretanto, não existe uma definição clara sobre a quantidade normal de gordura que um indivíduo deve possuir (MACDONALD, 2000).

Trata-se de doença classificada como crônica desde 1985, segundo o Consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, associada a outros fatores de risco e podendo ser considerada como uma das principais responsáveis por aproximadamente 300 mil óbitos por ano nos EUA, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995; GREENWAY; SMITH, 2000).

A Associação Brasileira de Estudos Sobre Obesidade (ABESO), durante o Congresso Latino-Americano de Obesidade, realizado em 1998, conceituou obesidade como sendo “uma enfermidade crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura, a tal nível que comprometa a saúde do indivíduo” (MACDONALD, 2000), sendo suas principais causas:

- ✓ Gasto energético reduzido;
- ✓ Quociente respiratório elevado;
- ✓ Resistência à insulina;
- ✓ Hiperinsulinismo compensatório;
- ✓ Acúmulo excessivo de gordura visceral;
- ✓ Hipercortisolismo funcional;
- ✓ Hipogonadismo secundário;
- ✓ Hiperatividade do sistema nervoso simpático;
- ✓ Hiperleptinemia;
- ✓ Hiperestimulação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal;

- ✓ Atividade neurofisiológica aumentada do NPY;
- ✓ Obesidade secundária a utilização de fármacos, como glicocorticóides, alguns antidepressivos e antiepiléticos, lítio, antipsicóticos atípicos, fenotiazidas e medroxiprogesterona.

Estudos estatísticos mostram que, da variante transmissível total da doença, 25% são atribuídos a fatores genéticos, 30% a fatores culturais e 45% a outros fatores ambientais não transmissíveis e considera-se que exista uma influência maior da genética no acúmulo de gordura visceral do que na subcutânea. O excesso de gordura corporal, porém, está determinado pela herança cultural e pela herança genética, sendo que a interação genético-ambiental promove o desenvolvimento de obesidade no indivíduo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

As causas genéticas contêm todos os fatores orgânicos que podem contribuir para uma ingestão alimentar excessiva ou uma tendência elevada de acúmulo de gordura. Há muitos genes envolvidos com estes mecanismos de controle e alterações nestes genes podem favorecer ou causar o desenvolvimento de obesidade. Entre eles está o gene que codifica a leptina e seu receptor (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

As causas ambientais mostradas são a inatividade física, a alimentação rica em gordura e o estresse crônico. Numa pequena porcentagem dos casos, a obesidade pode ser determinada por transtornos endócrinos. Alguns medicamentos também podem ser causa de aumento de peso, como os glicocorticóides, os progestágenos sintéticos, os antidepressivos tricíclicos, a ciproheptadina, as fenotiazinas e o carbonato de lítio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

1.3.2. Classificação da obesidade

No Consenso Latino-Americano de Obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998), aprovado pela OMS, a obesidade pode ser classificada de acordo com a distribuição de gordura corporal, como se segue:

✓ Abdominal: caracteriza-se pelo acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, podendo estar associada, na maioria das vezes, à distúrbios metabólicos. Além disso, essa distribuição é mais comum em homens ou mulheres pós-menopáusicas;

✓ Ginecóide: caracteriza-se pelo acúmulo de tecido adiposo na região infra-umbilical, podendo acarretar problemas, principalmente nas articulações. A incidência desse tipo de obesidade torna-se mais comum em mulheres pré-menopáusicas;

✓ Universal: caracteriza-se pela distribuição uniforme de tecido adiposo por todo o corpo.

A obesidade pode ser mensurada através de métodos antropométricos, como perímetro, dobras cutâneas, densidade corporal, água corporal total, impedância bioelétrica tetrapolar, interactância infravermelha, ativação de nêutrons, tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear, ou através de exames laboratoriais, pela dosagem da glicemia, colesterol total e frações e triglicérides (GOKCEL et al., 2002).

Entretanto, em nível ambulatorial, a determinação do índice de massa corpóreo (IMC), obtido através da razão entre o peso (quilogramas) e o quadrado da altura (metro quadrado), tem permitido definir para homens (na faixa etária de 20 a 25 anos) e mulheres (na faixa etária de 19 a 24 anos) valores médios de referência correspondentes a $22,5 \text{ Kg/m}^2$ e $21,5 \text{ Kg/m}^2$, respectivamente, sendo que esses valores de referência permitem classificar os pacientes em obesos ou não obesos. Entretanto, o IMC não distingue massa muscular de tecido adiposo, podendo levar a diagnósticos inadequados. Assim, freqüentemente, torna-se necessário recorrer a outros critérios de avaliação de obesidade como os citados anteriormente (GOKCEL et al., 2002).

O Consenso Latino-Americano de Obesidade (1998) preconizou uma classificação da obesidade baseado no IMC e em riscos associados, conforme apresentado na tabela 1:

Tabela 1. Classificação da obesidade através do IMC, segundo o Consenso Latino-Americano de Obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Classificação da Obesidade	IMC (Kg/m²)	Risco de Comorbidades
Baixo peso	até 18,5	Baixo (risco de outros problemas clínicos)
Normal	de 18,5 a 24,9	Médio
Sobrepeso	de 25,0 a 29,9	Aumentado
Obesidade grau I	de 30,0 a 34,9	Moderado
Obesidade grau II	de 35,0 a 39,9	Severo
Obesidade grau III	acima de 40,0	Muito severo

As categorias de IMC apresentadas na Tabela 1 foram calculadas de acordo com os dados estatísticos que relacionam o trinômio: qualidade de vida, obesidade e riscos à saúde. Esses cálculos foram realizados em milhares de voluntários nos Estados Unidos da América (EUA), portanto alguns grupos étnicos isolados podem requerer valores especiais de IMC (MACDONALD, 2000).

Outra variável que está sendo recomendada para avaliação da obesidade intra-abdominal ou visceral está relacionada à circunferência abdominal, considerada, segundo a OMS, a metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca em posição de inspiração. Do ponto de vista quantitativo, valores superiores a 98 e 88 cm para homens e mulheres respectivamente, podem aumentar as chances do aparecimento de comorbidades relacionadas à obesidade (LEAN; HAN; MORRISON, 1995; MACDONALD, 2000; GOKCEL et al., 2002).

O acúmulo de gordura na região abdominal está estreitamente relacionado com a resistência periférica à insulina, levando a aumento de risco de desenvolvimento de diabetes, hipertensão e dislipidemias, aumentando o risco de mortalidade (PUCCINI; GOIHMAN, 1996; COLLAZO-CLAVEL, 1999).

1.3.3. Comorbidades associadas à obesidade

Em muitos países, independentemente do estágio sócio-econômico, o aumento de obesidade observado nas últimas décadas confere a esta patologia uma grande preocupação em termos de saúde pública na atualidade. A obesidade está relacionada a um aumento no índice de mortalidade, podendo originar outros problemas de saúde secundários, tais como o diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças cardiovasculares, câncer, osteoartrite, diminuição da capacidade pulmonar, síndrome da apnéia noturna e doença da vesícula biliar (DIEHL, 1991; PUCCINI; GOIHMAN, 1996; COLLAZO-CLAVEL, 1999). Dessa forma, as doenças associadas à obesidade, na maioria das vezes, produzem um impacto altamente negativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes (FONTAINE; CHESKIN; BAROFSHKY, 1996; RICHARDS; ADAMS; HUNT, 2000; HILL; BILLINGTON, 2002).

A obesidade também pode estar relacionada a um aumento no número de problemas de saúde mental, como depressão, baixa auto-estima devido à imagem corporal e outras patologias (STUNKARD; WADDEN, 1992; RICHARDS; ADAMS; HUNT, 2000; HILL; BILLINGTON, 2002).

A OMS, ao longo dos anos vem enfatizando a importância que representa o estudo da obesidade, especialmente para identificar populações de risco, auxiliar nas políticas públicas de saúde e criar um banco de dados para posterior monitorização dos programas de controle a serem implantados (MOTA et al., 1993; ONIS et al., 1993; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

1.3.4. Obesidade induzida por fármacos antipsicóticos

A esquizofrenia é uma patologia severa e incapacitante que afeta cerca de 1% da população adulta mundial (MCGUFFIN; OWEN; FARMER, 1995). Seu tratamento inclui o uso de fármacos de ação antipsicótica, sendo que o aumento de peso é um efeito adverso observado frequentemente nessas terapias, tanto em adolescentes como em adultos (ALLISON et al., 1999a ; RATZONI et al., 2002). Enquanto a maioria dos antipsicóticos convencionais produz um ganho de peso apenas modesto, os antipsicóticos atípicos: clozapina, risperidona, olanzapina e quetiapina estão associados a um ganho de peso mais

acentuado (BASSON et al., 2001). Testes clínicos de eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos mostraram que 50 a 80% dos pacientes apresentam incremento de peso, alcançando valores de até 20% de aumento de peso em relação ao peso inicial (BRIFFA; MEEHAN, 1998; ALLISON et al., 1999a; ALLISON et al., 1999b).

O aumento de peso é um fator freqüente de não adesão aos fármacos antipsicóticos, pois contribui potencialmente para o aumento de comorbidades, incluindo as doenças cardiovasculares, intolerância à glicose, diabetes mellitus e apnéia do sono (DIEHL, 1991; PUCCINI; GOIHMAN, 1996; COLLAZO-CLAVEL, 1999).

1.4. Doenças cardiovasculares

1.4.1. Fatores de risco para doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo a principal causa de mortalidade na população brasileira (INEU et al., 2006; MANSUR et al., 2009). Trata-se de uma doença multifatorial e sua prevenção passa pela identificação de um conjunto de fatores de risco associados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

O risco de se desenvolver doenças crônico-degenerativas é avaliado com base na análise conjunta de características que aumentam a probabilidade de um indivíduo vir a apresentar a doença. Contudo, é necessário distinguir o conceito de fator de risco, isto é, agente causal, de marcador de risco, associação com maior risco, porém sem causalidade estabelecida (GRUNDY et al., 1998; ARMAGANIAN; BATLOUNI, 2000). O conhecimento tanto dos fatores quanto dos marcadores de risco é fundamental para o estabelecimento de estratégias de prevenção das doenças cardiovasculares (GRUNDY et al., 1998; MENDONÇA, 2001).

Entre os fatores de risco de maior probabilidade para o desenvolvimento DCV estabelecidos desde o estudo de Framingham, destacam-se o fumo, a hipertensão arterial, as dislipidemias e o diabetes mellitus. A obesidade e a inatividade física também foram positivamente associadas com o risco de desenvolver DCV, constituindo-se nos fatores de risco mais significativos (GRUNDY et al., 1998). Da mesma forma, o National Cholesterol

Education Program (NCEP), a American Heart Association (AHA), a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Cardiologia têm assinalado a fundamental implicação da obesidade, da dieta e da inatividade física no risco cardiovascular (KRAUSS et al., 2000; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

1.4.2. Marcadores antropométricos

A OMS indica o uso da antropometria para a vigilância dos fatores de risco das doenças crônicas. Além do peso e da altura, recomenda a medida da cintura e do quadril como formas de avaliar a deposição da gordura abdominal. Esses parâmetros antropométricos têm a vantagem de apresentar fácil mensuração e obtenção a baixo custo, podendo ser utilizados tanto na saúde pública quanto na clínica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

O Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 25 kg/m^2 , que caracteriza o sobrepeso, está associado ao maior risco de desenvolvimento de morbididades crônicas não transmissíveis, sendo este gradativo e contínuo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Entretanto, como os indivíduos diferem em relação à composição corporal e localização da gordura, o uso do IMC deve ser associado a medidas da distribuição de gordura, como forma de melhor prever o risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998; JANSSEN et al., 2002).

Os homens tendem a ter maior proporção de gordura abdominal, conferindo-lhes o chamado padrão masculino ou andróide de distribuição de gordura. Por outro lado, as mulheres tendem a ter maior quantidade de gordura na região glútea, apresentando o padrão feminino ou ginecóide de distribuição de gordura corporal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Este padrão pode ser avaliado pela Relação Cintura-Quadril (RCQ) que é calculada dividindo-se o diâmetro da cintura pelo do quadril. De maneira geral, considera-se que exista maior risco para os adultos se os valores da RCQ são superiores a 0,9 em homens ou 0,85 em mulheres (BRAY, 1989). A razão cintura/altura (RCA) (LEE et al., 1995) e circunferência da cintura (LEAN; HAN; MORRISON, 1995) também podem ser utilizadas na avaliação do padrão de distribuição de gordura corporal. Porém, a RCQ e a circunferência da cintura (CC), são as medidas mais utilizadas para estimar a gordura abdominal que, por sua vez, relaciona-se à quantidade de tecido adiposo visceral (EGGER, 1995).

Atualmente, aceita-se que a simples determinação da CC possa ser suficiente para categorizar, conforme o sexo, o risco de complicações metabólicas, como indicado na Tabela 2.

Tabela 2. Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade em função da circunferência da cintura para ambos os sexos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Sexo	Risco Aumentado	Risco Muito Aumentado
Homem	94 cm	102 cm
Mulher	80 cm	80 cm

Entretanto, estes valores podem ser específicos para cada população, não tendo sido ainda suficientemente estudados em populações latino-americanas para que se determinem pontos de corte específicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

1.4.3. Marcadores bioquímicos

Estudos epidemiológicos longitudinais têm demonstrado que existe uma correlação direta entre os níveis de colesterol plasmático e triglicerídeos e o aumento de doenças cardiovasculares (SCHULTE; CULLEN; ASSMANN, 1999; KANNEL, 2000). Essa correlação depende, particularmente, da concentração das lipoproteínas de alta (HDL) e baixa densidades (LDL) que transportam o colesterol na corrente sanguínea (BERTOLAMI, 2000).

Os mecanismos pelos quais as diversas lipoproteínas se relacionam com as doenças cardiovasculares são complexos, envolvendo a formação de células espumosas, resposta inflamatória, alterações plaquetárias, alterações do endotélio e formação de placas ateroscleróticas (BERTOLAMI, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001). Entre os fatores de risco envolvidos neste processo têm-se as dislipidemias, o diabetes, a hipertensão arterial, o tabagismo e concentrações elevadas de homocisteína (SCHAEFER, 2002).

As dislipidemias podem ser classificadas, do ponto de vista laboratorial, em hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e/ou da fração LDL-colesterol $\geq$

160mg/dL), hipertrigliceridemia isolada (elevação isolada dos triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$), hiperlipidemia mista (colesterol total $\geq 200\text{mg/dL}$ ou triglicerídeos $\geq 150\text{mg/dL}$ e LDL-colesterol $\geq 160\text{mg/dL}$) e diminuição isolada do HDL-colesterol (homens $< 40\text{mg/dL}$ e mulheres $< 50\text{mg/dL}$) ou associada ao aumento dos triglicerídeos ou LDL-colesterol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Além das dislipidemias, há indícios de que níveis elevados de homocisteína e proteína C reativa estão associados com maior risco de doenças cardiovasculares, o que permite classificá-las como possíveis marcadores de risco (TAVARES, 2000; MARCHESINI et al., 2002).

A homocisteína é um aminoácido derivado do metabolismo da metionina e sua elevação tem sido associada à disfunção do endotélio, trombose e maior gravidade da aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001). Entretanto, ainda não há consenso quanto à eficácia em reduzir-se a concentração dessas substâncias para reduzir-se o risco de desenvolvimento das doenças citadas; portanto, mais estudos são necessários para elucidar o papel dessas substâncias no processo aterosclerótico (TAVARES, 2000; MARCHESINI et al., 2002).

A proteína C reativa, por sua vez, é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos que aumenta rapidamente no plasma em resposta à lesão tecidual, infecção e inflamação (DANESH et al., 2000; RIDKER, 2001), ou condições como obesidade (NGUYEN *et al*, 2009). Além de ser um marcador de inflamação subclínica associada com a aterosclerose, também é utilizada como um preditor independente de eventos cardiovasculares (FOROUHI *et al*, 2001). Estudos mostram que níveis de PCR acima de 1,0 mg/L, associados a aumento da circunferência da cintura, podem auxiliar na identificação precoce de risco para doença aterosclerótica (SILVA et al., 2009).

Sabe-se também que na obesidade o nível e a função de diversos hormônios encontram-se alterados, principalmente aqueles relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), como o cortisol (LORDELO; MANCINI; CERCATO; HALPERN, 2007). Apesar dos inúmeros estudos e das sutis alterações encontradas nos níveis de cortisol, ainda não há evidência de hipercortisolismo clínico ou bioquímico em indivíduos obesos.

Segundo Salehie et al (2005) os dois parâmetros principais utilizados para avaliar hipercortisolismo sistêmico são o cortisol urinário livre e o cortisol sérico, sendo o último mais importante e preciso. Entretanto, a avaliação do cortisol sérico pode ser influenciada por

flutuações momentâneas devido à secreção episódica. Assim, apesar de não haver hipercortisolismo bioquímico, o hipercortisolismo funcional comprovado na obesidade abdominal poderia contribuir para a síndrome metabólica, isto é, associação, num mesmo indivíduo, de dislipidemia, diabetes mellitus do tipo 2 ou intolerância à glicose, hipertensão arterial e excesso de peso ou obesidade, cujas características se assemelham às manifestações da síndrome de Cushing, tais como o aumento de peso e a deposição de gordura nas regiões do tronco, pescoço e faces (LORDELO; MANCINI; CERCATO; HALPERN, 2007; MATOS et al., 2003).

1.4.4. Escala de Risco de Framingham

Como os indivíduos, de uma maneira geral, podem apresentar múltiplos fatores de risco, é possível predizer o risco absoluto de se desenvolver doença cardíaca coronariana, isto é, angina, infarto agudo do miocárdio (EAM) e morte utilizando-se os escores de risco de Framingham (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001; SCHAEFER, 2002).

A escala de risco de Framingham foi construída com base no estudo Framingham, uma pesquisa observacional prospectiva, que orreu em uma pequena cidade do nordeste dos Estados Unidos (WILSON; D'AGOSTINHO; LEVY; BELANGER; SILBERSHATZ; KANNEL, 1998). Este estudo avaliou, durante 50 anos, a pressão arterial, tabagismo, perfil lipídico e outras características, de 5.300 indivíduos de diferentes etnias, residentes em Framingham, com idades entre os 30 e os 74 anos à data da observação inicial, bem como as suas causas de morte e doença. Estes dados foram usados para calcular o risco absoluto de eventos coronários, fatais e não fatais, em 10 anos. Esta escala avalia mortalidade e morbidade por doença (MAFRA; OLIVEIRA, 2008).

Foram criadas quatro folhas de cálculo do risco cardiovascular, sendo uma com base no colesterol total e outra no LDL-colesterol, para cada um dos sexos. Os parâmetros usados para o cálculo do risco cardiovascular global são, em categorias, a idade, o colesterol total, o HDL-colesterol, a pressão arterial e, ainda, a presença ou não de diabetes e tabagismo. Um risco em 10 anos superior ou igual a 20% foi arbitrariamente recomendado como o limite a partir do qual deverá haver uma intensa intervenção para modificação dos fatores de risco. Um risco absoluto global em 10 anos de 20% significa que, nos próximos 10 anos, em cem

indivíduos com os mesmos fatores de risco, vinte vão sofrer um evento coronário, fatal ou não (MAFRA; OLIVEIRA, 2008).

O limite de risco de 20% no Framingham tem sido muito criticado porque conduz a uma muito elevada prevalência de indivíduos com risco elevado nas faixas etárias mais altas, particularmente nos homens, e pode culminar em uma errônea impressão do risco a longo prazo dos indivíduos jovens com fatores de risco elevados. Recentemente, o estudo de Framingham já adaptou o conceito de doença coronária grave, incluindo apenas EAM fatal e não fatal, o que já auxilia na diminuição do grau de risco em comparação com a definição anterior (MAFRA; OLIVEIRA, 2008).

Assim, neste método, de acordo com o sexo, são atribuídos pontos para idade, LDL-colesterol e HDL-colesterol, pressão arterial sistólica e diastólica, diabetes e tabagismo. Dessa forma, o risco absoluto é estratificado em baixo risco (risco absoluto de eventos <10% em 10 anos), médio risco (risco absoluto de eventos entre 10% e 20% em 10 anos) e alto risco (risco absoluto de eventos $\geq 20\%$ em 10 anos), conforme demonstrado no Anexo C (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001; SCHAEFER, 2002).

2. OBJETIVOS

Capítulo 1

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

- ✓ Avaliar o risco cardíaco decorrente do ganho de peso causado pelo uso a médio prazo do antipsicótico olanzapina em pacientes esquizofrênicos;
- ✓ Avaliar os níveis dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar em pacientes esquizofrênicos, a fim de elucidar o provável mecanismo do ganho de peso decorrente da utilização a médio prazo do antipsicótico olanzapina.

2.2. Objetivos específicos

- ✓ Avaliar os parâmetros antropométricos: peso, índice de massa corpóreo (IMC), circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ) e relação cintura / quadril (RCQ);
- ✓ Avaliar o perfil lipídico: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides;
- ✓ Avaliar os parâmetros bioquímicos: glicose, insulina e cortisol;
- ✓ Avaliar o risco cardíaco através da dosagem dos níveis de homocisteína (Hcy), proteína C reativa (PCR) e cálculo do risco cardiovascular pela Escala de Risco de Framingham;
- ✓ Avaliar os hormônios endógenos ligados ao apetite: leptina, grelina e neuropeptídeos NPY e PYY.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Capítulo 1

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

3.1.1. Protocolo clínico

Previamente a qualquer análise, obteve-se a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (Processo FCFRP – USP nº. 227 – Anexo A) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Anexo B).

Os pacientes e seus familiares ou responsáveis foram informados sobre a pesquisa pela pesquisadora responsável pelo trabalho, acompanhada do médico responsável pelo paciente e do responsável clínico pelo projeto. Após a exposição e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), os procedimentos foram realizados.

3.1.2. Pacientes

Foram avaliados 30 pacientes esquizofrênicos, sendo 16 do sexo feminino e 14 do sexo masculino, com idades entre 18 e 47 anos, em um estudo de coorte longitudinal.

Os participantes da pesquisa foram selecionados dentre os pacientes em tratamento internados na Enfermaria de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EPQU-HCRP-USP) com indicação médica de início de tratamento com a olanzapina, os quais concordaram, juntamente com os seus familiares ou responsáveis, com a participação no estudo.

O diagnóstico da esquizofrenia foi realizado pela equipe médica da EPQU-HCRP, seguindo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana, 4ª edição (DSM-IV).

Os critérios de inclusão para os pacientes esquizofrênicos foram:

- ✓ Idade entre 18 e 65 anos, ambos os sexos, que não tenham outras patologias clínicas ou condições médicas gerais associadas;
- ✓ Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-IV com indicação de início de tratamento com o antipsicótico olanzapina.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram:

- ✓ Dependência de álcool e drogas, gestantes, lactantes, diabéticos, portadores de imunodeficiência adquirida ou com infecções virais hepatotrópicas;
- ✓ Pacientes já em terapia com a olanzapina.

3.1.3. Coleta de material

Os pacientes esquizofrênicos com indicação de início de tratamento com o antipsicótico olanzapina foram submetidos a quatro coletas de sangue e medidas antropométricas para avaliação do risco cardíaco decorrente do ganho de peso causado pelo uso do antipsicótico. A primeira coleta foi realizada antes do início da administração do antipsicótico (tempo 0 ou T0) e as demais após 1 (tempo 1 ou T1), 2 (tempo 2 ou T2), 9 (tempo 3 ou T3) e 12 (tempo 4 ou T4) meses a partir do início do tratamento.

As avaliações antropométricas foram realizadas por profissional nutricionista habilitado para o exercício da atividade. Para medida do peso corporal utilizou-se balança eletrônica Filizola® com capacidade de 150 kg e precisão de 0,1 kg. Para medida das circunferências foi utilizada uma fita métrica metálica não-extensível de 2 metros, com precisão de 0,1 cm.

As amostras sanguíneas foram obtidas por punção venosa anticubital, seguindo as Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL, 2010), após um período de jejum de dez horas. As coletas foram realizadas no Ambulatório de Reabilitação Psicossocial (AREP) da EPQU-HCRP-USP

e ocorreram durante o período de internação ou no acompanhamento pós-alta de rotina dos pacientes, o que não acarretou em ônus adicionais aos mesmos.

Todo o material utilizado para a coleta das amostras de sangue foi fornecido pelo Laboratório de Análises Toxicológicas da FCFRP – USP, adquiridos com verba do próprio laboratório, não acarretando em ônus ao HCFMRP-USP.

As amostras de sangue a serem analisadas no Laboratório de Análises Toxicológicas da FCFRP – USP, para dosagem dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar grelina, leptina e neuropeptídeos NPY e PYY, foram centrifugadas a 3000g durante 25 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C (Centrifuge 5810R, EPPENDORF®). O soro e plasma obtidos a partir da centrifugação foram aliquotados e congelados à temperatura de 70°C negativos até a realização dos ensaios supracitados.

Para a determinação das concentrações de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicose, insulina, cortisol, homocisteína e proteína C reativa (PCR), algumas amostras sanguíneas foram encaminhadas imediatamente após a coleta ao Laboratório Central de Patologia Clínica do HCFMRP – USP.

3.2. Métodos

3.2.1. Determinação dos parâmetros antropométricos

A determinação dos valores de peso (Kg) e altura (m) foi realizada em balança eletrônica Filizola® com capacidade de 150 kg e precisão de 0,1 kg, sendo que todos os pacientes foram pesados utilizando apenas um avental de pano. O IMC foi obtido através da razão entre peso corporal (Kg) e o quadrado da altura (metro quadrado) (GOKCEL et al., 2002). Para medida das circunferências foi utilizada uma fita métrica metálica não-extensível de 2 metros, com precisão de 0,1 cm. A circunferência da cintura (CC) foi medida no umbigo com a fita métrica colocada horizontalmente. A circunferência do quadril (CQ) foi obtida no plano horizontal, em torno da maior circunferência observada na nádega. A razão entre cintura e quadril (RCQ) foi calculada dividindo o valor da circunferência da cintura pela circunferência do quadril.

3.2.2. Determinação dos parâmetros bioquímicos

As dosagens bioquímicas para determinação das concentrações de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicose, insulina, cortisol, homocisteína e proteína C reativa (PCR) foram realizadas através da utilização de técnicas de rotina adotadas de acordo com a literatura especializada e consagrada pelo uso junto ao Laboratório Central de Patologia Clínica do HCFMRP – USP, utilizando kits de fabricação Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S/A e método colorimétrico e enzimático.

3.2.3. Determinação do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos pela Escala de Risco de Framingham

O risco absoluto de infarto e morte em 10 anos foi calculado a partir da escala de risco de Framingham (Anexo C), sendo que, de acordo com o sexo, são atribuídos pontos para idade, colesterol-LDL e colesterol-HDL, pressão arterial sistólica e diastólica, diabetes e tabagismo. Dessa forma, o risco absoluto é estratificado em baixo risco (risco absoluto de eventos <10% em 10 anos), médio risco (risco absoluto de eventos entre 10% e 20% em 10 anos) e alto risco (risco absoluto de eventos $\geq 20\%$ em 10 anos).

3.2.4. Determinação dos hormônios endógenos leptina, grelina e neuropeptídios

A avaliação sérica da leptina, grelina e neuropeptídios NPY e PYY foi realizada através de análise pelo método de enzima imuno ensaio (ELISA), utilizando-se kit disponível comercialmente (Linco Research, St Charles-MI, US).

3.2.5. Análise estatística

As análises estatísticas para a comparação dos dados antropométricos, bioquímicos e dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar, obtidos nos diferentes tempos de coleta

de dados, foram realizadas com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0.

Pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, observou-se que a distribuição dos dados não era normal. Sendo assim, optou-se pela análise não-paramétrica. Os diferentes parâmetros foram testados por análise de variância multivariada (MANOVA). Sempre que as condições de esfericidade não foram alcançadas, os graus de liberdade foram corrigidos por epsilon de Huynh-Feldt. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$) para todas as análises.

4. RESULTADOS

Capítulo 1

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação do efeito do uso a médio prazo da olanzapina em pacientes esquizofrênicos

4.1.1. Pacientes

Foram recrutados para o estudo 30 pacientes esquizofrênicos, sendo 16 do sexo feminino e 14 do sexo masculino, com idades entre 18 e 47 anos. As características sócio-demográficas da amostra estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Características sócio-demográficas dos pacientes esquizofrênicos envolvidos no estudo.

	MULHERES (n = 16)	HOMENS (n = 14)
Idade (anos)		
Média (DP)	31,3 (9,56)	23,9 (4,01)
Mediana (Mínimo - Máximo)	30 (19 – 48)	23 (19 - 35)
Duração da Doença (meses)		
Média (DP)	88,4 (75,6)	44,4 (28,1)
Mediana (Mínimo - Máximo)	60 (12 – 240)	42 (6 - 120)
Escolaridade		
EFI (Média)	6	4
EFC (Média)	6	7
EMI (Média)	0	1
EMC (Média)	4	2
Tabagismo		
Média (DP)	4,06 (8,9)	2,86 (6,9)

DP: Desvio Padrão

EFI: Ensino Fundamental Incompleto

EFC: Ensino Fundamental Completo

EMI: Ensino Médio Incompleto

EMC: Ensino Médio Completo

Na Tabela 4 estão listados todos os medicamentos associados à terapêutica de cada um dos pacientes que compõem a amostra.

Tabela 4. Medicamentos associados à terapêutica dos pacientes esquizofrênicos envolvidos no estudo.

PACIENTE	MEDICAÇÃO T0	MEDICAÇÃO T1	MEDICAÇÃO T2	MEDICAÇÃO T3	MEDICAÇÃO T4
1	Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia); Omega 3 (1g/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)
2	Clorpromazina (100mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
3	Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
4	Risperidona (2mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Biperideno Retard (4mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
5	Clorpromazina (100mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
6	Haloperidol (10mg/dia); Carbamazepina (900mg/dia); Clobazam (40mg/dia)	Olanzapina (25mg/dia)	Olanzapina (25mg/dia)	Olanzapina (25mg/dia)	Olanzapina (25mg/dia)
7	Clorpromazina (100mg/dia); Lorazepam (2mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia); Clorpromazina (300mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Lamotrigina (100mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia); Clorpromazina (300mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Lamotrigina (100mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia); Clorpromazina (300mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Lamotrigina (100mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia); Clorpromazina (300mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Lamotrigina (100mg/dia)
8	Clorpromazina (100mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (35mg/dia)	Olanzapina (35mg/dia)	Olanzapina (35mg/dia)
9	Clorpromazina (100mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
10	Haloperidol (25mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Minociclina (100mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
11	Risperidona (2mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
12	Haloperidol (5mg/dia); Biperideno Retard (4mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
13	Diazepam (10mg/dia); Ziprasidona (160mg/dia)	Olanzapina (10mg/dia); Diazepam (10mg/dia); Ácido Valpróico (250mg/dia)	Olanzapina (10mg/dia); Diazepam (10mg/dia); Ácido Valpróico (250mg/dia)	Olanzapina (10mg/dia); Diazepam (10mg/dia); Ácido Valpróico (250mg/dia)	Olanzapina (10mg/dia); Diazepam (10mg/dia); Ácido Valpróico (250mg/dia)
14	Ziprasidona (40mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
15	Ziprasidona (160mg/dia)	Olanzapina (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)

PACIENTE	MEDICAÇÃO T0	MEDICAÇÃO T1	MEDICAÇÃO T2	MEDICAÇÃO T3	MEDICAÇÃO T4
16	Risperidona (4mg/dia); Biperideno (2mg/dia)	Olanzapina (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
17	Prometazina (25mg/dia); Haloperidol (5mg/dia)	Olanzapina (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
18	Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
19	Risperidona (4mg/dia); Biperideno (2mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
20	Diazepam (10mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia); Omega 3 (1g/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Citalopram (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)
21	Ziprazidona (40mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
22	Clorpromazina (100mg/dia); Lorazepam (2mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
23	Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
24	Risperidona (4mg/dia); Biperideno (2mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
25	Haloperidol (5mg/dia); Biperideno Retard (4mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
26	Ziprasidona (40mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)
27	Risperidona (4mg/dia); Biperideno (2mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
28	Ziprasidona (160mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)
29	Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
30	Risperidona (4mg/dia); Biperideno (2mg/dia)	Olanzapina (20mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)	Olanzapina (30mg/dia)

4.1.2. Análises antropométricas, bioquímicas e dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar

A análise estatística dos dados antropométricos, que incluem as medidas de peso, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferências da cintura (CC) e quadril (CQ) e razão cintura/quadril (RCQ), está expressa em termos de média e desvio padrão em cada um dos tempos de coleta de dados na Tabela 5.

Tabela 5. Análise dos parâmetros antropométricos dos pacientes esquizofrênicos avaliados nos cinco tempos de estudo.

PARÂMETRO	T0	T1	T2	T3	T4	p
Peso (Kg)	66,6 (9,73)	70,6 (11,2)	74,0 (11,5)	75,9 (12,9)	77,3 (13,4)	0,002
IMC (Kg/m ²)	24,4 (4,01)	25,9 (4,20)	27,1 (4,47)	28,0 (5,16)	28,1 (5,21)	0,003
CC (cm)	76,2 (8,74)	79,8 (8,45)	83,0 (8,28)	84,1 (8,99)	84,7 (10,0)	0,001
CQ (cm)	91,5 (8,54)	94,7 (6,45)	96,6 (7,23)	98,1 (8,10)	98,4 (9,45)	0,001
RCQ	0,84 (0,08)	0,85 (0,07)	0,87 (0,07)	0,86 (0,07)	0,87 (0,09)	0,129

p: significância estatística

T0 (Tempo zero): antes do início do tratamento com a olanzapina

T1 (Tempo 1): 1 mês após o início do tratamento com a olanzapina

T2 (Tempo 2): 2 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T3 (Tempo 3): 9 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T4 (Tempo 4): 12 meses após o início do tratamento com a olanzapina

As Figuras 5 a 9 demonstram as medidas estatísticas: medianas, quartis superior e inferior, valores mínimos e máximos e outliers, sob a forma de gráficos boxplot, para os parâmetros antropométricos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

A apresentação dos dados estudados em boxplot permite-nos mostrar graficamente a posição central dos dados (mediana) e as tendências da amostra, observação de algum indicativo de simetria ou assimetria dos dados, além de facilitar a visualização e comparação das medidas para diferentes variáveis categóricas, como o sexo, por exemplo.

Figura 5. Variação do peso em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 6. Variação do Índice de Massa Corporal (IMC) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 7. Variação da Circunferência da Cintura (CC) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 8. Variação da Circunferência do Quadril (CQ) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 9. Variação da Razão Cintura / Quadril (RCQ) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

A análise estatística dos dados bioquímicos, que incluem as dosagens de colesterol, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicose, insulina, cortisol, homocisteína e proteína C reativa (PCR), está expressa em termos de média e desvio padrão em cada um dos tempos de coleta de dados na Tabela 6.

Tabela 6. Análise dos parâmetros bioquímicos dos pacientes esquizofrênicos avaliados nos cinco tempos de estudo.

PARÂMETRO	T0	T1	T2	T3	T4	p
Colesterol (VR < 200 mg/dL)	160,5 (44,1)	169,6 (36,6)	182,2 (73,5)	187,1 (69,7)	190,6 (69,0)	0,049
Triglicérides (VR < 150 mg/dL)	146,4 (93,5)	171,3 (73,0)	173,4 (75,4)	177,4 (76,0)	182,2 (77,5)	0,083
HDL-Colesterol (VR > 35 mg/dL)	41,6 (8,84)	40,3 (8,66)	40,8 (10,4)	41,1 (10,2)	41,3 (10,1)	0,883
LDL-Colesterol (VR < 130 mg/dL)	98,1 (34,6)	102,5 (30,9)	104,2 (32,9)	107,7 (31,3)	111,7 (32,2)	0,105
Glicose (VR = 70 - 100 mg/dL)	79,2 (9,3)	80,4 (8,3)	82,9 (9,4)	82,6 (8,6)	84,9 (9,3)	0,014
Insulina basal (VR = 2 – 19 µU/mL)	7,6 (5,3)	10,7 (19,4)	7,1 (3,8)	7,3 (3,7)	7,2 (3,9)	0,848
Cortisol basal (VR = 6,7 – 22,6 ug/dL)	14,3 (6,9)	13,1 (5,7)	13,9 (5,8)	14,7 (5,9)	14,6 (6,2)	0,820
Homocisteína (VR = 5 – 15 µmol/mL)	17,2 (16,9)	15,9 (12,2)	15,7 (12,8)	16,2 (13,0)	17,0 (13,6)	0,960
Proteína C Reativa (PCR) (VR < 6,0 mg/L)	4,3 (2,3)	3,9 (2,8)	4,1 (1,9)	4,5 (2,8)	4,0 (2,2)	0,955

p: significância estatística

T0 (Tempo zero): antes do início do tratamento com a olanzapina

T1 (Tempo 1): 1 mês após o início do tratamento com a olanzapina

T2 (Tempo 2): 2 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T3 (Tempo 3): 9 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T4 (Tempo 4): 12 meses após o início do tratamento com a olanzapina

As Figuras 10 a 17 demonstram as medidas estatísticas, sob a forma de gráficos boxplot, para os parâmetros bioquímicos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

Figura 10. Variação dos níveis de colesterol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 11. Variação dos níveis de triglicérides em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 12. Variação dos níveis de HDL-colesterol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 13. Variação dos níveis de LDL-colesterol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 14. Variação dos níveis de glicose em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 15. Variação dos níveis de insulina em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 16. Variação dos níveis de cortisol em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 17. Variação dos níveis de homocisteína em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

A análise estatística dos dados referentes aos hormônios relacionados ao balanço energético, que incluem as dosagens de grelina, neuropeptídeo Y (NPY), leptina e polipeptídeo YY (PYY), está expressa em termos de média e desvio padrão em cada um dos tempos de coleta de dados na Tabela 7.

Tabela 7. Análise dos neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar dos pacientes esquizofrênicos avaliados nos cinco tempos de estudo.

PARÂMETRO	T0	T1	T2	T3	T4	p
Grelina (ng/mL)	1,04 (0,5)	0,96 (0,4)	1,13 (0,3)	1,23 (0,4)	1,29 (0,4)	0,022
NPY (ng/mL)	0,89 (1,0)	1,13 (1,4)	1,45 (1,3)	1,81 (1,4)	1,89 (1,5)	0,005
Leptina (ng/mL)	3,99 (4,7)	4,78 (5,2)	4,76 (4,9)	4,41 (4,6)	3,80 (4,5)	0,875
PYY (ng/mL)	0,22 (0,2)	0,23 (0,2)	0,26 (0,2)	0,24 (0,2)	0,23 (0,2)	0,903

p: significância estatística

T0 (Tempo zero): antes do início do tratamento com a olanzapina

T1 (Tempo 1): 1 mês após o início do tratamento com a olanzapina

T2 (Tempo 2): 2 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T3 (Tempo 3): 9 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T4 (Tempo 4): 12 meses após o início do tratamento com a olanzapina

As Figuras 18 a 21 demonstram as medidas estatísticas, sob a forma de gráficos boxplot, para os neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

Figura 18. Variação dos níveis do neuropeptídeo orexígeno grelina em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 19. Variação dos níveis do neuropeptídeo orexígeno Y (NPY) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 20. Variação dos níveis do neuropeptídeo anorexígeno leptina em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

Figura 21. Variação dos níveis do polipeptídeo anorexígeno YY (PYY) em função do tempo de tratamento com a olanzapina.

A análise estatística descritiva, utilizando o coeficiente de correlação de Person, aplicada para medir o grau de correlação entre os parâmetros analisados e os hormônios relacionados ao balanço energético: insulina, cortisol, grelina, leptina, neuropeptídeo Y e polipeptídeo YY, está expressa em termos de correlação de Person na Tabela 8.

Tabela 8. Correlação entre os parâmetros analisados do início ao final do estudo e os hormônios relacionados ao balanço energético (12 meses, n = 30).

	INSULINA	CORTISOL	GRELINA	LEPTINA	NPY	PYY
Peso	0,233	- 0,069	0,130	0,259	- 0,071	- 0,032
IMC	0,168	- 0,107	0,117	0,310	- 0,082	0,017
CC	0,162	- 0,005	0,221	0,300	- 0,080	- 0,203
CQ	0,226	0,226	0,018	0,264	- 0,113	- 0,361
RCQ	- 0,079	- 0,152	0,172	0,009	0,031	0,108
Colesterol	0,040	0,071	0,182	- 0,031	0,075	0,075
Triglicérides	- 0,046	- 0,129	- 0,332	0,386 *	- 0,036	0,223
HDL – Colesterol	0,205	- 0,261	0,255	0,001	0,033	0,064
LDL – Colesterol	0,126	0,046	0,234	0,147	0,122	0,062
Homocisteína	0,334	- 0,198	0,074	0,107	0,192	0,144
Glicose	- 0,254	0,055	- 0,346	0,365 *	- 0,184	0,257
Insulina	—	- 0,251	0,519 **	0,054	0,367 *	- 0,303
Cortisol	—	—	0,049	- 0,184	0,055	- 0,140
Grelina	—	—	—	- 0,119	0,564 **	- 0,343
Leptina	—	—	—	—	0,038	0,103
NPY	—	—	—	—	—	- 0,007

* 0,01 < p < 0,05

** p < 0,01

4.1.3. Análise do risco cardíaco pela Escala de Risco de Framingham

A análise estatística do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, calculado a partir da escala de risco de Framingham (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007), está expressa em termos de média e desvio padrão em cada um dos tempos de coleta de dados na Tabela 9.

Tabela 9. Análise do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos nos cinco tempos de estudo com as respectivas médias e desvios padrão para os pacientes esquizofrênicos avaliados.

TEMPO	Risco absoluto de infarto e morte em 10 anos (%)	
	MULHERES (n = 16)	HOMENS (n = 14)
T0 (Média, DP)	2,38 (1,80)	2,00 (1,00)
T1 (Média, DP)	2,19 (1,38)	2,40 (0,90)
T2 (Média, DP)	2,38 (2,03)	2,50 (1,05)
T3 (Média, DP)	2,38 (2,12)	2,64 (0,89)
T4 (Média, DP)	2,39 (2,03)	3,00 (1,20)

T0 (Tempo zero): antes do início do tratamento com a olanzapina

T1 (Tempo 1): 1 mês após o início do tratamento com a olanzapina

T2 (Tempo 2): 2 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T3 (Tempo 3): 9 meses após o início do tratamento com a olanzapina

T4 (Tempo 4): 12 meses após o início do tratamento com a olanzapina

5. DISCUSSÃO

Capítulo 1

5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi analisar diversos parâmetros antropométricos, bioquímicos e metabólicos em um grupo de 30 pacientes esquizofrênicos de ambos os sexos com indicação de início de tratamento com o antipsicótico olanzapina e que fizeram uso contínuo do mesmo por, pelo menos, 12 meses, a fim de avaliar o risco cardíaco decorrente do ganho de peso causado pelo uso desse antipsicótico, bem como elucidar o provável mecanismo responsável pelo aumento da massa corporal.

Para isso, os pacientes foram submetidos a quatro coletas de sangue e medidas antropométricas, tendo a primeira coleta ocorrido antes do início da terapia com a olanzapina (tempo 0 ou T0) e as demais após 1 (tempo 1 ou T1), 2 (tempo 2 ou T2), 9 (tempo 3 ou T3) e 12 (tempo 4 ou T4) meses a partir do início do tratamento.

Quanto à amostra, as informações sócio-demográficas que a caracterizam foram analisadas através de estatística descritiva (média, mediana e desvio padrão) e estão demonstradas na Tabela 3. Pelo teste de Qui-Quadrado (Q^2) pode-se assegurar a homogeneidade da amostra para os parâmetros sexo ($Q^2 = 0,13$ e $p = 0,76$), idade ($Q^2 = 11,6$ e $p = 0,71$), duração da doença ($Q^2 = 1,05$ e $p = 0,81$) e tabagismo ($Q^2 = 3,58$ e $p = 0,72$).

O regime de dosagem do antipsicótico olanzapina para cada paciente seguiu critérios médicos e variou entre 10 e 35 miligramas por dia, sendo suspenso ou alterado de acordo com as necessidades terapêuticas. Os demais fármacos associados à terapêutica de cada paciente, antes do início do tratamento com a olanzapina e ao longo de todo estudo, encontram-se listados na Tabela 4.

Os resultados antropométricos apresentados demonstram que há um real e significativo ganho de peso, incremento do IMC e aumento das circunferências de cintura e quadril (Tabela 5, Figuras 5 a 8). O parâmetro peso apresentou um acentuado e significativo aumento entre os cinco tempos, com incremento de, em média, 4,0Kg entre os tempos zero (T0) e um (T1) e de 10,7Kg entre os tempos zero e quatro (T4), tempo total do estudo.

Segundo Eli Lilly (2008), o ganho de peso é considerado como efeito adverso clinicamente relevante relacionado ao uso da olanzapina quando se dá acima dos 7% em relação ao peso inicial do paciente. No presente estudo, a porcentagem de peso adquirido em relação ao peso basal (T0) foi de 16%, em média. O desvio padrão médio, porém, foi de 12,2%, indicando a ampla variabilidade nos resultados obtidos.

Estudos anteriores mostraram que antipsicóticos atípicos levam a incremento de peso em frações inferiores e superiores à observada no presente estudo, com valores entre 5,0 a 30% superiores ao basal (GOTHELF et al., 2002; KRAKOWSKI, CZOBOR; CITROME; 2009; PARSONS et al., 2009).

Para o IMC, também houve aumento estatisticamente significativo nos pacientes analisados entre os tempos T0 e T1, com ganho médio de 1,5 kg/m². Entre T0 e T2, a variação foi de 2,7 kg/m². Já após nove e doze meses de tratamento, isto é, entre os tempos T0 e T3 e T0 e T4, o incremento foi de 3,6 e 3,7 Kg/m², respectivamente (Tabela 5).

De acordo com o World Health Organization (1998), IMC acima de 25 kg/m², como o observado na amostra a partir do tempo T1 (trinta dias após o início do tratamento com a olanzapina), que caracteriza o sobrepeso, está associado ao maior risco de desenvolvimento de morbidades crônicas não transmissíveis, como os problemas cardiometabólicos. Contudo, como os indivíduos diferem em relação à composição corporal e localização da gordura, deve-se associar o IMC às medidas de distribuição de gordura pela medida da circunferência da cintura e da razão cintura/quadril, como forma de melhor predizer o risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998; JANSSEN et al., 2002).

Seguindo a tendência dos parâmetros anteriormente discutidos, as circunferências de cintura (CC) e quadril (CQ) também apresentaram aumentos significantes estatisticamente. A CC apresentou um incremento de aproximadamente 11% entre os tempos T0 e T4, enquanto a CQ aumentou 7,5% no mesmo período (Tabela 5).

Desde a década de 50, sabe-se que o tipo de distribuição de gordura corporal confere um risco variável de eventos cardiovasculares, sendo que a deposição excessiva de gordura visceral na região abdominal, chamada de obesidade androgênica, está intimamente associada a um risco maior de eventos coronarianos em ambos os sexos e em diferentes etnias. Acredita-se que esse aumento no risco de complicações vasculares deve-se à heterogeneidade das propriedades metabólicas e localização anatômica dos adipócitos, as quais levariam à resistência à ação da insulina (PICON et al., 2007).

Não obstante a falta de significância estatística para o parâmetro razão cintura/quadril (RCQ), pode-se observar pela Tabela 5 e pela Figura 9 que existe um aumento discreto, mas clinicamente relevante na razão das medidas, com incremento de 3,7% ao longo dos doze meses estudados, e médias que vão de 0,84 a 0,87. Apesar da falta de consenso sobre a

definição do que seja uma RCQ elevada, os pontos de corte mais utilizados são de $RCQ \geq 1,00$ para os homens e $RCQ \geq 0,85$ para as mulheres (SAMPAIO; FIGUEIREDO, 2005).

Os parâmetros avaliados também foram demonstrados na forma de boxplot, que permitem uma visualização mais clara dos dados, evidenciando a variação dos valores de cada parâmetro ao longo dos meses de tratamento com a olanzapina, bem como valores de máximo, mínimo e mediana.

Todos os dados foram analisados estatisticamente levando em consideração o sexo dos pacientes. Apesar de nenhuma diferença estatística significativa ter sido observada entre mulheres e homens para as medidas antropométricas, dosagens bioquímicas e dos neuropeptídeos orexígenos e anorexígenos, apenas para os parâmetros antropométricos os gráficos boxplot evidenciaram perfis de variação distintos entre os sexos.

A Figura 5 demonstra que as medianas dos pesos das pacientes esquizofrênicas mulheres são maiores que as dos homens e apresentam acentuado aumento ao longo dos meses de estudo ($T4 - T0 = \pm 10\text{Kg}$). Enquanto os dados referentes ao peso dos homens apresentam maior dispersão e assimetria ao longo do tempo e menor variação da mediana ($T4 - T0 = \pm 4\text{Kg}$).

Para o parâmetro IMC, Figura 6, as medianas do sexo feminino novamente mostram-se maiores, porém, o grupo masculino revela medidas com maior dispersão e assimetria, principalmente nos dois últimos tempos de coleta de dados (T3 e T4).

As Figuras 7 e 8 mostram que as variações para as medidas das circunferências de cintura (CC) e quadril (CQ) também apresentam particularidades entre os sexos. Enquanto as mulheres apresentam medianas maiores ao longo dos diferentes tempos de avaliação para ambas as medidas, com aumento de mediana de aproximadamente 10,0cm para CC e 8,0cm para CQ ($T4 - T0$), os homens apresentam medianas menores e variações mais discretas, isto é, aumento de 7,0cm para CC e 4,0cm para CQ ($T4 - T0$).

Todas essas distinções entre os sexos devem-se, provavelmente, a fatores hormonais e metabólicos que corroboram para que os homens tenham uma menor incidência de ganho de peso com uma maior proporção de gordura abdominal, conferindo-lhes o chamado padrão masculino ou andróide de distribuição de gordura. Enquanto as mulheres tendem a maior ganho de peso com maior quantidade de gordura na região glútea, apresentando o padrão feminino ou ginecóide de distribuição de gordura corporal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Os dados bioquímicos mostraram alterações significativas estatisticamente somente para o colesterol e a glicose (Tabela 6 e Figuras 10 a 17), com aumento de aproximadamente 18,8% nos níveis de colesterol e de 7,2% nos níveis de glicose entre os tempos inicial (T0) e final do estudo (T4). Porém, pode-se observar claramente, pela variação das médias entre os tempos T0 e T4, que há um incremento de 24,5% nos níveis de triglicérides e de 13,9% no LDL-colesterol. Dados clinicamente relevantes levando-se em consideração a magnitude do aumento, principalmente para os triglicerídeos que, a partir do primeiro mês de tratamento com o antipsicótico, já apresenta elevação das médias acima do valor de referência.

Pode-se inferir, dessa forma, que o grupo de pacientes estudado apresenta uma dislipidemia do tipo hipertrigliceridemia isolada a partir do primeiro mês de tratamento, com elevação dos triglicérides acima dos 150mg/dL, provável reflexo do aumento do volume de partículas ricas em triglicerídeos, como as lipoproteínas de densidade muito baixa de origem hepática (VLDL), as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e os quilomícrons (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

Outro parâmetro bioquímico a apresentar relevante alteração foi a insulina, que mostrou um acentuado aumento médio de 40,8% nos primeiros trinta dias de tratamento com a olanzapina, seguida por uma redução média de 48,6% entre os tempos T1 e T4 (Figura 15). Essa elevação inicial dos níveis de insulina provavelmente deu-se pelo aumento da glicose circulante que culminou no aumento da secreção de insulina pelo pâncreas, resultando em hiperinsulinemia (MACHADO; SCHAAN; SERAPHIM, 2006). Contudo, como a partir do primeiro mês de tratamento houve um acentuado aumento de peso na maioria dos pacientes estudados, conseqüentemente há uma maior produção de adipocinas em geral, que levam a um aumento da resistência à insulina, a qual retorna aos níveis basais, enquanto a glicemia permanece aumentada (QUEIROZ, 2009).

As variações nas médias dos níveis de cortisol não apresentaram significância estatística. Todavia, como podemos observar na Figura 16, há um modesto aumento dos níveis médios, mínimos e máximos de cortisol dos pacientes avaliados. Tal situação corrobora com diversos achados da literatura que evidenciaram uma maior ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes obesos, particularmente naqueles com distribuição central de gordura, estando o cortisol plasmático aumentado em relação direta com a circunferência da cintura (MATOS; MOREIRA; GUEDES, 2003).

Os demais marcadores de risco cardíaco avaliados, homocisteína plasmática e proteína C reativa (PCR), não apresentaram alterações ou tendências para aumento ao longo dos meses

de estudo, embora as médias dos níveis de homocisteína já estivessem acima do valor de referência do tempo inicial (T0) ao final (T4) do estudo, como demonstrado na Tabela 6. Enquanto as médias dos níveis de PCR basal e dos demais tempos estudados também mostraram-se acima de 1,0mg/L, valor que, associado ao aumento da circunferência da cintura, pode auxiliar na identificação precoce de risco para doenças cardiovasculares (SILVA et al., 2009).

Contudo, tais indícios não podem ser conclusivos na identificação de desenvolvimento de risco cardiometabólico, uma vez que ambos os marcadores apresentam alta inespecificidade, sendo susceptíveis a inúmeros outros fatores. A concentração plasmática de homocisteína, por exemplo, pode ser influenciada tanto por fatores nutricionais, tais como o *status* do ácido fólico e as vitaminas B6 e B12, quanto por fatores hereditários, especialmente ligados às enzimas do metabolismo da metionina e da cisteína (ANDREASSI et al., 2003).

A proteína C reativa, por sua vez, como apresenta liberação mediada por citocinas, reflete a extensão do processo inflamatório ou da atividade clínica, principalmente em infecções bacterianas, reações de hipersensibilidade, isquemia e necrose tecidual. Podendo-se encontrar valores discretamente elevados de PCR em obesidade, tabagismo, diabetes, uremia, hipertensão arterial, inatividade física, uso de anticoncepcionais orais, distúrbios do sono, álcool, fadiga crônica, depressão, envelhecimento, doença periodontal, entre outras situações (ROSA NETO; CARVALHO, 2009).

A análise do risco cardíaco pela Escala de Risco de Framingham (Anexo C), a qual avalia o risco absoluto de infarto e morte em 10 anos, também não revelou alterações significativas quanto ao risco ao longo dos doze meses de tratamento com a olanzapina, pois todos os pacientes avaliados permaneceram na faixa de baixo risco (risco absoluto de eventos <10% em 10 anos) na estratificação da do risco absoluto.

Contudo, uma nítida distinção pode ser observada entre os sexos, uma vez que para as mulheres pertencentes ao grupo não observou-se modificações na porcentagem de risco ao longo do estudo, enquanto os homens apresentaram um aumento médio de 1% no risco para o mesmo período, conforme demonstra a Tabela 9. Isso pode estar relacionado ao possível papel protetor dos estrógenos em relação à doença coronária na mulher, as quais ficam protegidas durante a idade fértil. Além disso, diversos estudos já demonstraram a importância dos receptores estrogênicos na parede arterial. Losordo et al (1994) estudaram a parede arterial coronária de mulheres que faleceram por causas cardíacas e não-cardíacas, demonstrando que a presença de receptores estrogênicos na parede arterial coronária em

mulheres pré-menopausa está associada à ausência de aterosclerose (LUZ; SOLIMENE, 1999).

Os neuropeptídeos orexígenos, grelina e neuropeptídeo Y (NPY), mostraram incremento estatisticamente significativo ao longo do tempo total do estudo (Tabela 7 e Figuras 18 e 19). A grelina, importante hormônio relacionado à regulação, tanto do metabolismo energético, quanto da ingestão alimentar, apresentou aumento médio de 24% entre os tempos T0 e T4, enquanto o NPY aumentou aproximadamente 112% no mesmo período.

No estudo de Murashita et al (2005), um aumento de 35% nos níveis de grelina foi observado após 26 semanas de tratamento com a olanzapina. Contudo, estudos como os de Hosojima et al (2006) e Theisen et al (2005), não observaram alterações significativas na grelina plasmática.

Vários mecanismos já foram propostos na tentativa de explicar o ganho de peso devido ao uso de antipsicóticos atípicos como a olanzapina, como o antagonismo aos receptores de histamina H₁, bem conhecido por causar ganho de peso presumivelmente devido ao aumento de apetite (KROEZE et al., 2003). Entretanto, a elevação significativa nos níveis dos peptídeos orexígenos estudados, revela o possível papel destes como contribuintes no mecanismo de ganho de peso decorrente da utilização de fármacos antipsicóticos atípicos.

A elevação nos níveis de grelina observada no grupo de pacientes esquizofrênicos avaliado pode ser discutida, ainda, quanto em nível de cardioproteção, uma vez que estudos já demonstraram o papel cardioprotetor desse peptídeo através da administração do mesmo em voluntários jovens saudáveis que apresentaram um aumento do débito cardíaco sem nenhuma modificação em sua frequência (NAGAYA et al., 2001).

Quanto aos hormônios anorexígenos, leptina e polipeptídeo YY (PYY), não foram observadas alterações significativas (Tabela 7). Porém, a leptina apresentou alterações entre os tempos T0, T1 e T2, com discreto aumento dos níveis médios e máximos, seguido por uma redução de aproximadamente 5% , comparando-se as médias do tempo final do estudo (T4) em relação à basal, como mostrado na Figura 20.

Em déficit de leptina, há o aumento na ingestão alimentar, devido aos efeitos estimulantes dos moduladores hipotalâmicos NPY e hormônio concentrador de melanina. Para que ocorra este tipo de fenômeno, existem diversas situações as quais vêm a influenciar na expressão da função da leptina, como o jejum, a perda de peso e o estímulo adrenérgico

que diminuem os níveis do hormônio, enquanto o ganho de peso e a insulina aumentam a expressão da leptina. Todavia, na maioria dos casos, pessoas obesas apresentam excesso de leptina e não a sua falta, sugerindo assim, que a maior ingestão alimentar dar-se-á pela resistência a ação deste hormônio, provavelmente por dificuldades em ligar-se aos receptores e atravessar a barreira hemato-encefálica (RODRIGUES; TRINDADE, 2006).

Pelo coeficiente de correlação de Pearson, pode-se observar uma correlação positiva significativa entre a leptina e o triglicérides e a glicose, conforme mostrado na Tabela 8. Da mesma forma, esta relação positiva e significativa da leptina com variáveis da síndrome metabólica foi observada em um grande estudo com 1264 crianças chinesas, no qual crianças com níveis mais elevados de leptina apresentavam valores significativamente mais elevados de pressão arterial sistólica, triglicérides e insulina do que aquelas com níveis mais baixos (OLIVEIRA et al., 2004).

Sendo a leptina regulada por outros fatores que não apenas a massa do tecido adiposo, nutricionais e hormonais, alterações agudas no balanço energético também podem regular a sua expressão e seus níveis circulantes. Portanto, em condições de equilíbrio energético, a leptina é um índice estático da quantidade de triglicérides no tecido adiposo e em situações de balanço energético em equilíbrio não estável a leptina pode ser regulada agudamente de uma maneira independente dos depósitos de triglicérides, servindo com um sensor do balanço energético (WAJCHENBERG, 2000).

Observou-se também uma correlação positiva e significativa entre os neuropeptídeos grelina e NPY, e entre estes e a insulina (Tabela 8). A correlação positiva entre os hormônios orexígenos pode dever-se ao fato da grelina aumentar a expressão orexigênica do neuropeptídeo Y (NPY) do hipotálamo, estimulando assim a ingestão de nutrientes (WREN et al., 2001). Já a correlação positiva entre os neuropeptídeos obesígenos e a insulina pode estar associada ao fato de esta ser um dos hormônios responsáveis pela manutenção da quantidade de tecido adiposo, seja através da inibição das vias centrais anabólicas ou da estimulação das catabólicas, sendo que um excesso de insulina estimula a ingestão de alimentos através da aceleração do armazenamento de glicose nos tecidos periféricos (WOODS; SEELEY; PORTE; SCHWARTZ, 1998).

Hábitos alimentares e substâncias endógenas relacionadas ao apetite estão, assim, diretamente relacionados ao ganho de peso induzido pelos antipsicóticos atípicos. Contudo, como já relatado anteriormente, trata-se de uma associação de fatores que juntos, corroboram

para este aumento de peso e de alguns elementos relacionados ao risco cardíaco e síndrome metabólica, como o colesterol, triglicérides, LDL-colesterol e glicose.

Dessa forma, até que existam dados disponíveis oriundos de estudos maiores e mais complexos sobre este assunto, a observação clínica e laboratorial da terapêutica e efeitos adversos para cada paciente em terapia com a olanzapina é ainda mais eficaz no tratamento da esquizofrenia e prevenção do risco cardíaco.

6. *CONCLUSÕES*

Capítulo 1

6. CONCLUSÕES

Com base na avaliação dos dados antropométricos e bioquímicos, observou-se que os pacientes esquizofrênicos em tratamento a médio prazo com a olanzapina podem desenvolver comorbidades associadas à obesidade, tais como dislipidemias e síndrome metabólica. No entanto, a realização de um acompanhamento regular e com grande número de indivíduos em tratamento contínuo com a olanzapina torna-se necessária para melhor estabelecer a correlação entre a utilização deste antipsicótico e o real aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A correlação entre neuropeptídeos relacionados ao hábito alimentar e o ganho de peso decorrente da terapia com a olanzapina mostrou-se positiva e significativa para os hormônios orexígenos grelina e neuropeptídeo Y, ratificando a importância do estudo desses peptídeos para elucidação do possível mecanismo de ação deste marcante e nocivo efeito adverso em pacientes esquizofrênicos, bem como o estabelecimento de uma nova perspectiva para alvos de futuros fármacos adjuvantes à terapia antipsicótica usual, os quais inibam ou reduzam o ganho de peso e, conseqüentemente, o risco cardiometabólico.

CAPÍTULO 2

CAPÍTULO 2

Avaliação dos aminoácidos glutamato, aspartato, glicina, serina, lisina e arginina para elucidação da neurobiologia das doenças psiquiátricas

Resumo

Os transtornos mentais incluem-se entre as patologias de alta incidência, difícil identificação e prognósticos variados. A identificação conclusiva dos fatores etiológicos ou patogênicos específicos permanece desconhecida, sendo atualmente encarado como um transtorno de etiologia multifatorial. Trata-se de desordens do desenvolvimento neurológico com várias alterações bioquímicas que envolvem os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico e gama aminobutírico acidérgico. Este estudo teve por finalidade avaliar os níveis plasmáticos de alguns aminoácidos neurotransmissores, a fim de estabelecer uma comprovada correlação entre estes níveis e transtornos neuropsiquiátricos. Para a investigação desta correlação foram avaliados 150 indivíduos subdivididos em cinco grupos de estudo, pacientes com esquizofrenia, epilepsia, depressão e transtorno afetivo bipolar, e um grupo controle. Pode-se observar que os níveis plasmáticos dos aminoácidos não-essenciais, glutamato, serina, glicina e arginina, estavam significativamente alterados nas patologias neuropsiquiátricas quando comparados ao grupo controle. Dessa forma, conclui-se que a pesquisa dos aminoácidos plasmáticos aliada a outras técnicas de avaliação ainda em desenvolvimento e pesquisa poderão servir como marcadores biológicos para os transtornos neuropsiquiátricos, bem como de medidas preventivas e no estabelecimento de uma nova perspectiva para alvos de futuros fármacos adjuvantes à terapia neuropsiquiátrica usual, como é o caso da serina e glicina, que vêm sendo testadas e demonstram resultados promissores. Para as análises estatísticas utilizou-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0. Os diferentes parâmetros foram testados por análise de variância multivariada (MANOVA), sendo o nível de significância fixado em $p < 0,05$.

1. INTRODUÇÃO

Capítulo 2

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doenças Psiquiátricas

Como em outros campos da ciência médica, a psiquiatria propõe continuamente teorias sobre os transtornos psiquiátricos, procurando explicações etiológicas que levariam a uma melhor eficiência no tratamento e prevenção das doenças (GASTAL, 1999).

Os termos transtorno, distúrbio e doença combinam-se aos termos mental, psíquico e psiquiátrico para descrever qualquer anormalidade, sofrimento ou comprometimento de ordem psicológica e/ou mental (PERREZ; BAUMANN, 2005). Em psiquiatria e em psicologia prefere-se falar em transtornos, perturbações, disfunções ou distúrbios psíquicos e não em doença, visto que apenas alguns quadros clínicos mentais apresentam todas as características de uma doença no sentido tradicional do termo, isto é, o conhecimento exato dos mecanismos envolvidos e suas causas explícitas. O conceito de transtorno, ao contrário, implica apenas em um comportamento diferente ou desviante (PERREZ; BAUMANN, 2005).

1.1.1. Classificação dos transtornos psiquiátricos

O sistema de Jaspers

Dentre os sistemas de classificação dos transtornos mentais o de Jaspers (1913) recebe, pela sua importância histórica, um lugar preponderante. Trata-se de um sistema triádico, pois diferencia três formas de transtornos mentais, como mostrado abaixo (JASPERS, 2010):

1. Doenças somáticas conhecidas que trazem consigo um transtorno psíquico e seus subtipos:

- ✓ Doenças cerebrais;
- ✓ Doenças corporais com psicoses sintomáticas, como infecções e doenças endócrinas);
- ✓ Envenenamentos e intoxicações por álcool, morfina ou cocaína, por exemplo.

2. Os três grandes tipos de psicoses endógenas, ou seja, transtornos psíquicos cuja causa corporal ainda é desconhecida:

- ✓ Epilepsia genuína;
- ✓ Esquizofrenia, em seus diferentes tipos;
- ✓ Distúrbios maníaco-depressivos.

3. Psicopatias:

- ✓ Reações autônomas anormais não explicáveis por meio de doenças dos grupos 1 e 2 acima;
- ✓ Neuroses e síndromes neuróticas;
- ✓ Personalidades anormais e seu desenvolvimento.

Dessa forma, dois termos desempenham um papel preponderante: a neurose, que designa os transtornos mentais que não afetam o ser humano em si, ou seja, aqueles supostamente sem base orgânica nos quais o paciente possui consciência e uma percepção clara da realidade e em geral não confunde sua experiência patológica e subjetiva com a realidade exterior; e a psicose, relacionada àqueles transtornos mentais que afetam o ser humano como um todo, ou seja, um transtorno em que o prejuízo das funções psíquicas atinge um nível tão acentuado que a consciência, o contato com a realidade ou a capacidade de corresponder às exigências da vida se tornam extremamente diferenciadas e perturbadas devido a uma conhecida ou suposta causa corporal (JASPERS, 2010).

Essa forma de classificação, apesar de ainda ser utilizada, apresenta problemas sérios quanto à classificação, que limita o transtorno mental à pessoa, não correspondendo às exigências de uma análise bio-psico-social, e a diferenciação entre neurose e psicose endógena, que nem sempre é clara e objetiva, sendo que ambos os conceitos estão ligados a uma etiologia psicanalítica dos transtornos mentais, tornando-os de utilidade limitada para os profissionais (PERREZ; BAUMANN, 2005).

Os sistemas atuais de classificação

O uso de sistemas de classificação para os transtornos mentais possibilita diagnósticos psiquiátricos precisos, fornecendo uma base comum para o diálogo entre psiquiatras, psicoterapeutas de diversas linhas e demais profissionais de saúde.

Os sistemas atualmente em uso são o “Research Diagnostic Criteria” (RDC), a 10ª Edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) da Organização Mundial de Saúde (OMS) e a 4ª Edição da Classificação Americana (DSM – IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) da Associação Americana de Psiquiatria.

Enquanto a CID-10 é um sistema internacional, o DSM, tem sua importância ligada sobretudo à pesquisa. Contudo, apesar das diferenças, ambos os sistemas têm uma série de características em comum (PERREZ; BAUMANN, 2005):

- ✓ O princípio da comorbidade, ou seja, uma pessoa pode ter ao mesmo tempo diferentes transtornos;
- ✓ A multiaxialidade, ou seja, a descrição do transtorno se dá em diferentes eixos, cada um dos quais se referindo a um aspecto diferente, sendo que a CID não é originalmente multiaxial, mas já existem propostas para isso;
- ✓ O sistema de diagnóstico operacional, ou seja, um diagnóstico é descrito com base em uma série de elementos semiológicos, sintomas e ou sinais, que devem estar presentes ou não por um período de tempo determinado.

1.1.2. Epidemiologia

Os transtornos mentais incluem-se entre as patologias de alta incidência, difícil identificação e prognósticos variados. Os transtornos psiquiátricos são mais frequentes na população feminina, aumentam com a idade e são prevalentes no estrato social de baixa renda. Vários estudos têm contribuído para uma melhor compreensão dos elos entre fatores ambientais e sociais, origem e curso de distúrbios psiquiátricos. No Brasil, levantamentos epidemiológicos mostram uma prevalência de transtornos mentais em adultos de cerca de 30% em um ano. Ao serem analisados os casos que necessitam de algum tipo de cuidado

médico, chega-se à estimativa de, aproximadamente, 20% no mesmo período (TUONO; JORGE; GOTLIEB; LAURENTI, 2007).

Na idade adulta emergem grandes diferenças entre homens e mulheres em relação aos transtornos mentais. Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado diferenças de gênero na incidência, prevalência e curso de transtornos mentais e do comportamento. A mulher apresenta vulnerabilidade marcante a sintomas ansiosos e depressivos, especialmente associados ao período reprodutivo. A depressão é, comprovadamente, a doença que mais causa incapacitação em mulheres, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. Além da depressão, dentre as dez principais causas de mortalidade prematura e incapacitação em mulheres em países desenvolvidos no ano de 1990, a esquizofrenia ficou em segundo lugar, o transtorno afetivo bipolar em quarto, transtorno obsessivo-compulsivo em quinto, abuso de álcool em sexto e suicídio em nono lugar (ANDRADE; VIANA; SILVEIRA, 2006).

Enquanto as mulheres apresentam maiores taxas de prevalência de transtornos de ansiedade e do humor que homens, estes apresentam maior prevalência de transtornos associados ao uso de substâncias psicoativas, incluindo álcool, transtornos de personalidade anti-social e esquizotípica, transtornos do controle de impulsos e de déficit de atenção e hiperatividade na infância e na vida adulta (ANDRADE; VIANA; SILVEIRA, 2006).

Nos transtornos cuja prevalência é semelhante em homens e mulheres, são observadas diferenças na idade de início, perfil sintomatológico e resposta ao tratamento (ANDRADE; VIANA; SILVEIRA, 2006).

Os transtornos afetivos iniciados devido à ação de substâncias psicoativas e os transtornos neuróticos ligados ao medo, costumam se manifestar pela primeira vez nas três primeiras décadas de vida, frequentemente a partir do fim da puberdade e início da idade adulta. As fobias específicas, por sua vez, tendem a se manifestar pela primeira vez na infância e na adolescência (ANDRADE; CARAVEO-ANDUAGA, 2000).

Outro fenômeno muito comum é a comorbidade dos transtornos mentais, isto é, um distúrbio costuma vir acompanhado de um ou mais transtornos (PERREZ; BAUMANN, 2005).

1.1.3. Etiologia

Os transtornos mentais são, tanto em sua gênese como em sua manifestação, fenômenos muito complexos. Sua etiologia pode ser considerada multifatorial, estando vinculada a uma ou mais alterações dos mecanismos psicológicos, sociais e biológicos, sendo que estes estão relacionados a doenças do Sistema Nervoso Central (SNC) como alterações no neurodesenvolvimento cerebral, alterações estruturais adquiridas, neuroquímicas e genéticas.

Dessa forma, diversos modelos foram desenvolvidos na tentativa de elucidar por completo a etiologia dos transtornos relacionados à mente, entretanto, cada um desses transtornos apresenta características específicas e complexas envolvendo inúmeros fatores genéticos, psicológicos e socioculturais.

1.2. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença incapacitante caracterizada por sintomas positivos, negativos e cognitivos. Este transtorno psiquiátrico abrange sintomas como delírios, alucinações, pensamento desorganizado, apatia e embotamento emocional e social. Além disso, pacientes com esquizofrenia experimentam sofrimento grave e cerca de 10% deles cometem suicídio (CHAVES, 2009).

O início da esquizofrenia varia a partir do final da adolescência até a idade adulta precoce, ocorrendo mais freqüentemente em homens, os quais são afetados mais severamente do que as mulheres. Após o início da síndrome completa, ou seja, surgimento de sintomas como delírios e alucinações, com prejuízo da cognição, vontade e emoção, há substancial deterioração funcional (MIYAMOTO et al., 2003).

Atualmente é encarada não como uma doença única, mas como um grupo de patologias, atingindo todas as classes sociais e grupos humanos. Sua prevalência atinge 1% da população mundial, manifestando-se habitualmente entre os 15 e os 25 anos, podendo igualmente ocorrer na infância ou na meia-idade (KAPLAN; SADOCK, 2007).

As causas da esquizofrenia são ainda desconhecidas. Porém, há consenso em atribuir a desorganização da personalidade, verificada na esquizofrenia, à interação de variáveis

culturais, psicológicas e biológicas, entre as quais se destacam as de natureza genética. Assim, ao longo do tempo muitas teorias foram criadas para explicar o surgimento da doença:

✓ Teoria familiar

As teorias familiares, apesar de terem bastante interesse histórico, são as que possuem menor fundamento científico. Surgiram na década de 1950, baseadas umas no tipo de comunicação entre os vários elementos das famílias e outras mais ligadas às estruturas familiares. Dos estudos desenvolvidos surge o conceito “mãe esquizofrenogênica”, mães possessivas e dominadoras, como geradoras de personalidades esquizofrênicas. Estudos posteriores, contudo, não ratificam esta hipótese (KAPLAN; SADOCK, 2007).

✓ Teoria psicanalítica

As teorias psicanalíticas ou de relação precoce têm como base a teoria freudiana da psicanálise, e remetem para a fase oral do desenvolvimento psicológico, na qual a ausência de gratificação verbal ou da relação inicial entre mãe e bebê conduz igualmente as personalidades frias ou desinteressadas ou indiferentes no estabelecimento das relações. A ausência de relações interpessoais satisfatórias estaria assim na origem da esquizofrenia (NEEB, 1997). A teoria psicanalítica atual postula que os vários sintomas da esquizofrenia possuem um significado para cada paciente em particular, por exemplo: delírios, de modo semelhante às alucinações, são tentativas regressivas e restitutivas de criarem uma nova realidade ou expressarem medos ou impulsos ocultos (KAPLAN; SADOCK, 2007).

✓ Teoria genética

A teoria genética admite que vários genes podem estar envolvidos, contribuindo juntamente com os fatores ambientais para o eclodir da doença. Sabe-se que a probabilidade de um indivíduo vir a sofrer de esquizofrenia aumenta se houver um caso da doença na família. No caso de um dos pais sofrer de esquizofrenia, a prevalência da doença nos descendentes diretos é de 12% (KAPLAN; SADOCK, 2007). Na situação em que ambos os pais se encontram atingidos pelo transtorno, esse valor sobe para 40%. No entanto, mesmo na ausência de história familiar, a doença pode ainda ocorrer, pois sabe-se que cerca de 81% dos doentes com esquizofrenia não têm qualquer familiar em primeiro grau atingido pela doença e cerca de 91% não têm sequer um familiar afetado (AFONSO, 2002).

✓ Teoria neurodesenvolvimental

Em adição aos fatores genéticos, a teoria neurodesenvolvimental da esquizofrenia inclui o papel dos fatores ambientais. As complexas fases do processo de desenvolvimento cerebral, como a proliferação neuronal e das células da glia, a migração celular, a diferenciação morfológica e bioquímica e a formação de sinapses, são definidas pela carga genética individual, mas podem ser moduladas por fatores ambientais. O modelo neurodesenvolvimental sugere que uma variação genética ou um fator ambiental podem levar a uma cadeia de eventos determinando um desenvolvimento cerebral alterado, culminando em uma estrutura mais vulnerável ao surgimento e evolução de quadros de psicose e/ou de outros sintomas que compõem a esquizofrenia (ARARIPE NETO; BRESSAN; BUSATTO FILHO, 2007).

✓ Teoria neurobiológica

As teorias neurobiológicas defendem que a esquizofrenia é essencialmente causada por alterações bioquímicas e estruturais do cérebro, em especial por uma disfunção dopaminérgica, embora alterações em outros neurotransmissores, como os serotoninérgicos e glutamatérgicos, estejam também envolvidas. Alguns dos neurolépticos ou antipsicóticos atuam precisamente nos receptores da dopamina no cérebro, reduzindo a produção endógena deste neurotransmissor. Exatamente por isso, alguns sintomas característicos da esquizofrenia podem ser desencadeados por substâncias que aumentam a atividade dopaminérgica, como por exemplo as anfetaminas (FREITAS; LUIS; FERREIRA, 2000) e os canabinóides (ZUARDI et al., 2008). Esta teoria é parcialmente comprovada pelo fato de alguns dos fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia atuarem através do bloqueio dos receptores D2 da dopamina, como é o caso dos antipsicóticos típicos ou de primeira geração (FREITAS; LUIS; FERREIRA, 2000).

Apesar de existirem todas estas hipóteses para a explicação da origem da esquizofrenia, nenhuma delas individualmente consegue dar uma resposta satisfatória às muitas dúvidas que existem em torno das causas da doença, reforçando, assim, a idéia de uma provável etiologia multifatorial (KAPLAN; SADOCK, 2007).

1.2.1. Neurotransmissores e a esquizofrenia

A idéia de uma alteração biológica como agente causador da esquizofrenia é tão antiga quanto a definição desta doença como entidade nosológica (ARARIPE NETO; BRESSAN; BUSATTO FILHO, 2007).

Por volta da década de 1960 surge a teoria dopaminérgica em resposta a evidências de que drogas que aumentavam a função dopaminérgica, como a cocaína e as anfetaminas, podiam induzir a um estado semelhante à psicose em indivíduos não esquizofrênicos (KRYSTAL et al., 1999; SOLOMON; SNYDER, 1973), além de exacerbar os sintomas psicóticos nos pacientes esquizofrênicos com doses que não produziam psicose nos controles (LARUELLE et al., 1996). Essa hipótese da hiperfunção dopaminérgica continuou a evoluir principalmente quando descobriu-se que a eficácia e a potência dos fármacos antipsicóticos tradicionais estavam diretamente relacionadas à sua habilidade em antagonizar os receptores dopaminérgicos D2 (CRESSE et al., 1976).

Em adição a dopamina, outros sistemas neurotransmissores também começaram a ser investigados como tendo importante papel na patogênese da esquizofrenia, tais como a adenosina (ARARIPE NETO; BRESSAN; BUSATTO FILHO, 2007), a serotonina, a epinefrina, a norepinefrina, os canabinóides endógenos e o glutamato (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

A relação entre esquizofrenia e glutamato adveio, principalmente, dos efeitos psicotogênicos observados após administração de um agonista dos receptores de glutamato, o cloridrato de fenciclidina (PCP), substância utilizada, inicialmente, como anestésico e que teve o uso clínico abolido após relatos associando o medicamento a sintomas psicóticos, uso abusivo como droga alucinógena conhecida como "angel dust" e à neurotoxicidade (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

O sistema glutamatérgico é amplamente distribuído no SNC e está envolvido em funções cognitivas fundamentais tais como memória e aprendizado, sendo o glutamato considerado o maior neurotransmissor excitatório do SNC (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

O glutamato atua através de três famílias de receptores ionotrópicos e em diferentes famílias de receptores metabotrópicos. Esses receptores são encontrados em neurônios por todo o SNC, tanto pré como pós-sinapticamente, e também na glia (TAMMINGA, 1999).

Os receptores metabotrópicos ligam-se tanto ao L-glutamato quanto ao quisqualato, ativando uma proteína G associada, o que estimula a fosfolipase C ou inibe a adenil-ciclase, ativando ou inibindo as vias de segundos-mensageiros (TANABE et al., 1992; SCHOEPP et al., 1990).

Já os receptores ionotrópicos fazem parte de canais iônicos que mediam a maior parte da neurotransmissão excitatória do cérebro (DINGLELINE et al., 1999), sendo que os três receptores desta família foram nomeados de acordo com seus agonistas seletivos: ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido kaínico ou kainato (KA) e ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazole propiônico (AMPA) (TAMMINGA, 1998). Esses receptores se diferenciam por possuírem diferentes propriedades farmacológicas e características eletrofisiológicas (DINGLELINE et al., 1999; HOLLMANN; HEINEMANN, 1994; NAKANISHI, 1992; BOULTER et al., 1990).

O receptor NMDA é estruturalmente mais complexo que os demais receptores ionotrópicos e por isso é conhecido como complexo NMDA (HOLLMAN; HEINEMANN, 1994; NAKANISHI; MASU, 1994). Sua heterogeneidade farmacológica parece variar de acordo com a região e a etapa de desenvolvimento cerebral (LYNCH; GALLAGHER, 1996).

Os receptores NMDA são compostos por vários locais de ligação, onde se ligam numerosas substâncias endógenas e exógenas que atuam como agonistas e antagonistas e regulam a atividade do receptor *in vivo* (TRAYNELIS; CULL-CANDY, 1990).

No receptor NMDA, o sítio de ligação comum à PCP, dizocilpina (MK801) e quetamina é bastante importante para a compreensão do que vem a ser esquizofrenia, pois é nele que as drogas psicotogênicas promovem a sua ação. Os usuários de PCP frequentemente desenvolvem sintomas psicóticos bastante similares àqueles observados em indivíduos esquizofrênicos, e experimentos feitos em voluntários sadios levaram à concepção de um modelo explicativo da esquizofrenia, a psicose induzida por PCP. Anos mais tarde, conseguiu-se estabelecer que o bloqueio de receptores NMDA é o mecanismo pelo qual a PCP leva ao desenvolvimento da psicose (BRESSAN; PILOWSKY, 2003).

De maneira geral, pode se afirmar que existem duas hipóteses opostas, mas não totalmente contraditórias, de como o glutamato estaria envolvido na esquizofrenia: a hipótese da hipofunção glutamatérgica e a hipótese da hiperfunção glutamatérgica (DURSUN; DEAKIN, 2001).

A hipofunção glutamatérgica foi primeiramente proposta por Kim et al. (1980) que relataram que esquizofrênicos apresentavam baixos níveis de glutamato no líquido cérebro-espinhal e foi reforçada pela descoberta de que antagonistas NMDA, como a quetamina, podiam induzir efeitos psicotomiméticos em humanos (THORNBERG; SAKLAD, 1996; JENTSCH; ROTH, 1999).

Dados provenientes de estudos post-mortem com pacientes esquizofrênicos também indicaram anormalidades dos receptores glutamatérgicos no córtex e nos lobos temporais, reforçando a sugestão de que a esquizofrenia poderia resultar de um decréscimo da liberação de glutamato nessas áreas (SHERMAN et al., 1991; ISHIMARU et al., 1994; HUMPHRIES et al., 1996; TAMMINGA, 1998). Esses achados prontamente induziram ao teste de substâncias que pudessem restaurar esse proposto déficit de glutamato em pacientes com esquizofrenia. Entretanto, o uso de glicina demonstrou apenas limitada eficácia, enquanto a cicloserina e a glicina bloquearam os efeitos terapêuticos da clozapina em alguns pacientes (DURSUN; DEAKIN, 2001).

A hipótese de hiperfunção glutamatérgica foi primeiramente sugerida pelos achados de níveis plasmáticos aumentados em portadores de esquizofrenia (SACKLER et al., 1954) e posteriormente desenvolvida por Deakin et al. (1989) a partir de evidências neuroquímicas de uma superabundância de sinapses glutamatérgicas no córtex frontal de esquizofrênicos (DEAKIN et al., 1989; DEAKIN; SIMPSON, 1997; SIMPSON et al., 2000). Dursun et al. (2001) testaram a adição de um inibidor da liberação de glutamato, a lamotrigina, à clozapina no tratamento de esquizofrênicos refratários e observaram um efeito de melhora dramática em todo o espectro sintomatológico e psicopatológico em 6 pacientes. Saba et al. (2002) reproduziram esse achado com três outros pacientes e Tiihonen et al. (2003) confirmaram esses dados em um ensaio duplo-cego.

Embora as evidências conectando transmissão glutamatérgica e esquizofrenia sejam na sua maioria indiretas e grande atenção seja dirigida à possibilidade de hipofunção glutamatérgica, uma revisão acurada da literatura internacional suporta a idéia de que a esquizofrenia seja um distúrbio de complexas redes neurais no qual as anormalidades dos receptores glutamatérgicos possuem papel fundamental, possivelmente alternando áreas ou funções cerebrais em que se encontre um estado hipoglutamatérgico com outras em que esse estado seja hiperglutamatérgico (TSAI; COYLE, 2002).

Uma maneira de se investigar a existência de anormalidades na transmissão glutamatérgica na esquizofrenia é através da mensuração dos níveis do aminoácido glutamato.

Van der Heijden et al. (2004), Tortorella et al. (2001) e Sackler et al. (1954), examinando a concentração sanguínea encontraram níveis aumentados no plasma de pacientes esquizofrênicos quando comparado com controles normais. Van der Heijden et al. (2004) ainda encontraram uma correlação inversa entre níveis de glutamato e sintomas negativos, mostrando um aumento do glutamato após o tratamento com neuroléptico atípico. No estudo de Tortorella et al. (2001), o glutamato que estava aumentado, diminuiu após o uso de clozapina, embora ainda tenha se mantido aumentado considerando-se valores estatisticamente significativos.

Macciardi et al. (1990), examinando a concentração sanguínea e urinária de vários aminoácidos encontraram níveis elevados de glicina, glutamato e serina em esquizofrênicos comparados a controles. Entretanto, quando comparados a outros pacientes psiquiátricos ambulatoriais, os pacientes esquizofrênicos não apresentaram níveis anormais de glutamato (ALTRAMURA et al., 1993).

A glicina é um coagonista obrigatório em receptores NMDA que aumenta a transmissão glutamatérgica, assim como sua precursora a serina. Portanto, trata-se de aminoácidos que merecem atenção na pesquisa da esquizofrenia. Enquanto a glicina atua melhorando a ativação dos canais de cátions voltagem dependente do receptor NMDA, achados histoquímicos sugerem que a D-serina pode modular as posições de glicina no receptor NMDA (SUMIYOSHI et al., 2004).

A glicina é produzida através da serina que está sujeita a ação da enzima serina hidroximetil tranferase (SHMT) e do sistema de clivagem enzimática da glicina (GCS), sendo que a enzima SHMT tem apresentado atividade deficitária em alguns esquizofrênicos (SUMIYOSHI et al., 2004).

Estudos revelam que os sintomas negativos melhoram quando a glicina é associada ao tratamento antipsicótico. Assim como a queda de glicina sérica reforça a hipótese hipoglutamatérgica da esquizofrenia, ou seja, níveis de glicina mais baixos que os normais estariam relacionados com sintomas negativos. Tais achados sugerem que a glicina poderia servir como marcador periférico da esquizofrenia (SUMIYOSHI et al., 2004).

De acordo com Al-Nuaimi et al. (2010), há evidências que suportam que a administração de glicina ou de inibidores do transportador de glicina combinados a certos antipsicóticos podem ampliar a neurotransmissão mediada pelo receptor NMDA, auxiliando no tratamento da esquizofrenia. A administração diária de altas doses de D-serina em

monoterapia ou em combinação com antipsicóticos atípicos também tem sido associada à melhora dos sintomas esquizofrênicos (AL-NUAIMI et al., 2010; KANTROWITZ et al., 2010).

A serina é o aminoácido mais investigado nas psicoses. Waziri et al. (1993) observaram níveis aumentados de serina no sangue e no cérebro de pacientes esquizofrênicos e apontaram que os níveis plasmáticos deste aminoácido estão aumentados na psicose ativa, quando comparados aos níveis em pacientes que melhoraram dos sintomas psicóticos, porém estes níveis ainda seriam maiores do que nos controles.

Macciardi et al. (1990) também encontraram aumento plasmático de serina, mas, diferentemente de Waziri et al. (1985), não afirmam que tal aumento possa ser considerado um marcador biológico de psicose.

Usando outra metodologia, Carl et al. (1992) trabalharam com pacientes esquizofrênicos crônicos hospitalizados e também não encontraram diferenças em relação aos níveis de serina entre pacientes e grupo controle.

Em estudo prévio, Baruah et al. (1993) revelou o efeito dos neurolépticos sobre os níveis de glicina e serina em um grupo de pacientes esquizofrênicos, os quais ficaram livres de antipsicóticos por três semanas e quando estes foram reintroduzidos, observou-se uma redução nas concentrações dos aminoácidos, no entanto, sem afetar a atividade plasmática de SHMT.

Os achados de Baruah et al. (1993) sugerem que neurolépticos são, na verdade, neuroprotetores por seus efeitos sobre a concentração de serina e glicina, pois a concentração elevada das mesmas teriam uma ação neurotóxica na via glutamatérgica através do receptor NMDA. Logo, os neurolépticos tenderiam a normalizar a concentração de serina e glicina no cérebro de esquizofrênicos.

Van der Heijden (2004) verificou a ação dos antipsicóticos atípicos sobre o glutamato e encontrou uma elevação dos níveis glutamatérgicos em pacientes esquizofrênicos. Percebeu, ainda, que há uma correlação inversa entre níveis de glutamato e sintomas negativos.

Tortorella et al. (2001) observaram que os valores do glutamato estavam aumentados em pacientes livres de neurolépticos e após doze semanas de tratamento com clozapina houve significativa redução dos níveis glutamatérgicos, embora não restaurados até os valores encontrados em controles normais. Em outro estudo, os autores encontraram concentração de

serina diminuída em pacientes livres do fármaco e continuaram diminuídos quando a clozapina foi introduzida, embora fosse observada melhora clínica dos pacientes.

Frente a esses achados, fica claro que ocorre algum grau de disfunção na transmissão glutamatérgica e de outros aminoácidos em pacientes esquizofrênicos. Porém, a real natureza dessa disfunção e também o quanto a mesma pode ser identificada através da mensuração dos níveis destes aminoácidos perifericamente, isto é, valores sorológicos ou plasmáticos, é o que ainda não pode ser esclarecido.

1.3. Transtorno Afetivo Bipolar

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma desordem psiquiátrica crônica que afeta cerca de 1,6% da população e representa uma das principais causas de incapacitação no mundo. Há alguns anos tem-se demonstrado que o TAB é um transtorno heterogêneo, com uma ampla variação de sintomatologia e curso (KAPCZINSKI; FREY; ZANNATTO, 2004).

Os indivíduos com TAB apresentam maior risco de suicídio, alta prevalência de comorbidades mentais e físicas e maior presença de fatores de risco cardiovascular. As comorbidades, o risco de suicídio, o prejuízo social/profissional e a baixa adesão ao tratamento contribuem para a alta carga e os custos associados à doença (COSTA, 2008).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o TAB é a sexta causa de incapacidade e a terceira entre as doenças mentais, após depressão unipolar e esquizofrenia (COSTA, 2008).

Os sintomas depressivos são predominantes, cerca de 3,5 vezes mais freqüentes que os de mania e 5 vezes mais freqüentes que sintomas mistos ou de ciclagem rápida. O episódio depressivo é também responsável pela maior carga da doença, com 80% dos pacientes exibindo tendência ao suicídio. Comparando-se pacientes com TAB e com transtorno depressivo maior (TDM), aproximadamente dois terços dos portadores de TDM apresentam remissão em 10 anos, enquanto menos da metade dos portadores de TAB mostram remissão (COSTA, 2008).

As teorias iniciais a respeito da fisiopatologia do TAB focaram-se particularmente no sistema de neurotransmissão das aminas biogênicas. As manifestações comportamentais e

fisiológicas do TAB são complexas e indubitavelmente mediadas por uma cadeia de circuitos neurais interconectados. Logo, não é surpreendente que os sistemas cerebrais que receberam maior atenção nos estudos neurobiológicos dos transtornos de humor tenham sido os monoaminérgicos, visto que são extensivamente distribuídos nos circuitos límbico-estriado-córtex pré-frontal, regiões que controlam as manifestações comportamentais dos transtornos de humor. Inicialmente, hipotetizou-se que a depressão e a mania resultariam de uma diminuição no transporte de transmissores no neurônio pré-sináptico e/ou nas vesículas sinápticas. Entretanto, modelos de TAB focados em um único sistema de neurotransmissão ou neuromodulação não conseguem explicar suficientemente as diversas apresentações clínicas deste transtorno (KAPCZINSKI; FREY; ZANNATTO, 2004).

Inúmeros estudos têm demonstrado a influência dos neurotransmissores sobre a neurobiologia do TAB, como a participação do sistema glutamatérgico, constatada por meio da ação dos estabilizadores do humor. O ácido valpróico, por exemplo, aumenta a concentração de glutamato em culturas de neurônios e cérebros de animais e também estimula a liberação de glutamato no córtex cerebral do rato, além de modular respostas fisiológicas mediadas por receptores NMDA, AMPA e KA (LENOX; FRAZER, 2002). A carbamazepina, por outro lado, suprime a liberação de glutamato, reduz a despolarização produzida por NMDA e bloqueia a elevação dos níveis de cálcio intracelular induzida por receptores NMDA e KA (KAPCZINSKI; FREY; ZANNATTO, 2004).

Alguns estudos utilizando a técnica de espectroscopia por ressonância magnética demonstraram *in vivo* que pacientes bipolares apresentam aumento significativo da concentração de glutamina e glutamato no córtex pré-frontal dorsolateral e giro do cíngulo (MICHAEL et al., 2003; DAGER et al., 2004).

Apesar dos avanços dos métodos de pesquisa em psiquiatria biológica e do atual conhecimento sobre os mecanismos de ação dos estabilizadores de humor, a fisiopatologia do TAB está ainda distante de ser completamente entendida, pois, assim como a esquizofrenia, trata-se de um transtorno de etiologia complexa e multifatorial.

1.4. Depressão

O termo depressão, na linguagem corrente, tem sido empregado para designar tanto um estado afetivo normal (a tristeza), quanto um sintoma, uma síndrome ou uma ou várias doenças (DEL PORTO, 1999).

Enquanto sintoma, a depressão pode surgir nos mais variados quadros clínicos, entre os quais: transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo e como agravante de outras patologias clínicas. Pode ainda ocorrer como resposta a situações estressantes ou a circunstâncias sociais e econômicas adversas (DEL PORTO, 1999).

Enquanto síndrome, a depressão inclui não apenas alterações do humor, como tristeza, irritabilidade, apatia ou falta da capacidade de sentir prazer, mas também uma gama de outros aspectos, incluindo alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas, como sono e apetite (DEL PORTO, 1999).

Finalmente, enquanto doença, a depressão tem sido classificada de várias formas, dependendo do período histórico, da preferência dos autores e do ponto de vista adotado. Entre os quadros mencionados na literatura encontram-se: transtorno depressivo maior, melancolia, distímia, depressão integrante do transtorno bipolar tipos I e II e depressão como parte da ciclotímia (DEL PORTO, 1999).

Quanto à epidemiologia, a depressão é uma das doenças psiquiátricas mais comuns. Trata-se de uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população em geral, acometendo cerca de 3% a 5% desta. Entretanto, a prevalência ao longo da vida chega a 20% (TENG; HUMES; DEMETRIO, 2005).

Para o transtorno depressivo maior, estima-se que a prevalência ao longo da vida varie entre 6 e 17%, segundo dois grandes estudos epidemiológicos estadunidenses: o Epidemiological Catchment Area (ECA) e o National Comorbidity Survey, respectivamente. Segundo os dados nacionais, há poucos estudos avaliando a prevalência desse transtorno, mas se estima que os índices variem em torno de 3 a 10% (LIMA; FLECK, 2009).

Apesar dos inúmeros estudos, a etiologia da depressão ainda não foi bem compreendida, mas acredita-se que um amplo espectro de fatores estejam envolvidos nesta desordem, como fatores biológicos, psicológicos e sócio-culturais (KALIA, 2005).

A neuroquímica é a área que vem recebendo maior destaque nas pesquisas sobre a fisiopatologia da depressão. Isto teve início a partir do descobrimento do mecanismo de ação dos antidepressivos, o qual foi estudado inicialmente em relação às alterações agudas sobre os níveis sinápticos dos neurotransmissores na tentativa de estabelecer hipóteses sobre a fisiopatologia dos transtornos do humor. A partir da observação de que essas hipóteses eram muito limitadas na sua capacidade de explicar a fisiopatologia, foram propostas hipóteses mais complexas, focalizando as alterações em múltiplos sistemas de neurotransmissão e as adaptações celulares e moleculares aos medicamentos antidepressivos (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

1.5. Epilepsia

A epilepsia é o mais freqüente transtorno neurológico sério, não se tratando de transtorno psiquiátrico, atingindo 50 milhões de pessoas no mundo, 40 milhões delas em países em desenvolvimento. Embora seja um problema predominantemente tratável, nestes países a maioria dos pacientes permanece sem tratamento, provavelmente devido ao estigma que atinge as pessoas com epilepsia. Tal fato se agrava ainda mais quando à doença se associam os transtornos mentais (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

Cerca de 30 a 50% da população epilética apresenta algum tipo de comorbidade psiquiátrica, sendo que as psicoses são as que exigem maior atenção médica. Entre elas se destaca a esquizofrenia, pela prevalência relativamente elevada de aproximadamente 7% entre os indivíduos epiléticos ambulatoriais e até 27% em centros especializados de atendimento de epilepsia (GUARNIERI et al., 2004).

A epilepsia é uma síndrome caracterizada por crises espontâneas e recorrentes, podendo ser o resultado de descargas paroxísticas excessivas e sincrônicas de uma população neuronal. Muitos fatores podem estar envolvidos nestas descargas anormais, e as manifestações clínicas dependem do tipo e da localização do grupo neuronal envolvido. Além disso, estas crises podem ser observadas em muitas doenças que, direta ou indiretamente envolvem o sistema nervoso, incluindo os desequilíbrios iônicos e eletrolíticos, as desordens no metabolismo dos carboidratos, dos aminoácidos e lipídios, infecções, intoxicações, tumores ou traumas encefálicos e em decorrência da elevação da temperatura corporal (WASTERLAIN, 1989).

Atualmente, a presença de epilepsia é definida pela recorrência de crises epiléticas, pelo menos duas, espontâneas, isto é, não provocadas por febre, insultos agudos do SNC ou desequilíbrios tóxico-metabólicos graves (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

As diferentes condições neurológicas que têm em comum a recorrência de crises epiléticas são organizadas e classificadas em síndromes epiléticas. Os diagnósticos de crises e síndrome são necessários para a realização de tratamentos bem sucedidos. No entanto, a maioria dos estudos epidemiológicos ainda não é expressa em termos sindrômicos (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005).

Segundo alguns pesquisadores, três fatores causais podem estar envolvidos na fisiopatologia da epilepsia: a predisposição individual, a presença de lesão epileptogênica cerebral e alterações bioquímicas e elétricas cerebrais, como o excesso de excitação mediada principalmente pelo glutamato e a falta de inibição mediada pelo ácido gama-amino butírico (GABA) (VALENTE; THOMÉ-SOUZA; KUCZYNSKI; NEGRÃO, 2004).

Entretanto, a concreta etiologia da epilepsia permanece desconhecida, sendo considerada multifatorial, pois apresenta influências genéticas e adquiridas (SHORVON, 2011). Além disso, devido ao grande número de condições neurológicas que levam às sucessivas crises epiléticas, sua etiologia também pode ser considerada idiopática, sintomática ou criptogênica (GUILHOTO, 2011).

Assim, a convergência dos modernos estudos neurocientíficos com a genética molecular, neuropatologia, neurofisiologia, neuroimagem e psicofarmacologia, indicam novos rumos para a descoberta das bases moleculares das doenças neuropsiquiátricas. Dessa forma, este estudo tem o intuito de avaliar os níveis plasmáticos dos neurotransmissores glutamato, aspartato, serina, glicina, arginina e lisina em um grupo de indivíduos esquizofrênicos em tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com depressão sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com transtorno afetivo bipolar sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos epiléticos sem tratamento antipsicótico e compará-los a um grupo controle, a fim de estabelecer uma comprovada correlação entre os níveis destes aminoácidos e as desordens clínicas acima citadas.

2. OBJETIVOS

Capítulo 2

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos gerais

- ✓ Avaliar os níveis plasmáticos de alguns neurotransmissores, a fim de estabelecer uma comprovada correlação entre estes níveis e os transtornos neuropsiquiátricos.

2.2. Objetivos específicos

- ✓ Avaliar os níveis plasmáticos dos aminoácidos glutamato, aspartato, serina, glicina, arginina e lisina em um grupo de indivíduos esquizofrênicos em tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com depressão sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos com transtorno afetivo bipolar sem tratamento antipsicótico, um grupo de indivíduos epiléticos sem tratamento antipsicótico e compará-los a um grupo controle, a fim de estabelecer uma comprovada correlação entre os níveis destes aminoácidos e as desordens clínicas acima citadas.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Capítulo 2

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

3.1.1. Protocolo clínico

Previamente a qualquer análise, obteve-se a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (Processo FCFRP – USP nº. 227 – Anexo A) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Anexo B). Os pacientes e seus familiares ou responsáveis, bem como os indivíduos pertencentes ao grupo controle, foram informados sobre a pesquisa pela pesquisadora responsável pelo trabalho, acompanhada do médico responsável, no caso dos pacientes. Após a exposição e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B), os procedimentos foram realizados.

3.1.2. Indivíduos

O estudo foi realizado em 150 indivíduos, sendo 70 do sexo feminino e 80 do sexo masculino, com idades entre 19 e 51 anos, os quais foram subdivididos em cinco grupos de 30 pessoas, pareados quanto ao sexo e idade. O primeiro grupo, o controle do estudo, constou de indivíduos sadios sem patologias clínicas crônicas ou condições médicas gerais associadas. O segundo grupo foi composto por pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em tratamento com qualquer antipsicótico. O terceiro grupo constou de pacientes com diagnóstico de epilepsia sem tratamento com antipsicóticos. O quarto grupo constou de pacientes com diagnóstico de depressão sem tratamento com antipsicóticos. O quinto grupo foi composto por pacientes com diagnóstico de transtorno afetivo bipolar (TAB) sem tratamento com antipsicóticos.

Os pacientes esquizofrênicos, bipolares, depressivos e epiléticos foram selecionados dentre os pacientes em tratamento e acompanhamento nos Ambulatórios de Psiquiatria e Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da

Universidade de São Paulo (HCFMRP), os quais concordaram, juntamente com os seus familiares ou responsáveis, com a participação no estudo.

Os indivíduos pertencentes ao grupo controle foram selecionados dentre os alunos e funcionários da Universidade de São Paulo do Campus de Ribeirão Preto (USP-RP), os quais concordaram com a participação no estudo.

O diagnóstico da desordem clínica foi realizado pela equipe médica da EPQU-HCRP, seguindo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana, 4^a edição (DSM-IV).

Os critérios de inclusão para os pacientes esquizofrênicos, bipolares, depressivos e epiléticos foram:

- ✓ Idade entre 18 e 65 anos, ambos os sexos, que não tenham outras patologias clínicas ou condições médicas gerais associadas;
- ✓ Pacientes com diagnóstico da patologia específica de cada grupo de estudo de acordo com os critérios do DSM-IV.

Os critérios de inclusão para os indivíduos do grupo controle do estudo foram:

- ✓ Idade entre 18 e 65 anos, ambos os sexos, que não tenham patologias clínicas ou condições médicas gerais associadas.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram:

- ✓ Dependência de álcool e drogas, gestantes, lactantes, diabéticos, portadores de imunodeficiência adquirida ou com infecções virais hepatotrópicas.

3.1.3. Coleta de material

Os 150 indivíduos subdivididos em cinco grupos de 30 pessoas foram submetidos a uma única coleta de sangue para dosagem dos aminoácidos glutamato, aspartato, serina, glicina, arginina e lisina.

As amostras de sangue dos voluntários foram coletadas pela pesquisadora responsável em local apropriado, seguindo as Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia

Clínica e Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL, 2010).

As coletas dos pacientes com esquizofrenia, epilepsia, depressão e TAB foram realizadas nos retornos agendados para o acompanhamento e tratamento de rotina desses pacientes, portanto não acarretou em ônus adicionais. As coletas foram realizadas utilizando material proveniente do Laboratório de Análises Toxicológicas da FCFRP-USP, adquiridos com verba do próprio laboratório, não havendo ônus ao HCFMRP-USP.

Após coletadas as amostras, as mesmas foram separadas, aliquotadas e congeladas à temperatura de 20°C negativos imediatamente após a coleta para posterior análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) no Laboratório de Análises Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

3.2. Métodos

3.2.1. Determinação da concentração plasmática de aminoácidos por CLAE

A determinação da concentração plasmática dos aminoácidos glutamato, aspartato, serina, glicina, arginina e lisina foi realizada através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) acoplada a detector de fluorescência, utilizando-se método desenvolvido e validado no Laboratório de Análises Toxicológicas da FCFRP-USP para determinação simultânea de aminoácidos.

3.2.2. Análise estatística

As análises estatísticas para a comparação das concentrações plasmáticas dos aminoácidos entre os cinco grupos de estudo foram realizadas com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0, utilizando a análise de variância multivariada (MANOVA). Sempre que as condições de esfericidade não foram alcançadas, os graus de liberdade foram corrigidos por epsilon de Huynh-Feldt.

Pelos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, observou-se que a distribuição dos dados não era normal. Sendo assim, optou-se pela análise não-paramétrica. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$) para todas as análises.

4. *RESULTADOS*

Capítulo 2

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação dos neurotransmissores plasmáticos

Foram recrutados para a análise 150 indivíduos, sendo 68 do sexo feminino e 82 do sexo masculino, com idade média de 34 anos, variando entre 19 e 51 anos, como demonstrado na Tabela 10. Os indivíduos foram subdivididos em cinco grupos de 30 pessoas. O primeiro grupo, o controle do estudo, constou de indivíduos sadios sem patologias clínicas crônicas ou condições médicas gerais associadas. O segundo grupo foi composto por pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em tratamento com qualquer antipsicótico. O terceiro grupo constou de pacientes com diagnóstico de epilepsia sem tratamento com antipsicóticos. O quarto grupo constou de pacientes com diagnóstico de depressão sem tratamento com antipsicóticos. O quinto grupo foi composto por pacientes com diagnóstico de transtorno afetivo bipolar sem tratamento com antipsicóticos.

Tabela 10. Descrição das variáveis que caracterizam a amostra.

GÊNERO E DIAGNÓSTICO (DSM-IV)		N (%)	IDADE (anos)
			MÉDIA (DP)
Mulheres	Controle	13 (43,3)	36,3 (8,86)
	Esquizofrenia	14 (46,7)	36,4 (9,08)
	Epilepsia	13 (43,3)	36,0 (8,80)
	Depressão	14 (46,7)	37,0 (8,49)
	TAB	14 (46,7)	37,2 (8,05)
	<i>Total</i>	<i>68 (45,3)</i>	<i>36,6 (8,55)</i>
Homens	Controle	17 (56,7)	31,8 (8,76)
	Esquizofrenia	16 (54,3)	31,4 (8,85)
	Epilepsia	17 (56,7)	33,7 (9,61)
	Depressão	16 (54,3)	33,8 (8,37)
	TAB	16 (54,3)	32,4 (8,32)
	<i>Total</i>	<i>82 (54,7)</i>	<i>32,6 (8,46)</i>

DP: Desvio Padrão

TAB: Transtorno Afetivo Bipolar

As características sócio-demográficas dos cinco grupos estudados estão descritas na Tabela 11.

Tabela 11. Características sócio-demográficas da amostra envolvida no estudo.

	CONTROLE	ESQUIZOFRENIA	EPILEPSIA	DEPRESSÃO	TAB
Duração da Doença (meses)					
Mulheres (Média, DP)	0	56,1 (25,8)	35,5 (18,9)	55,4 (9,7)	36,4 (13,8)
Homens (Média, DP)	0	49,5 (26,2)	41,2 (24,3)	46,3 (12,3)	28,2 (15,5)
Escolaridade					
EFI (Média)	0	10	0	2	1
EFC (Média)	0	14	6	7	10
EMI (Média)	0	1	0	0	0
EMC (Média)	0	5	16	9	11
ESI (Média)	7	0	3	2	2
ESC (Média)	23	0	5	10	6
Trabalha					
Mulheres (Média)	5	0	8	10	5
Homens (Média)	10	0	5	12	13
Tabagismo					
Média (DP)	0	4,7 (11,2)	0	3,2 (10,2)	4,2 (10,7)
DP: Desvio Padrão EFI: Ensino Fundamental Incompleto EFC: Ensino Fundamental Completo					
EMI: Ensino Médio Incompleto EMC: Ensino Médio Completo					
ESI: Ensino Superior Incompleto ESC: Ensino Superior Completo					

A análise estatística referente à avaliação dos neurotransmissores plasmáticos está expressa em termos de média e desvio padrão para cada um dos grupos estudados na Tabela 12.

Tabela 12. Análise dos neurotransmissores plasmáticos para os cinco grupos estudados.

	CONTROLE	ESQUIZOFRENIA	EPILEPSIA	DEPRESSÃO	TAB
GLUTAMATO (pmol/mL)	15,62 (11,4)	40,96 (21,9) *	41,01 (16,2) *	41,17 (32,8) *	43,24 (44,7) *
ASPARTATO (pmol/mL)	62,36 (35,5)	96,58 (64,7)	87,65 (50,9)	95,01 (66,5)	60,04 (50,1)
SERINA (pmol/mL)	30,96 (17,5)	92,35 (70,0) *	79,05 (57,2) *	65,44 (45,1)	88,86 (43,5) *
GLICINA (pmol/mL)	41,83 (26,9)	129,82 (97,0) *	123,47 (71,9) *	111,94 (53,8) *	66,76 (28,9)
ARGININA (pmol/mL)	41,58 (18,4)	139,65 (33,7) *	136,10 (84,0) *	84,76 (47,3)	58,14 (32,0)
LISINA (pmol/mL)	38,67 (20,3)	46,87 (64,9)	37,56 (24,9)	47,68 (35,8)	46,86 (15,3)

Significância estatística em relação ao grupo controle: * $p < 0,005$

As Figuras 22 a 27 demonstram as medidas estatísticas: medianas, quartis superior e inferior, valores mínimos e máximos e outliers, sob a forma de gráficos boxplot, para os seis neurotransmissores avaliados nos cinco grupos estudados.

A apresentação dos dados estudados em boxplot permite-nos mostrar graficamente a posição central dos dados através da mediana e as tendências da amostra, além da observação de algum indicativo de simetria ou assimetria dos dados.

Figura 22. Variação dos níveis de glutamato plasmático dos cinco grupos estudados.

Figura 23. Variação dos níveis de aspartato plasmático dos cinco grupos estudados.

Figura 24. Variação dos níveis de serina plasmática dos cinco grupos estudados.

Figura 25. Variação dos níveis de glicina plasmática dos cinco grupos estudados.

Figura 26. Variação dos níveis de arginina plasmática dos cinco grupos estudados.

Figura 27. Variação dos níveis de lisina plasmática dos cinco grupos estudados.

A análise estatística descritiva, utilizando o coeficiente de correlação de Person, aplicada para medir o grau de correlação entre os diferentes aminoácidos avaliados: glutamato, aspartato, serina, glicina, arginina e lisina, está expressa em termos de correlação de Person para cada um dos cinco grupos estudados nas Tabelas 13 a 17.

Tabela 13. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo controle (n = 30).

	ASPARATTO	SERINA	GLICINA	ARGININA	LISINA
Glutamato	0,065	- 0,151	- 0,136	0,051	0,072
Aspartato	-	0,318	0,351	0,394 *	0,317
Serina	-	-	0,355	0,682 **	0,509 **
Glicina	-	-	-	0,637 **	0,650 **
Arginina	-	-	-	-	0,826 **

* $0,01 < p < 0,05$

** $p < 0,01$

Tabela 14. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com esquizofrenia (n = 30).

	ASPARATTO	SERINA	GLICINA	ARGININA	LISINA
Glutamato	0,522 **	0,596 **	0,417 **	0,612 **	0,233
Aspartato	-	0,555 **	0,529 **	0,677 **	0,143
Serina	-	-	0,877 **	0,727 **	0,102
Glicina	-	-	-	0,748 **	0,031
Arginina	-	-	-	-	- 0,074

** $p < 0,01$

Tabela 15. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com epilepsia (n = 30).

	ASPARATTO	SERINA	GLICINA	ARGININA	LISINA
Glutamato	0,276	0,339	0,259	0,305	- 0,042
Aspartato	-	0,669 **	0,441 *	0,603 **	0,290
Serina	-	-	0,774 **	0,959 **	0,408 *
Glicina	-	-	-	0,826 **	0,494 **
Arginina	-	-	-	-	0,485 **

* 0,01 < p < 0,05

** p < 0,01

Tabela 16. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com depressão (n = 30).

	ASPARATTO	SERINA	GLICINA	ARGININA	LISINA
Glutamato	0,700 **	0,228	0,365 *	0,363 *	0,263
Aspartato	-	0,461 *	0,406 *	0,551 **	- 0,016
Serina	-	-	0,345	0,506 *	- 0,197
Glicina	-	-	-	0,776 **	- 0,186
Arginina	-	-	-	-	- 0,202

* 0,01 < p < 0,05

** p < 0,01

Tabela 17. Correlação entre os aminoácidos avaliados para o grupo de pacientes com transtorno afetivo bipolar (n = 30).

	ASPARATTO	SERINA	GLICINA	ARGININA	LISINA
Glutamato	0,223	0,325	0,084	0,508 **	0,204
Aspartato	-	0,181	- 0,169	0,154	0,081
Serina	-	-	0,317	0,481 **	0,488 **
Glicina	-	-	-	0,632 **	0,550 **
Arginina	-	-	-	-	0,605 **

* 0,01 < p < 0,05

** p < 0,01

5. DISCUSSÃO

Capítulo 2

5. DISCUSSÃO

O presente estudo analisou seis aminoácidos em 150 indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 19 e 51 anos, os quais foram subdivididos em cinco grupos de 30 pessoas, tendo por finalidade estabelecer uma comprovada correlação entre os níveis desses neurotransmissores e as desordens neuropsiquiátricas.

O primeiro grupo, o controle do estudo, constou de indivíduos sadios sem patologias clínicas crônicas ou condições médicas gerais associadas. O segundo grupo foi composto por pacientes com diagnóstico de esquizofrenia em tratamento com qualquer antipsicótico. O terceiro, quarto e quinto grupos constaram de pacientes com diagnóstico de epilepsia, depressão e transtorno afetivo bipolar, respectivamente, todos sem tratamento com antipsicóticos.

Dentre os aminoácidos pesquisados estão o glutamato, aspartato, serina e glicina que foram selecionados por já haverem relatos inconclusivos na literatura quanto à possível influência destes na esquizofrenia e outras patologias neuropsiquiátricas. A arginina, aminoácido precursor imediato do óxido nítrico que atua como antioxidante, escolhida com o intuito de avaliar um possível desequilíbrio no mecanismo antioxidante. E, por fim, a lisina, um aminoácido essencial, vital para a formação de proteínas, que ainda não foi estudado nas desordens clínicas em questão.

Depois de selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão adotados no estudo, os indivíduos do grupo controle e os pacientes que compõem os demais grupos, passaram por uma entrevista para aquisição de dados e foram submetidos a uma única coleta de sangue para dosagem dos aminoácidos.

As informações sócio-demográficas que caracterizam a amostra foram analisadas através de estatística descritiva (média e desvio padrão) e estão demonstradas nas Tabelas 10 e 11. Pelo teste de Qui-Quadrado (Q^2) pode-se assegurar a homogeneidade da amostra para os parâmetros sexo ($Q^2 = 0,96$ e $p = 0,33$) e idade ($Q^2 = 2,5$ e $p = 0,77$).

A análise estatística referente à avaliação dos neurotransmissores plasmáticos revelou que os níveis de glutamato dos grupos esquizofrenia, epilepsia, depressão e TAB estão significativamente aumentados em relação ao grupo controle, em média 162 a 176% maiores, conforme demonstrado na Tabela 12 e Figura 22.

Sabe-se que quase todos os neurônios do cérebro são influenciados pelo aminoácido excitatório glutamato, sendo que a neurotransmissão glutamatérgica tem sido associada funcionalmente a um acentuado número de processos fisiológicos e a certos processos patofisiológicos, incluindo a esquizofrenia e outros transtornos neuropsiquiátricos (TAMMINGA, 1999).

Van der Heijden et al. (2004), Tortorella et al. (2001) e Sackler et al. (1954), examinando a concentração de glutamato sanguínea encontraram níveis aumentados no plasma de pacientes esquizofrênicos quando comparado com controles normais.

Em um estudo que avaliou os níveis de glutamato no hipocampo de pacientes com epilepsia do lobo temporal refratária, observou-se uma redução do aminoácido no tecido, sugerindo aumento na liberação desse neurotransmissor periféricamente (VARELLA et al., 2011).

Embora as evidências conectando transmissão glutamatérgica e esquizofrenia e outros transtornos neuropsiquiátricos sejam na sua maioria indiretas e a hipótese da hipofunção glutamatérgica seja a mais destacada, uma revisão acurada da literatura internacional suporta a idéia de que há uma possível alteração de áreas ou funções cerebrais em que se encontre um estado hipoglutamatérgico com outras em que esse estado seja hiperglutamatérgico. Dessa forma, essas patologias seriam reflexos de distúrbios de complexas redes neurais no qual as anormalidades dos receptores glutamatérgicos possuem papel fundamental (TSAI; COYLE, 2002).

Quanto ao aspartato, outro importante neurotransmissor excitatório, nenhuma diferença significativa estatisticamente foi observada para os quatro grupos de pacientes com transtornos neuropsiquiátricos em relação ao controle. Porém, os grupos esquizofrenia, epilepsia e depressão apresentaram níveis relativamente mais elevados, enquanto o grupo TAB mostrou valores mínimos mais baixos quando comparados ao grupo controle, conforme demonstrado na Figura 23.

Para o aminoácido serina, principal coagonista do receptor glutamatérgico NMDA e potencializador de sua função, observou-se médias mais elevadas nos quatro grupos de pacientes com patologias neuropsiquiátricas, entretanto apenas os grupos esquizofrenia, epilepsia e TAB apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados ao controle do estudo (Figura 24).

Waziri et al. (1993) observaram níveis aumentados de serina no sangue e no cérebro de pacientes esquizofrênicos e apontaram que os níveis plasmáticos deste aminoácido estão aumentados na psicose ativa, quando comparados aos níveis em pacientes que melhoraram dos sintomas psicóticos, porém estes níveis ainda são maiores do que nos controles.

Em outro estudo com 42 pacientes psiquiátricos também foi possível observar um aumento significativo nos níveis séricos de serina em pacientes esquizofrênicos em comparação aos controles (HASHIMOTO et al., 2003).

A glicina, um aminoácido com função inibitória na medula e no tronco encefálico, mas que também pode atuar como um coagonista glutamatérgico nos receptores NMDA (AL-NUAIMI et al., 2010), mostrou-se significativamente mais elevada nos grupos esquizofrenia, epilepsia e depressão quando comparados ao grupo controle. O grupo TAB, apesar de não ter apresentado diferença estatística significativa, revelou aumento de 59,6% em relação ao controle, como pode ser observado na Figura 25.

Sendo a glicina produzida a partir da serina que está sujeita a ação da enzima SHMT, serina hidroximetil transferase, e do GCS, sistema de clivagem enzimática da glicina (SUMIYOSHI et al., 2004), pode-se inferir que estando aumentos os níveis de serina a glicina plasmática conseqüentemente também estará.

Embora os achados na literatura científica a respeito dos níveis séricos ou plasmáticos da glicina e serina sejam controversos, ou seja, ora estão aumentados, ora diminuídos ou normais, é indiscutível a correlação dos mesmos com os sintomas esquizofrênicos, uma vez que estudos revelam que os sintomas negativos melhoram quando a glicina é associada ao tratamento antipsicótico (SUMIYOSHI et al., 2004), e que a administração diária de grandes quantidades de D-serina em monoterapia ou em combinação com antipsicóticos atípicos promove uma melhora dos sintomas esquizofrênicos (AL-NUAIMI et al., 2010).

Os grupos esquizofrenia e epilepsia apresentaram diferença significativa em relação ao grupo controle, com valores médios, mínimos e máximos expressivamente mais elevados para arginina quando comparados ao controle e demais patologias psiquiátricas, como mostra a Figura 26.

Para o aminoácido lisina, não houve variação significativa entre os grupos esquizofrenia, epilepsia, depressão e TAB em relação ao controle (Figura 27). Sendo um aminoácido essencial, isto é, não produzido pelo próprio organismo, pode-se intuir que as sutis variações nos valores da lisina sejam fruto das diferenças nutricionais existentes entre os

indivíduos pertencentes a cada grupo estudado. Sendo assim, a determinação plasmática desse aminoácido provavelmente não servirá como um marcador específico no diagnóstico dos transtornos neuropsiquiátricos.

A variação na concentração dos seis aminoácidos também foi testada estatisticamente frente às diferentes classes de fármacos utilizadas pelos pacientes que compõem o estudo por meio de teste não paramétrico Mann-Whitney. Entretanto, nenhuma correlação significativa pode ser observada, sugerindo que o uso, separadamente ou em associação, de medicamentos antipsicóticos, anticonvulsivantes e antidepressivos não interfere nos níveis dos aminoácidos plasmáticos dos pacientes com esquizofrenia, epilepsia, depressão e transtorno afetivo bipolar.

Quanto à correlação entre os diferentes aminoácidos avaliados para cada um dos grupos, observou-se uma correlação positiva forte para o grupo controle da arginina em relação ao aspartato, serina e glicina, bem como da lisina com os aminoácidos serina, glicina e arginina, como mostrado na Tabela 13.

Para o grupo de pacientes esquizofrênicos e depressivos, houve correlação positiva e significativa entre todos os aminoácidos não-essenciais dosados, isto é, glutamato, aspartato, serina, glicina e arginina (Tabelas 14 e 16).

O grupo epilepsia mostrou correlação entre os neurotransmissores aspartato, serina, glicina, arginina e lisina. Entretanto, o glutamato não apresentou qualquer correlação significativa em relação aos demais aminoácidos, conforme mostra a Tabela 15.

Houve correlação significativa e positiva para o grupo de pacientes com transtorno afetivo bipolar da arginina em relação aos aminoácidos glutamato, serina e glicina, além da correlação entre a lisina e a serina, glicina e arginina (Tabela 17), sendo que tal perfil de inter-relação mostrou-se muito próximo ao do grupo controle do estudo que diferiu apenas pela correlação positiva entre aspartato e arginina e pela falta de correlação entre aspartato e glutamato.

Todas essas correlações positivas encontradas entre os diferentes neurotransmissores podem ser reflexo das interligações no processo de biossíntese dos mesmos, uma vez que todos os aminoácidos analisados são provenientes dos intermediários da via das pentoses, como é o caso da serina e glicina, ou do ciclo do ácido cítrico, no caso do glutamato, aspartato, arginina e lisina.

6. *CONCLUSÕES*

Capítulo 2

6. CONCLUSÕES

Com base na avaliação dos níveis dos neurotransmissores, observou-se que o glutamato apresentou incremento altamente significativo em todas as patologias neuropsiquiátricas estudadas, ratificando a íntima correlação entre este aminoácido e os transtornos supracitados, bem como a hipótese da hiperfunção glutamatérgica.

O aspartato, por sua vez, não se mostrou um eficiente possível marcador para as patologias pesquisadas, estando alterado em relação ao controle, mas sem significância estatística.

Quanto aos demais neurotransmissores pesquisados, apenas a lisina não mostrou correlação com os transtornos neuropsiquiátricos, pois sendo um aminoácido essencial, possivelmente sofre influências relacionadas à alimentação.

Assim, os níveis plasmáticos dos aminoácidos não-essenciais, glutamato, serina, glicina e arginina, possuem potencial como marcadores na elucidação da neurobiologia dos transtornos neuropsiquiátricos e como corolário no estabelecimento de uma nova perspectiva para alvos de futuros fármacos adjuvantes à terapia neuropsiquiátrica usual, como é o caso da serina e glicina, que vêm sendo testadas e demonstram resultados promissores.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AFONSO, P. **Esquizofrenia: Conhecer a Doença**. 2. ed. Lisboa: Climepsi Editores, 2002. 136 p.
- ALLISON, D.B., MENTORE, J.L., HEO, M., CHANDLER, L.P., CAPPELLERI, J.C., INFANTE, M.C., WEIDEN, P.J., Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, p.1686-96, 1999a.
- ALLISON, D.B., FONTAINE, K.R., HEO, M., MENTORE, J.L., CAPPELLERI, J.C., CHANDLER, L.P., WEIDEN, P.J., CHESKIN, L.J. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.60, p.215-20, 1999b.
- AL-NUAIMI, S.; CHAVES, C.; HALLAK, J.E.C.; BAKER, G.B.; DURSUN, S. New perspectives and directions in schizophrenia therapeutics: advances related to non-dopaminergic systems. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.32, n.4, p.336-338, 2010.
- ALTRAMURA, C.A.; MAURI, M.C.; FERRARA, A. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. **American Journal of Psychiatry**, v.150, p.1731-33, 1993.
- ANDRADE, L.; CARAVEO-ANDUAGA, J.J.; BERDLUND, P.; BIJL, R.; KESSLER, R.C.; DEMLER, O.; WALTERS, E.; KYLYC, C.; OFFORD, D.; USTUN, T. B.; WITTCHEN, H.U. (2000). Cross-sectional comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. **Bulletin of the World Health Organization**, v.78, p.413-428.
- ANDRADE, L.H.S.G.; VIANA, M.C.; SILVEIRA, C.M. Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos na mulher. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.33, n.2, p.43-54, 2006.
- ANDREASSI, M.G., BOTTO, N., COCCI, F., BATTAGLIA, D., ANTONIOLI, E., MASETTI, S., MANFREDI, S.; COLOMBO, M.G.; BIAGINI, A.; CLERICO, A. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, homocysteine, vitamin B12, and DNA damage in coronary artery disease. **Human Genetics**, v. 112, p. 171-7, 2003.
- ARARIPE NETO, A.G.A.; BRESSAN, R.A.; BUSATTO FILHO, G. **Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais**. Revista de Psiquiatria Clínica, v.34, supl.2, p.198-203, 2007.
- ARMAGANIJAN, D.; BATLOUNI, M. Impacto dos fatores de risco tradicionais. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 10, n.6, p. 686-93, 2000.
- ARVAT, E.; MACCARIO, M.; DI VITO, L.; BROGLIO, F.; BENSO, A.; GOTTERO, C.; PAPOTTI, M.; MUCCIOLI, G.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F.F.; DEGHENGHI, R.; CAMANNI, F.; GHIGO, E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS) in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n.5, p. 1169-74, 2001.
- BARUAH, S.; WAZIRI, R.; SHERMAN, A. Neuroleptic effects on serine and glycine metabolism. **Biological Psychiatry**, v.34, n.8, p.544-50, 1993.

BASSON, B.R.; KINON, B.J.; TAYLOR, C.C.; SZYMANSKI, K.A.; GILMORE, J.A.; TOLLEFSON, G.D. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.62, p.231-8, 2001.

BATTERHAM, R.L.; COWLEY, M.A.; SMALL, C.J.; HERZOG, H.; COHEN, M.A.; DAKIN, C.L.; WREN, A.M.; BRYNES, A.E.; LOW, M.J.; GHATEI, M.A.; CONE, R.D. Bloom SR Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. **Nature**, v. 418, p. 650-654, 2002.

BECHELLI, L.P.C.; CAETANO, D. Clozapina, um neuroléptico atípico. Propriedades farmacológicas e uso terapêutico. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.41, supl.1, p.4S-13S, 1992.

BEDNAREK, M.A.; FEIGNER, S.D.; PONG, S.S.; MCKEE, K.K.; HRENIUK, D.L.; SILVA, M.V.; WARREN, V.A.; HOWARD, A.D.; VAN DER PLOEG, L.H.; HECK, J.V. Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43(23), p. 4370-76, 2000.

BERTOLAMI, M.C. A conexão entre as lipoproteínas e a aterosclerose. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.10, n.6, p. 694-9, 2000.

BOULTER, J.; HOLLMANN, M.; O'SHEA-GREENFIELD, A.; HARTLEY, M.; DENERIS, E.; MARON, C.; HEINEMANN, S. Molecular cloning and functional expression of glutamate receptor subunit genes. **Science**, v.249, n.4972, p.1033-7, 1990.

BRAY, G.A. Classification and evaluation of the obesities. **Medical Clinics of North America**, v. 73, p. 161-84, 1989.

BRESSAN RA; PILOWSKY LS. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n.3, p. 177-183, 2003.

BRIFFA, D., MEEHAN, T. Weight changes during clozapine treatment. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v.32, p.718-21, 1998.

CALLAGHAN, J.T., BERGSTROM, R.F., PTAK, L.R., BEASLEY, C.M. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. **Clinical Pharmacokinetics**, v.37, n.3, p.177-93, 1999.

CARL, G.F.; BORGAN, M.P.; YOUNG, BK. Is plasma serine a marker for psychosis? **Biological Psychiatry**, v.31, p.1130-35, 1992.

CASSONI, P.; PAPOTTI, M.; GHE, C.; CATAPANO, F.; SAPINO, A.; GRAZIANI, A.; DEGHENGHI, R.; REISSMANN, T.; GHIGO, E.; MUCCIOLI, G. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in humans breast carcinomas and cell lines. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.86, n.4, p. 1738-45, 2001.

CHAVES, C.; MARQUE, C.R.; TRZESNIAK, C.; MACHADO DE SOUZA, J.P.; ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.; DURSUN, S.M.; HALLAK, J.E. Glutamate-N-methyl-D-aspartate receptor modulation and minocycline for the treatment of patients with schizophrenia: an update. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.42, n.11, p.1002-1014, 2009.

COLLAZO-CLAVELL, M.L. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clinic Proceedings*, v.74, p.1255-59, 1999.

CONSIDINI, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T.W.; NYCE, M.R.; OHANNESIAN, J. P.; MARCO, C. C.; MCKEE, L. J.; BAUER, T. L.; CARO, J. F. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal- -weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v.334, n.5, p. 292-5, 1996.

COSTA, A.M.N. Bipolar disorder: burden of disease and related costs. **Revista de Pesquisa Clínica**, v.35, n.3, p.104-110, 2008.

CREESE, I.; BURT, D.R.; SNYDER, S. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. **Science**, v.192, p.481-483, 1976.

CUMMINGS D.E.; OVERDUIN J. Gastrointestinal regulation of food intake. **Journal of Clinical Investigation**, v.117, p.13–23, 2007.

DAGER, S.R.; FRIEDMAN, S.D.; PAROW, A.; DEMOPULOS, C.; STOLL, A.L.; LYOO, I.K.; DUNNER, D.J.; RENSHAW, P.F. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. **Archives of General Psychiatry**, v.61, n.5, p.450-8, 2004.

DANESH, J. ; WHINCUP, P. ; WALKER, M. ; LENNON, L. ; THOMSON, A. ; GALLIMORE, J.R. ; PEPYS, M.B. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *British Medical Journal*, v.321, p.199-204, 2000.

DATE, Y.; KOJIMA, M.; HOSODA, H.; SAWAGUCHI, A. ; MONDAL, M.S. ; SUGANUMA, T.; MATSUKURA, S.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rat and human. **Endocrinology**, v.141, n.11, p.4255-61, 2000.

DEAKIN, J.F.; SLATER, P.; SIMPSON, M.D.; GILCHRIST, A.C.; SKAN, W.J.; ROYSTON, M.C.; REYNOLDS, G.P.; CROSS, A.J. Frontal cortical and left temporal glutamatergic dysfunction in schizophrenia. **Journal of Neurochemistry**, v.52, n.6, p.1781-6, 1989.

DEAKIN, J.F.; SIMPSON, M.D. A two-process theory of schizophrenia: evidence from studies in post-mortem brain. **Journal of Psychiatric Research**, v.31, n.2, p.277-95, 1997.

DEL PORTO, J.A. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.21, supl.1, p.06-11, 1999.

DIEHL, A.K. Epidemiology and natural history of gallstone disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.20, p.1-19, 1991.

DINGLELINE, R.; BORGES, K.; BOWIE, D.; TRAYNELIS, S. The glutamate receptor ion channel. **Pharmacological Reviews**, v.51, p.6-71, 1999.

DURSUN, S.M.; DEAKIN, JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. **Journal of Psychopharmacology**, v.15, n.4, p.297-301, 2001.

EGGER, G. The case for using waist to hip ratio measurements in the routine medical checks. **Medical Journal of Australia**, v.156, p.280-5, 1995.

ELI LILLY AND COMPANY. **Zyprexa**. Disponível em: <<http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>> Acesso em: 20 jun. 2012.

ERDMANN, J.; TOPSCH, R.; LIPPL, F.; GUSSMANN, P.; SCHUSDZIARRA, V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.6, p.3048-54, 2004.

EY, H.; BERNARD, P.; BRISSET, C. **As psicoses esquizofrênicas**. Manual de psiquiatria. 5. ed. Rio de Janeiro: Masson, 1981.

FONTAINE, K.R. CHESKIN, L.J., BAROFSKY, I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. **Journal of Family Practice**, v.43, p.265-70, 1996.

FOROUHI, N. G.; SATTAR, N.; MCKEIGUEL, P. M. Relation of C-Reactive Protein to Body Composition Fat Distribution and Features of the Metabolic Syndrome in Europeans and South Asians. **International Journal of Obesity**, v.25, p.1327-1331, 2001.

FREITAS, C.; LUIS, H.; FERREIRA, L. **Vivências dos pais enquanto cuidadores de um filho com esquizofrenia**. Lisboa, Dissertação apresentada à Escola Superior de Enfermagem Maria Fernanda Resende no âmbito do 2º curso de estudos superiores Especializados em Enfermagem de Saúde Mental e Psiquiátrica, 2000.

FRIEDMANN, J.M.; HALAAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v.395, n.22, p.763-70, 1998.

FRITH, C.; JOHNSTON, E. **Schizophrenia: a very short introduction**. 3. ed. New York: Oxford University Press, 2003, 197 p.

GALLUCCI NETO, J.; MARCHETTI, R.L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, n.4, p. 323-328, 2005.

GARDNER, D.M., BALDESSARINI, R.J., WARAICH, P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. **Canadian Medical Association Journal**, v.172, n.13, p.1703-11, 2005.

GASTAL, F.L.; LEITE, S.S.O.; ANDREOLI, S.B.; GAMEIRO, M.A.; GASTAL, C.L.; GAZALLE, F.K.; CREMA, F.B. Tratamento etiológico em psiquiatria: o modelo da neurosífilis. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.21, n.1, p.29-35, 1999.

GATTAZ, W.F. Neuroquímica da esquizofrenia: papel dos fosfolípidos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.22, supl.1, p.5-8, 2000.

GOKCEL, A., GUMURDULU, Y., KARAKOSE, H., MELEK-ERTORER, E., TANACI, N., BASCILTUTUNCU, N., GUVENER, N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v.4, p.49-55, 2002.

GOTHELF, D.; FALK, B.; SINGER, P.; KAIRI, M.; PHILLIP, M.; ZIGEL, L.; PORAZ, I.; FRISHMAN, S.; CONSTANTINI, N.; ZALSMAN, G.; WEIZMAN, A.; APTER, A. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. **American Journal of Psychiatry**, v.159, p.1055-1057, 2002.

GREENWAY, F.L., SMITH, S.R. The future of obesity research. **Nutrition**, v.16, n.10, p.976-982, 2000.

GRUNDY, S.M.; BALADY, G.J.; CRIQUI, M.H.; FLETCHER, G.; GREENLAND, P.; HIRATZKA, L.F.; HOUSTON-MILLER, N.; KRIS-ETHERTON, P.; KRUMHOLZ, H.M.; LAROSA, J.; OCKENE, I.S.; PEARSON, T.A.; REED, J.; WASHINGTON, R.; SMITH, S.C.J. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. **Circulation**, v. 97, p. 1876-87, 1998.

GUARNIERI, R.; HALLAK, J.E.C.; WALZ, R.; VELASCO, T.R.; ALEXANDRE JÚNIOR, V.; TERRA-BUSTAMANTE, V.C.; WICHERT-ANA, L.; SAKAMOTO, A.C. Tratamento farmacológico das psicoses na epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.26, n.1, p.57-61, 2004.

GUILHOTO, Laura M. F. F. Revisão terminológica e conceitual para organização de crises e epilepsias: relato da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009. Novos Paradigmas? **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.17, n.3, p.100-105, 2011.

HASHIMOTO, K.; FUKUSHIMA, T.; SHIMIZU, E.; KOMATSU, N.; WATANABE, H.; SHINODA, N.; NAKAZATO, M.; KUMAKIRI, C.; OKADA, S.; HASEGAWA, H.; IMAI, K.; IYO, M. Decreased Serum Levels of D-Serine in Patients With Schizophrenia: Evidence in Support of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Hypofunction Hypothesis of Schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, v.60, n.6, p.572-576, 2003.

HENNEN, J.; PERLIS, R.H.; SACHS, G.; TOHEN, M.; BALDESSARINI, R.J. Weight gain during treatment of bipolar I patients with olanzapine. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.65, p.1679-87, 2004.

HILL, J.O.; BILLINGTON, C.J. It's time to start treating obesity. **American Journal of Cardiology**, v.89, p.969-70, 2002.

HIRSCH, J. Obesity. Some heat but not enough light. **Nature**, v.387, p.27-8, 1997.

HÖKFELT, T.; BROBERGER, C.; ZHANG, X.; DIEZ, M.; KOPP, J.; XU, Q.; LANDRY, M.; BAO, L.; SCHALLING, M.; KOISTIINAHONEN, J.; DEARMOND, S.J.; PRUSINER, S.; GONG, J. Neuropeptide Y: some viewpoints on a multifaceted peptide in the normal and diseased nervous system. **Brain Research Reviews**, v.26, p.154-166, 1998.

HOLLMANN, M.; HEINEMANN, S. Cloned glutamate receptors. **Annual Review of Neuroscience**, v.17, p.31-108, 1994.

HUMPHRIES, C.; MORTIMER, A.; HIRSCH, S.; DE BELLEROCHE, J. NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. **NeuroReport**, v.7, p.2051-2055, 1996.

INEU, M.L.; MANENTI, E.; COSTA, J.L.V.; MORIGUCHI, E. HDL management: recent advances and perspectives beyond LDL reduction. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.87, n.6, p. 788-794, 2006.

INUI, A. Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides – Mediation of the actions of leptin. **Trends in Neurosciences**, v.22, n.2, p.62-7, 1999.

ISHIMARU, M.; KIRIMAJI, A.; TORU, M. Increases in strychnine-insensitive glycine binding sites in cerebral cortex of chronic schizophrenics: evidence for the glutamate hypothesis. **Biological Psychiatry**, v.35, p.84-95, 1994.

JANSEN, I.; HEYMSFIELD, S.B.; ALLISON, D.B.; KOTLER, D.P.; ROSS, R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.75, p.683-8, 2002.

JASPERS, K. (1973). **Allgemeine Psychopathologie: ein Leitfaden für Studierende, Ärzte und Psychologen**. 9. ed. Gernan: Kessinger Publishing Company, 2010. 358p.

JENTSCH, J.D.; ROTH, R.H. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v.20, n.3, p.201-25, 1999.

KALIA, M. Neurobiological basis of depression: an update. **Metabolism**, v.54, suppl.1, p.24-27, 2005.

KALRA, S.P.; BAGNASCO, M.; OTUKONYONG, E.E.; DUBE, M.G.; KALRA, P.S. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. **Regulatory Peptides**, v.111, n.1-3, p.1-11, 2003.

KAMEGAI, J.; TAMURA, H.; SHIMIZU, T.; ISHII, S.; SUGIHARA, H.; WAKABAYASHI, I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. **Diabetes**, v.50, n.11, p.2438-43, 2001.

KANNEL, W.B. The Framingham Study: its 50 years legacy and future promise. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v.6, p.60-6, 2000.

KANTROWITZ, J.T.; MALHOTRA, A.K.; CORNBLATT, B.; SILIPO, G.; BALLA, A.; SUCKOW, R.F.; D'SOUZA, C.; SAKSA, J.; WOODS, S.W.; JAVITT, D.C. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v.121, p.125–130, 2010.

KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J.; GREBB, J. A. **Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 7ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Compêndio de Psiquiatria**. 9ª edição. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007.

KAPCZINSKI, F.; FREY, B.N.; ZANNATTO, V. Physiopathology of bipolar disorders: what have changed in the last 10 years? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.26, supl.3, p.17-21, 2004.

KIM, B.J.; CARLSON, O.D.; JANG, H.J.; ELAHI, D.; BERRY, C.; EGAN, J.M. Peptide YY Is Secreted after Oral Glucose Administration in a Gender- Specific Manner. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.90, p.6665–6671, 2005.

KING, P.J., WIDDOWSON, P.S., DOODS, H., WILLIAMS, G. Regulation of neuropeptide Y release from hypothalamic slices by melanocortin-4 agonists and leptin. **Peptides**, v.21, n.1, p.45-8, 2000.

KING, C.; LAKSHMI, N.P.; VORUGANTI, N.P. What is in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v.27, p.168-75, 2002.

KOJIMA, M., HOSODA, H., DATE, Y. Ghrelin is a growth-hormonereleasing acylated peptide from stomach. **Nature**, n.402, p.656-60, 1999.

KOJIMA, M.; HOSODA, H.; MATSUO, H.; KANGAWA, K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth-hormone secretagogue receptor. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v.12, n.3, p.118-22, 2001.

KONTUREK, P.C.; KONTUREK, J.W.; CZESNIKIEWICZ-GUZIC, M.; BRZOZOWSKI, T.; SITO, E.; KONTUREK, S.J. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v.56, n.6, p.5-25, 2005.

KRAUSS, R.M.; ECKEL, R.H.; HOWARD, B.; APPEL, L.J.; DANIELS, S.R.; DECKELBAUM, R.J.; ERDMAN, J.W.; KRIS-ETHERTON, P.; GOLDBERG, I.J.; KOTCHEN, T.A.; LICHTENSTEIN, A.H.; MITCH, W.E.; MULLIS, R.; ROBINSON, K.; WYLIE-ROSETT, J.; JEOR, S.S.T.; SUTTIE, J.; TRIBBLE, D.L.; BAZZARRE, T.L. AHA Dietary guidelines: Revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the. **Journal of the American Heart Association**, v.102, n.31, p.2284-99, 2000.

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H.P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.21, supl.1, p.12-17, 1999.

LARUELLE, M.; ABI-DARGHAM, A.; VAN DYCK, C.H.; GIL, R.; D'SOUZA, C.D.; ERDOS, J.; MCCANCE, E.; ROSENBLATT, W.; FINGADO, C.; ZOGHBI, S.S.; BALDWIN, R.M.; SEIBYL, J.P.; KRYSTAL, J.H.; CHARNEY, D.S.; INNIS, R.B. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.93, n.17, p.9235-40, 1996.

LEAN, M.E., HAN, T.S., MORRISON, C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **British Medical Journal**, v.311, p.158-161, 1995.

LEE, J.S.; AOKI, K.; KAWAKUBO, K.; GUNJI, A. A study on indices of body fat distribution for screening for obesity. **Sangyo Eiseigaku Zasshi**, v.37, p.9-18, 1995.

LEE, D.M.; LEINUNG, M.C.; ROZHAVSKAYA-ARENA, M.; GRASSO, P. Leptin and the treatment of obesity: its current status. **European Journal of Pharmacology**, v.440, p.129-39, 2002.

LEIDY, H.J.; GARDNER, J.K.; FRYE, B.R.; SNOOK, M.L.; SCHUCHERT, M.K.; RICHARD, E.L. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal weight young women. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.6, p.2659-64, 2004.

LENOX, R.H.; FRAZER, A. Chapter 79: Mechanism of Action of Antidepressants and Mood Stabilizers. In: DAVIS, K.L.; CHARNEY, D.; COYLE, J.T.; NEMEROFF, C. editors. **Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress**. Publisher: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p.1139-1163.

LEYVA, F.; GODSLAND, I.F.; GHATEI, M.; PROUDLER, A.J.; ALDIS, S.; WALTON, C.; BLOOM, S.; STEVENSON, J.C. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.18, n.6, p.928-33, 1998.

LIMA, A.F.B.S.; FLECK, M.P.A. Qualidade de vida e depressão: uma revisão da literatura. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v.31, n.3, 2009.

LIN, H.C.; TAYLOR, I.L. Release of peptide YY by fat in the proximal but not distal gut depends on an atropine-sensitive cholinergic pathway. **Regulatory Peptides**, v.117, p.73-76, 2004.

LOPES, A.L. **Efeitos da redução ponderal por meio de dietoterapia com ou sem exercício físico sobre os níveis de grelina acilada em indivíduos com obesidade grau 1**. Porto Alegre: UFRGS, 2010. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Movimento Humano) - Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ALAMO, C.; RUBIO, G.; CUENCA, E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of psychopharmacology. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.28, p.205-8, 2004.

LORDELO, R.A.; MANCINI, M.C.; CERCATO, C.; HALPERN, A. Eixos Hormonais na Obesidade: Causa ou Efeito? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.51, n.1, 2007.

LOSORDO, D.W.; KEARNEY, M.; KIM, E.A.; JEKANOWSKI, J.; ISNER, J.M. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic arteries of premenopausal women. **Circulation**, v.84, p.1501-10, 1994.

LUZ, P.L.; SOLIMENE, M.C. Peculiaridades da doença arterial coronária na mulher. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.45, n.1, p.45-54, 1999.

LYNCH, D.R.; GALLAGHER, M.J. Inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors by haloperidol: developmental and pharmacological characterization in native and recombinant receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.279, n.1, p.154-61, 1996.

MACDONALD, I.A. Obesity: are we any closer to identifying causes and effective treatments? **Trends in pharmacological science**, v.21, p.334-6, 2000.

MACCIARDI, F.; LUCCA, A.; CATALANO, M.; MARINO, C.; ZANARDI, R.; SMERALDI, E. Amino acid patterns in schizophrenia: some new findings. **Psychiatry Research**, v.32, n.1, p.63-70, 1990.

MAFFEI, M.J.; HAALAS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R.E.; LEE, G.H.; ZHANG, Y.; FEI, H.; KIM, S.; LALLONE, R.; RANGANATHAN, S.; KERN, P.A.; FRIEDMAN, J.M. Leptin levels in humans and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**, v.11(1), p.1155-61, 1995.

MACHADO, U.F.; SCHAAN, B.D.; SERAPHIM, P.M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.50, n.2, p.177-189, 2006.

MAFRA, F.; OLIVEIRA, H. Avaliação do risco cardiovascular – metodologias e suas aplicações na prática clínica. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v.24, p.391-400, 2008.

MANSUR, A.P.; LOPES, A.I.A.; FAVARATO, D.; AVAKIAN, S.D.; CÉSAR, L.A.M.; RAMIRES, J.A.F. Epidemiologic transition in mortality rate from circulatory diseases in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.93, n.5, p. 506-510, 2009.

MARCHESINI, G. ; MANINI, R. ; BIANCHINI, G. ; SASSI, S.; NATALE, S.; CHIERICI, S.; VISANI, F.; BARALDI, L.; FORLANI, G.; MELCHIONDA, N. Homocysteine and Psychological Traits: A Study in Obesety. **Nutrition**, v.18, p.403-407, 2002.

MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**,v.47, n.4, p.410-420, 2003.

MATSUI-SAKATA, A., OHTANI, H., SAWADA, Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of antipsychotics-induced extrapyramidal symptoms based on receptor occupancy theory incorporating endogenous dopamine release. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v.20, n.3, p.187-99, 2005.

MAURIGERI, D.; BONANNO, M.R.; SPECIALE, S.; SANTANGELO, A.; LENTINI, A.; RUSSO, M.S.; CALANNA, A.; MALAGUARNERA, M.; MOTTA, M.; TESTAI, M.; PANEBIANCO, P. The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v.34, n.1, p.47-54, 2002.

MCGUFFIN, P., OWEN, M.J., FARMER, A.E., Genetic basis of schizophrenia. **Lancet**, v.346, p.678-82, 1995.

KRAKOWSKI, M.; CZOBOR, P.; CITROME, L. Weight gain, metabolic parameters, and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapine, olanzapine or haloperidol. **Schizophrenia Research**, v.110, p.95-102, 2009.

KRYSTAL, J.H.; D'SOUZA, D.C.; KARPER, L.P.; BENNETT, A.; ABI-DARGHAM, A.; ABI-SAAB, D.; CASSELLO, K.; BOWERS, M.B.J.; VEGSO, S.; HENINGER, G.R.; CHARNEY, D.S. Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. **Psychopharmacology**, v.145, p.193-204, 1999.

MENDONÇA, G.A.S. Tendência de investigação epidemiológica em doenças crônicas. **Cadernos de Saúde Pública**, v.17, n.3, p.697-703, 2001.

MEYER, J., KORO, C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. **Schizophrenia Research**, v.70, p.1-17, 2004.

MICHAEL, N.; ERFURTH, A.; OHRMANN, P.; GOSSLING, M.; AROLT, V.; HEINDEL, W.; PFLEIDERER, B. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. **Psychopharmacology**, v.168, n.3, p.344-6, 2003.

MIYAMOTO, S.; LAMANTIA, A.S.; DUNCAN, G.E.; SULLIVAN, P.; GILMORE, J.H.; LIEBERMAN, J.A. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. **Molecular Interventions**, v.3, p.27-39, 2003.

MOTA, H.C.; ANTONIO, A.M.; LEITÃO, G.; PORTO, M. Efeitos tardios da má-nutrição precoce. **Journal of Pediatrics**, v.69, p.354-365, 1993.

MUCCIOLI, G.; BROGLIO, F.; VALETTO, M.R.; GHÉ, C.; CATAPANO, F.; GRAZIANI, A.; PAPOTTI, M.; BISI, G.; DEGHENGI, R.; GHIGO, E. Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system. **Annales d'Endocrinologie**, v.61, n.1, p.27-31, 2000.

MURASHITA, M.; KUSUMI, I.; INOUE, T.; TAKAHASHI, Y.; HOSODA, H.; KANGAWA, K.; KOYAMA, T. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. **Psychoneuroendocrinology**, v.30, p.106-110, 2005.

NAGAYA, N.; KOJIMA, M.; UEMATSU, M.; YAMAGISHI, M.; HOSODA, H.; OYA, H.; HAYASHI, Y.; KANGAWA, K. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. **American Journal of Physiology**, v.280, n.5, p.1483-7, 2001.

NAKANISHI, N.; AXEL, R.; SHNEIDER, N.A. Alternative splicing generates functionally distinct N-methyl-D-aspartate receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.89, n.18, p.8552-6, 1992.

NAKANISHI, S.; MASU, M. Molecular diversity and functions of glutamate receptors. **Annual Review of Biophysics Biomolecular Structure**, v.23, p.319-48, 1994.

NAKAZATO, M.; MURAKAMI, N.; DATE, Y.; KOJIMA, M.; MATSUO, H.; KANGAWA, K.; MATSUKURA, S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**, v.409, n.6817, p.194-8, 2001.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). **Journal of the American Medical Association**, v. 285, p. 2486-97, 2001.

NEEB, K. **Fundamentos de Enfermagem de Saúde Mental**. Loures: Lusociência, 1997. 432 p.

NETO, J.G.; MARCHETTI, R.L. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, n.4, p.323-8, 2005.

NEWCOMER, J.W. Metabolic risk during antipsychotic treatment. **Clinical Therapeutics**, v.26, n.12, p.1936-46, 2004.

NOBREGA, F.J. **Distúrbios da nutrição**. 1. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. 368 p.

NGUYEN, X. M. T.; LANE, J.; SMITH, B. R.; NGUYEN, N. T. Changes in Inflammatory Biomarkers Across Weight Classes in a Representative US Population: A Link Between Obesity and Inflammation. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 13, p. 1205–1212, 2009.

OLIVEIRA, C.L.; MELLO, M.T.; CINTRA, I.P.; FISBERG, M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de Nutrição**, v.17, n.2, p. 237-245, 2004.

ONIS, M.; MONTEIRO, C.; AKRÉ, J.; CLUGSTON, G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. Bull. **World Health Organization**, v.71, p.703-712, 1993.

PALIK, E.; BIRKÁS, K.D.; FALUDI, G.; KARÁDI, I.; CSEH, K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.68S1, p.S60-4, 2005.

PARSONS, B.; ALLISON, D.B.; LOEBEL, A.; WILLIAMS, K. et al. Weight effects associated with antipsychotics: A comprehensive database analysis. **Schizophrenia Research**, v.110, p.103–110, 2009.

PERREZ, M.; BAUMANN, U. **Lehrbuch klinische Psychologie - Psychotherapie**. 3. ed. Aufl. Bern: Huber, 2005.

PICON, P.X.; LEITÃO, C.B.; GERCHMAN, F.; AZEVEDO, M.J.; SILVEIRO, S.P.; GROSS, J.L.; CANANI, L.H. Medida da cintura e razão cintura/quadril e identificação de situações de risco cardiovascular: estudo multicêntrico em pacientes com diabetes melito tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.51, n.3, p. 443-449, 2007.

POMBO, M.; POMBO, C.M.; GARCIA, A.; CAMINOS, E.; GUALILLO, O.; ALVAREZ, C.V. Hormonal control of growth hormone secretion. **Hormone Research**, v.55, n.1, p.11s-6s, 2001.

PUCCINI, R.F.; GOIHMAN, S. Avaliação do programa de recuperação de desnutridos do município do Embu, na região metropolitana de São Paulo. **Journal of Pediatrics**, v.72, p.71-79, 1996.

QUEIROZ, J.C.F.; ALONSO-VALEL, M.I.C.; CURI, R.; LIMA, F.B. Control of adipogenesis by fatty acids. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v.53, n.5, p.582-594, 2009.

RATZONI, G.; GOTHELF, D.; BRAND-GOTHELF, A.; REIDMAN, J.; KIKINZON, L.; GAL, G.; PHILLIP, M.; APTER, A.; WEIZMAN, R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v.41, p.337-43, 2002.

RESELAND, J.E.; ANDERSSSEN, S.A.; SOLVOLL, K.; HJERMANN, I.; URDAL, P.; HOLME, I. et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.73, n.2, p.240-5, 2001.

RICHARDS, M.M.; ADAMS, T.D.; HUNT, S.C. Functional status and emotional well-being, dietary intake, and physical activity of severely obese subjects. **Journal of the American Dietetic Association**, v.100, p.67-75, 2000.

RIDKER, P.M. High-Sensitivity C-Reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. **Circulation**, v.103, p.1813-8, 2001.

RODRIGUES, A.S.; TRINDADE, E.B.S.M. Neuroendocrine endocrine mechanisms to development of metabolic syndrome. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.21, n.4, p.320-5, 2006.

ROMERO, C.E.M.; ZANESCO, A. The role of leptin and ghrelin on the genesis of obesity. **Revista de Nutrição**, v.19, n.1, p. 85-91, 2006.

ROSA NETO, N.S.; CARVALHO, J.F. The use of inflammatory laboratory tests in rheumatology. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.49, n.4, p. 413-430, 2009.

ROSICKA, M.; KRSEK, M.; MATOULEK, Z.; JARKOVSKA, Z.; MAREK, J.; JUSTOVA, V.; LACINOVÁ, Z. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. **Physiological Research**, v.52, n.1, p.61-6, 2003.

SABA, G.; DUMORTIER, G.; KALALOU, K.; BENADHIRA, R.; DEGRASSAT, K.; GLIKMAN, J.; JANUEL, D. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. **Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences**, v.14, n.1, p.86, 2002.

SACKLER, M.d.; SANDERS, R.H; SACKLER, A.M.; SACKLER, R.R. Plasma glutamic acid levels in health and disease. II. A report on hospitalized schizophrenics. **Journal of Clinical and Experimental Psychopathology**, v.15, n.1, p.26-31, 1954.

SALBE, A.D.; TSHOP, M.H.; DELPELPARIGI, A.; VENTI, C.; TATARANNI, P.A. Negative relationship between fasting plasma ghrelin concentrations and ad libitum food intake. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.6, p.2951-6, 2004.

SALEHI, M.; FERENCZI, A.; ZUMOFF, B. Obesity and cortisol status. **Hormone and Metabolic Research**, v.37, n.4, p.193-7, 2005.

SAMPAIO, L.R.; FIGUEIREDO, V.C. Correlação entre o índice de massa corporal e os indicadores antropométricos de distribuição de gordura corporal em adultos e idosos. **Revista de Nutrição**, v.18, n.1, p.53-61, 2005.

SANDOVAL, D.A.; DAVIS, S.N. Leptin: metabolic control and regulation. **Journal of Diabetes and its Complications**, v.17, n.2, p.108-13, 2003.

SCHAEFER, E.J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.75, n.2, p.191-212, 2002.

SCHOEPP, D.; BOCKAERT, J.; SLADECZEK, F. Pharmacological and functional characteristics of metabotropic excitatory amino acid receptors. **Trends Pharmacology Science**, v.11, p.508-14, 1990.

SCHULTE, H.; CULLEN, P.; ASSMANN, G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAN). **Atherosclerosis**, v.144, p.199-209, 1999.

SHERMAN, A.D.; HEGWOOD, T.S.; BARUAH, S.; WAZIRI, R. Deficient NMDA-mediated glutamate release from synaptosomes of schizophrenics. **Biological Psychiatry**, v.30, p.1191-8, 1991.

SHORVON, S.D. Classificação etiológica da epilepsia. **Epilepsia**, v.52, n.6, p.1052-1057, 2011.

SILVA, M.T.S.; COSTA, C.L.; MARTUCCI, R.B. Anthropometric Measures and C-reactive Protein as Indicators of Atherosclerotic Disease. **CERES: Nutrição e Saúde**, v.4, n.3, p.131-139, 2009.

SIMPSON, D. M.; OLNEY, R.; MCARTHUR, J. C.; KHAN, A.; GODBOLD, J.; EBEL-FROMMER, K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. **Neurology**, v.54, p.2115-2119, 2000.

SINHA, M.K.; OPENTANOVA, I.; OHANNESIAN, J.P.; KOLACZYNSKI, J.W.; HEIMAN, M.L.; HALE, J.; BECKER, G.W.; BOWSHER, R.R.; STEPHENS, T.W.; CARO, J.F. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. **Journal of Clinical Investigation**, v.98, p.1277-82, 1996.

SMITH, R.G.; VAN DER PLOEG, L.H.; HOWARD, A.D.; FEIGHNER, S.D.; CHENG, K.; HICKEY, G.J.; WYVRATT, M.J.J.; FISHER, M.H.; NARGUND, R.P.; PATCHETT, A.A. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. **Endocrine Reviews**, v.18, n.5, p.621-45, 1997.

SMITH, R.C.; LINDENMAYER, J.; BARK, N.; WARNER-COHEN, J.; VAIDHYANATHASWAMY, S.; KHANDAT, A. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.8, p.183-94, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção de aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.77, supl.3, p.S1-S48, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, supl. I, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso**. 2. ed. São Paulo: Minha Editora, 2010. 115 p.

SOLOMON, H.; SNYDER, M. D. Amphetamine Psychosis: A "Model" Schizophrenia Mediated by Catecholamines. **American Journal Psychiatry**, v.130, p.61-67, 1973.

STUNKARD, A.J., WADDEN, T.A. Psychological aspects of severe obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.55, p.524-32, 1992.

SUMIYOSHI, T.; ANIL, A.E.; JIN, D.; JAYTHILAKE, K.; LEE, M.; MELTZER, H.Y. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal control and major depression: relation to negative symptoms. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.7, n.1, p.1-8, 2004.

TAVARES, J.R. Homocisteína e coronariopatia. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.10, p.712-22, 2000.

TAMMINGA, C.A. Schizophrenia and glutamatergic transmission. **Critical Reviews in Neurobiology**, v.12, p.21-36, 1998.

TAMMINGA, C.A. Glutamatergic aspects of schizophrenia. **British Journal of Psychiatry**, v.174, p.12-5, 1999.

TANABE, Y.; MASU, M.; ISHII, T. A family of metabotropic glutamate receptors. **Neuron**, v.8, p.169-82, 1992.

TENG, C.T.; HUMES, E.C.; DEMETRIO, F.N. Depressão e comorbidades clínicas. **Revista de Pesquisa Clínica**, v.32, n.3, p.149-159, 2005.

THORNBERG, S.A.; SALKAD, S.R. A review of the NMDA receptors and phencyclidine model of schizophrenia. **Pharmacotherapy**, v.16, p.82-93, 1996.

TIIHONEN, J.; HALLIKAINEN, T.; RYYNANEN, O.; REPO-TIIHONEN, E.; KOTILAINEN, I.; ERONEN, M.; TOIVONEN, P.; WAHLBECK, K.; PUTKONEN, A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomised placebo-controlled cross-over trial. **Biological Psychiatry**, v.54, n.11, p.1241-8, 2003.

TOGO, T.; HASEGAWA, K.; MIURA, S.; HOSUJIMA, H.; KOJIMA, K.; SHOJI, M.; KASE, A.; UCHIKADO, H.; ISEKI, E.; KOSAKA, K. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. **Journal of Psychopharmacology**, v.172, p.230-32, 2003.

TORTORELLA, A.; MONTELEONE, P.; VIGGIANO, A.; DE LUCA, L.; MAJ, M. Plasma concentrations of amino acids in chronic schizophrenics treated with clozapine. **Biological Psychiatry**, v.44, p.167-71, 2001.

TRAYNELIS, S.F.; CULL-CANDY, S.G. Proton inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in cerebellar neurons. **Nature**, v.345, n.6273, p.347-50, 1990.

TSAI, G.; COYLE, J.T. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.42, p.165-79, 2002.

TSCHOP, M.; SMILEY, D.L.; HEIMAN, M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**, v.407, n.6806, p.908-13, 2000.

TUONO, V.L.; JORGE, M.H.P.M.; GOTLIEB, S.L.D.; LAURENTI, R. Transtornos mentais e comportamentais nas mortes de mulheres em idade fértil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.16, n.2, p.85-92, 2007.

UKKOLA, O.; POYKOO, S. Ghrelin, growth and obesity. **Annals of Medicine**, v.34, n.2, p.102-8, 2002.

VALENTE, K.D.R.; THOMÉ-SOUZA, S.; KUCZYNSKI, E. ; NEGRÃO, N. Depressão em crianças e adolescentes com epilepsia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.31, p.290-299, 2004.

VAN DER HEIJDEN, F.M.M.A.; TUINIER, S.; FEKKES, D.; SIJZEN, A.E.S.; KAHN, R.S.; VERTHOEVEN, W.M.A. Atypical antipsychotics and the relevance of glutamate and serotonin. **European Neuropsychopharmacology**, v.14, p.259-65, 2004.

VAN WINKEL, R.; MOONS, T.; PEERBOOMS, O.; RUTTEN, B.; PEUSKENS, J.; CLAES, S.; VAN OS, J.; DE HERT, M. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v.121, p.193-198, 2010.

VIERHAPPER, H.; HEINZE, G.; NOWOTNY, P.; BIEGLMAYER, C. Leptin and the control of obesity. **Metabolism**, v.52, n.3, p. 379-81, 2003.

VARELLA, P.P.V.; SANTIAGO, J.F.C.; CARRETE-JÚNIOR, H.; HIGA, E.M.S.; YACUBIAN, E.M.; CENTENO, R.S.; CABOCLO, L.O.; CASTRO NETO, E.F.; CANZIAN, M.; AMADO, D.; CAVALHEIRO, E.A.; NAFFAH-MAZZACORATTI, M.G. Relationship between fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) signal intensity and inflammatory mediator's levels in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.69, n.1, p.91-99, 2011.

WAJCHENBERG, B.L. Tecido adiposo como glândula endócrina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.44, n.1, p. 13-20, 2000.

WASTERLAIN, C. In **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects**. SIEGEL, G.; AGRANOFF, G.; ALBERTS, R. W.; MOLINOFF, P. 4. ed. Raven Press: New York, 1989.

WAZIRI, R.; MOTT, J.; WILCOX, J. Differentiation of psychotic from nonpsychotic depression by a biological marker. **Journal of Affective Disorders**, v.9, n.2, p.175-80, 1985.

WAZIRI, R.; BARUAH, S.; SHERMAN, A.D. Abnormal serine-glycine metabolism in the brains of schizophrenics. **Schizophrenia Research**, v.8, n.3, p.233-243, 1993.

WREN, A.M.; SEAL, L.J.; COHEN, M.A.; BRYNES, A.E.; FROST, G.S.; MURPHY, K.G.; DHILLO, W.S.; GHATEI, M.A.; BLOOM, S.R. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.86, p.5992-5995, 2001.

WILSON, P.W.; D'AGOSTINO, R.B.; LEVY, D.; BELANGER, A.M.; SILBERSHATZ, H.; KANNEL, W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v.97, n.18, p.1837-47, 1998.

WOODS, S.C.; SEELEY, R.J.; PORTE, J.R.; SCHWARTZ, M.W. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. **Science**, v.280, p.29, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert Committee: physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO, Report Series 854, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: WHO, Report of a WHO Consultation on Obesity, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health systems: improving performance**. Geneva: WHO, Bulletin of the World Health Organization, v.78, n.8, p.1064-1064, 2000.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; GUIMARÃES, F.S. et al. **Cannabis e Saúde Mental – Uma Revisão sobre a Droga de Abuso e o Medicamento**. Ribeirão Preto: FUNPEC-Editora; 2008, 283 p.

APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes esquizofrênicos ou responsáveis legais.

PESQUISA CIENTÍFICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título do projeto: Avaliação de dados antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos em pacientes esquizofrênicos na terapia com olanzapina.

Responsável Clínico : Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Orientadora : Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz

Pós-Graduando: Marina Salviato Balbão

DADOS DO PACIENTE:

Nome: _____ **Idade:** _____

Responsável legal, se for o caso: _____

Parentesco: _____

Registro e/ou documento de identificação: _____

CONSENTIMENTO INFORMADO

Este trabalho tem por finalidade investigar o ganho de peso na terapia em longo prazo com olanzapina. A olanzapina é um dos remédios antipsicóticos usados para tratamento de pessoas que tenham o seu diagnóstico. Sabidamente, essa medicação pode aumentar o peso em pessoas que a utilizam, mas que não necessariamente será seu caso. Para estudar isso, iremos analisar alguns parâmetros seus, como os **parâmetros metabólicos** (gordura no seu sangue – colesterol e triglicérides, açúcar – glicose, além de outras substâncias como hormônios), **antropométricos** (tamanho da sua barriga e do seu quadril – circunferência abdominal e do quadril, além das medidas da espessura da sua pele em algumas partes de seu corpo – pregas cutâneas, e a medição da quantidade de gordura no seu corpo – bioimpedância) e **hemodinâmicos** (substâncias no seu sangue que podem identificar problemas de circulação – Fator VII e homocisteína). Para isso será realizada uma coleta mensal de 30 mL de sangue em 3 ocasiões, para os exames que descrevemos acima, além de verificar a quantidade de olanzapina no seu sangue. Além do desconforto mínimo da punção na veia, o estudo não implica em nenhum outro desconforto ou risco, pois são todos procedimentos bem conhecidos e simples de serem realizados. O benefício esperado para você é o de poder acompanhar melhor seu tratamento, além de ser monitorado de perto pela equipe de saúde, que identificará precocemente se você está com aumento de algum desses fatores, que podem levar a situações de risco.

Declaro que em/...../..... concordei voluntariamente em participar, como paciente do projeto de pesquisa acima referido, e fui devidamente informado em detalhes pelo responsável do projeto.

Ribeirão Preto,.....de.....de 2006.

Assinatura do paciente ou de seu
responsável

Assinatura do médico que obteve o
consentimento
(carimbo ou nome legível com CRM)

Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pacientes com esquizofrenia, epilepsia, depressão, transtorno afetivo bipolar ou indivíduos pertencentes ao grupo controle.

PESQUISA CIENTÍFICA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título do projeto: Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da neurobiologia das doenças psiquiátricas.

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Idade: _____ **Data de nascimento:** ____ / ____ / ____

Registro e/ou documento de identificação: _____

Telefones: _____

CONSENTIMENTO INFORMADO

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de um estudo clínico conduzido pelas pesquisadoras Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca, Regina Helena Costa Queiroz e pelo doutor Jaime Eduardo Cecílio Hallak intitulado “**Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da neurobiologia das doenças psiquiátricas**”.

Antes de decidir se quer participar, é importante que o senhor(a) entenda a razão deste estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos.

Por favor, leia atentamente todas as informações deste folheto e faça perguntas ao médico Dr. Jaime ou à pesquisadora Marina, caso tiver alguma dúvida.

O(a) senhor(a) é portador(a) de esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, depressão, epilepsia ou faz parte do grupo controle deste estudo que visa investigar os níveis plasmáticos dos aminoácidos arginina, aspartato, glicina, glutamato, lisina e serina, a fim de descobrir a relação entre estas substâncias e os transtornos acima citados.

Será necessário, para tanto, coleta de sangue. O benefício do estudo é o de poder acompanhar melhor seu tratamento, além de ser monitorado de perto pela equipe de saúde.

O(A) senhor(a) será submetido(a) a uma única coleta de sangue por meio de sistema de agulha esterilizada com seringa que será inserida, por alguns instantes, em uma veia do braço.

Os riscos deste estudo estão relacionados apenas com o acesso venoso. Existe o risco de perder o acesso e ter que puncionar outra veia.

A sua participação no estudo é voluntária e a decisão de participar depende somente do(a) senhor(a). Caso decida participar o(a) senhor(a) deverá assinar este documento chamado “Consentimento Livre e Esclarecido”.

O senhor poderá desistir do estudo a qualquer momento e isso em nada afetará o seu atendimento neste hospital.

As informações sobre sua condição de saúde serão arquivadas, mas seu nome não será incluído. O(A) senhor(a) será identificado com um número e os dados serão relacionados a esse número. Somente seus médicos saberão que as informações são relativas ao senhor. Os resultados deste estudo serão publicados em revistas médicas nacionais e internacionais, mas sua identidade será preservada.

Se o senhor(a) tiver algum problema de saúde no período do estudo, ou sempre que tiver dúvida sobre o estudo, por favor entre em contato com a pesquisadora Marina Fonseca pelo telefone: (16)3602-4259 ou com o médico Dr. Jaime Hallak: (16)3602-2853.

Eu li e entendi toda a informação que me foi fornecida sobre minha participação no presente estudo e tive a oportunidade de discutir e tirar dúvidas. Todas as minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente e concordo voluntariamente em participar do presente estudo. Entendo que receberei uma cópia deste “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” assinado.

Autorizo a divulgação dos resultados dos meus exames em revistas médicas nacionais ou internacionais. **Entendi que todos os resultados serão analisados de maneira confidencial.**

Certificado de Consentimento

Eu, _____, portador do RG nº _____, declaro que, após convenientemente esclarecido(a) pela pesquisador(a) e ter compreendido o quê me foi explicado, concordo em participar da pesquisa, por livre e espontânea vontade.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de ____.

Pesquisador Responsável
(assinatura, nome e CPF)

Pesquisador Participante
(assinatura, nome e CPF)

Pesquisador Participante
(assinatura, nome e CPF)

Sujeito da Pesquisa ou Responsável

Para quaisquer outros esclarecimentos ou em caso de desistência, favor entrar em contato com:

→ Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca
→ Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz
→ Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Telefone: (16) 3236-0780
Telefone: (16) 3602-4259
Telefone: (16) 3602-2853

Apêndice C. Artigo submetido para Revista Brasileira de Psiquiatria.

Revista Brasileira de Psiquiatria

Olanzapine and metabolic syndrome: clinical impact of prognostic factors

Journal:	<i>Revista Brasileira de Psiquiatria</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Balbão, Marina; Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto Hallak, Jaime; Ribeirão Preto Medical School - University of São Paulo, ; Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Homem de Mello, Mauricio; Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto Triffoni-Melo, Andresa; Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Ferreira, Flavia; Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto Chaves, Cristiano; Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Durão, Ana Maria; Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Ramos, Adriana; Universidade de Ribeirão Preto, Departamento de Medicina Interna Crippa, José Alexandre; University of Sao Paulo, Queiroz, Regina; Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Keywords:	Schizophrenia, Antipsychotics, Toxicology, Biological Markers, Pain

SCHOLARONE™
Manuscripts

<http://mc.manuscriptcentral.com/rbp>

Olanzapine and metabolic syndrome: clinical impact of prognostic factors**Olanzapina e síndrome metabólica: um importante fator de prognóstico clínico**

Marina Salviato Balbão^{1*}, Jaime Eduardo Cecílio Hallak^{2,3}, Mauricio Homem de Mello¹, Andresa de Toledo Triffoni-Melo⁴, Flavia Isaura de Santi Ferreira¹, Cristiano Chaves³, Ana Maria Sertori Durão³, Adriana Pelegrino Pinho Ramos⁵, José Alexandre de Souza Crippa^{2,3}, Regina Helena Costa Queiroz¹

1 Department of Clinical, Toxicologic and Bromatologic Analyses, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

2 Department of Neuroscience and Behavioral Sciences, School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

3 National Science and Technology Institute for Translational Medicine (INCT-TM).

4 Department of Internal Medicine, School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.

5 Department of Pharmaceutical Sciences, University of Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brazil.

Address for correspondence: Regina Helena Costa Queiroz

Department of Clinical, Toxicological and Bromatological Analyses, Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Bandeirantes Avenue, 3900, 14040-901, Ribeirão Preto, SP, Brazil.

Fax: + 55 16 3602 4838

Tel: + 55 16 3602 4259

marinasb@fcrp.usp.br

Abstract

Olanzapine is an atypical antipsychotic drug used to treat schizophrenia. Some of the adverse effects related to its use are obesity, hyperlipidemia, diabetes mellitus type II and hypertension, which may result in development of metabolic syndrome. This study aimed to investigate a possible increase in some biochemical and anthropometric parameters in patients on therapy with olanzapine in order to establish a correlation between these parameters and the enhancement of development of metabolic syndrome and coronary heart disease risk in Brazilian patients with schizophrenia. Seventeen individuals with schizophrenia were evaluated, including 6 females and 11 males, aged between 18 and 47 years. All patients underwent blood collection and anthropometric measurements at four different times, thus each patient was his own control. Evaluation of some anthropometric measurements showed significant differences when comparing the mean values obtained in each of the different data collection times ($p < 0.05$). However, the biochemical parameters did not differ significantly in different phases of evaluation ($p > 0.05$). So, we can conclude that the evaluation of anthropometric and biochemical data is an important clinical support in prevention, treatment and diagnosis of metabolic syndrome in patients with schizophrenia on therapy with olanzapine.

Keywords: Schizophrenia, Olanzapine, Metabolic Syndrome, Patients.

Resumo

A olanzapina é um fármaco antipsicótico atípico utilizado no tratamento da esquizofrenia. Como efeitos adversos relacionados ao seu uso encontram-se obesidade, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo II e hipertensão, podendo acarretar no desenvolvimento de síndrome metabólica. O presente trabalho tem por objetivo investigar um possível aumento dos níveis de colesterol, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicose, insulina e cortisol, além da análise dos parâmetros antropométricos peso, índice de massa corpóreo, circunferências do braço, abdome e quadril, relação cintura / quadril, pregas cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca, resistência, porcentagem de massa gorda e taxa metabólica basal em pacientes na terapia com olanzapina, a fim de estabelecer uma correlação entre estes parâmetros e a potenciação do risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e coronariopatias em pacientes brasileiros com diagnóstico de esquizofrenia em tratamento com a olanzapina. Foram avaliados dezessete indivíduos esquizofrênicos, sendo 6 do sexo feminino e 11 do sexo masculino, com idades entre 18 e 47 anos durante 12 meses. Todos os pacientes foram submetidos a coletas de sangue e avaliações antropométricas em quatro diferentes tempos, dessa forma, cada paciente foi seu próprio controle. A avaliação de algumas medidas antropométricas revelou diferenças significativas na comparação entre as médias dos valores obtidos em cada um dos diferentes tempos de coleta de dados ($p < 0,05$). Entretanto, os parâmetros bioquímicos não diferiram significativamente nos diferentes tempos de avaliação ($p > 0,05$). Assim, pode-se concluir que a avaliação dos dados antropométricos e bioquímicos constitui importante suporte clínico na prevenção, tratamento e diagnóstico da síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos em tratamento com olanzapina.

Palavras – chave: Esquizofrenia, Olanzapina, Síndrome metabólica, Pacientes.

Introduction

Olanzapine is a drug from the class of atypical antipsychotics used in short-term treatment of acute psychosis, psychotic and manic-depressive disorders, agitated states in delirium and dementia, as well as in long-term treatment in chronic psychotic disorders like schizophrenia.¹

When compared with conventional antipsychotics, the atypical medication has lower incidence of extra pyramidal side effects such as tremors, dystonia, hypokinesia, akathisia and extrapyramidal syndrome, most of them caused by the blockade of dopamine D₂ receptors in nigrostriatal dopaminergic neurons.² However, there are some adverse effects associated with the use of olanzapine that deserve to be mentioned: weight gain, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and diabetes mellitus type II. Among these effects, weight gain is of great significance because it is associated with obesity.³ A common and well known consequence of obesity is the increased risk of developing metabolic syndrome, a complex disorder that combines various cardiovascular risk factors, particularly disorders of insulin and visceral fat deposition.⁴ This relationship also occurs in patients with psychiatric disorder, and this may be due to multiple factors, including the induction or exacerbation of effects related to antipsychotic treatment.⁵ It is suggested that a significant number of cases of diabetes occurring after initiation of antipsychotic is due to factors independent of weight gain.⁶ Newcomer et al. (2002)⁷ conducted a review of blood glucose levels using the glucose tolerance test in 79 patients, being 48 with schizophrenia and 31 healthy subjects without treatment (matched for BMI, fat mass and age). This study showed a significant increase of glucose levels in patients receiving atypical antipsychotics, particularly olanzapine and clozapine. However, there is still a lack of well controlled studies to assess the direct effects of olanzapine and clozapine on glucose metabolism.

Besides the importance of weight gain and diabetes associated with use of antipsychotics, it is also important to diagnose and treat dyslipidemia in patients using this class of drugs, since the long-term impact of dyslipidemia on the risk of cardiovascular death. The possible direct effect of antipsychotics on lipid profile may partly be a reflection of insulin resistance, which leads to increased lipolysis. This direct effect of insulin resistance causes an increase in free fatty acids that are sequentially processed by the liver into triglycerides.⁸ However many patients develop dyslipidemia without producing glucose intolerance. It also questions whether antipsychotics can interfere with leptin levels, but there is no evidence that the changes in plasma levels of leptin are a cause or consequence of weight gain and hyperlipidemia associated with use of antipsychotics.⁹ Finally, there is a need for more controlled studies to assess the effects of antipsychotics on lipid metabolism.

Some anthropometric parameters, such as body mass index (BMI), waist and hip circumferences (WC and HC, respectively) and waist / hip ratio (WHR), may also help evaluating the development of metabolic syndrome, because they serve as markers of risk for metabolic abnormalities.^{10,11,12}

Thus, the objective of this study was to assess the risk of developing metabolic syndrome in Brazilian patients with schizophrenia treated with olanzapine through the evaluation of some anthropometric parameters and specific biochemical indicators.

Casuistic and Methods

1. Subjects

The longitudinal study was conducted in 17 Brazilian schizophrenic patients, 6 females and 11 males aged between 18 and 47 years. The subjects were selected among hospitalized patients in the Psychiatric Ward of the Clinical Hospital of Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo (EPQU-HCFMRP). The diagnosis of schizophrenia was performed by the EPQU-HCRP medical team following the criteria of the Diagnostic and Statistic Manual of the American Psychiatric Association, fourth edition (DSM-IV). Exclusion criteria were: use alcohol and drugs, pregnant women, nursing mothers, diabetics, patients with acquired immunodeficiency and patients with hepatotropic viral infections. All patients and family members signed a term of informed consent to take part in this study, which was approved by the Ethics Research Committee of Clinical Hospital, School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (HCFMRP-USP), Brazil.

2. Study design

This was a prospective experimental study carried out at HCFMRP-USP for two years (March 2007 and March 2009). The 17 patients underwent blood collection and anthropometric measurements at four different times. Time zero (or T0) refers to the measurements before the treatment with olanzapine. After that, all the measurements were performed 1 month (time one or T1), 2 (time two or T2), 9 (time three or T3) and 12 months (time four or T4) after time zero, respectively. Thus, each patient was his own control. All

collections and assessments occurred during the hospitalization period and follow-up post-discharge routine of these patients.

3. Anthropometric assessment

Anthropometric evaluation consisted of determining the parameters height, weight, BMI, arm circumference (AC), waist circumference (WC) and hip circumference (HC), determination of waist / hip ratio (WHR), biceps (BS), triceps (TS), subscapular (SS) and suprailiac skinfold (SI), resistance, body fat percentage and basal metabolic rate (BMR).

The patients were weighed in the morning after fasting for 12 hours. We used an electronic scale Filizola® with a capacity of 150 Kg and an accuracy of 0.1 Kg. The BMI was calculated by dividing the body weight (kilogram) by the square of the height (meter square). To measure circumferences, a non-extensible 2 meter metallic tape measure, with a 0.1 cm precision was used. WC was measured at the umbilicus with the tape measure placed horizontally. HC was obtained in the horizontal plan, around the largest circumference observed at the buttock. The WHR was calculated by dividing the value of waist circumference by hip circumference.

4. Biochemical Indicators and Assay Methods

Blood samples were collected after twelve hours of fasting for analysis of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein (LDL), triglycerides, glucose, insulin and cortisol.

Concentrations of total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and glucose were determined by a colorimetric and enzymatic method, and low-density lipoprotein (LDL)

cholesterol was calculated by the Friedewald's formula.¹³ Insulin was measured by chemiluminescence, and automation equipment for the Immulite (DPC, Medlab).

6. Statistical Analysis

The quantitative and qualitative variables were respectively described as means difference, 95% confidence interval (CI) and p valor. Anthropometric and biochemical data were statistically analysis of Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 16.0. The different parameters were tested individually to analysis of variance for repeated measures unifactorial (RANOVA), analyzing the factor time and the simple contrast of the initial measure with each of the subsequent analyses. Where the conditions of sphericity were not achieved, degrees of freedom were corrected by epsilon of Huynh-Feldt. The significance level was 5% ($p < 0.05$) for all analysis.

Results and Discussion

The results of this first study in Brazilian patients are consistent with other international studies that have demonstrated that the association between severe mental illnesses, including schizophrenia, and severe metabolic changes emerges as an important public health problem which involves mental health experts besides others healthcare professionals.¹⁴ Clinical and demographic data showed no differences among the subjects (Table 1), which suggests that they were homogeneous. Anthropometric measurements showed significant differences when comparing the mean values obtained in each of the different periods of data collection (Table 2).

Studies of many countries have shown that schizophrenic patients have a mortality rate two times higher than the general population due to the severity of their clinical conditions. Consequently, the life expectancy of this group is 20% lower when compared to people without the disease.¹⁴

Antipsychotics represent an important component in clinical management of many psychotic conditions like schizophrenia. However, most antipsychotics present weight gain as one of the adverse effects. While conventional antipsychotics produce a modest increase in weight, atypical antipsychotics, such as olanzapine, clozapine, risperidone and quetiapine are associated with more marked weight gain.¹⁵

The difference between the mean weight values of BMI, AC, body fat % and BMR of the studied subjects showed accentuated increase with significant statistics differences (T1 – T0, T2 – T0, T3 – T0 and T4 – T0, $p < 0.001$).

There was a significant difference between the mean values obtained at different times (T1 – T0, T2 – T0, T3 – T0 and T4 – T0, $p < 0.05$) to the parameters WC, HC, BS, TS, SS and SI.

For the parameter waist-hip ratio (WHR), there was an increase in the difference of means, showing that, some times, those results were relevant to the clinical, although not statistically significant (WHR $p > 0.05$).

According to the mental health supplement of the National Health Interview Survey¹⁶, BMI distribution of schizophrenic individuals is generally similar or higher than that of the general population. The reported prevalence of overweight and obesity in patients with schizophrenia has been found to range from 40% to 62% and obesity is a complicating factor in many medical illnesses commonly seen in patients with schizophrenia.¹⁷

A meta-analysis of over 80 studies on weight change during antipsychotic treatment showed a mean weight gain after 10 weeks of treatment of 4.15 kg with olanzapine, 4.45 kg with clozapine and 2.10 kg with risperidone, compared to 1.08 kg with the typical antipsychotic haloperidol.¹⁸

The multicenter clinical study entitled CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of The Intervention Effectiveness), sponsored by the National Institute of Mental Health USA (NIMH), followed 1460 patients diagnosed with chronic schizophrenia in order to evaluate the effectiveness and tolerability of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone, compared with the typical antipsychotic perphenazine.¹⁹ In this study, olanzapine showed a great tendency for weight gain and worsening of lipid profiles and blood glucose, while patients on ziprasidone had no weight gain. The results related to weight gain obtained in this study were highly statistically significant and consistent with studies quoted previously, since the mean weight gain of the seventeen patients was approximately 4.3, 7.9, 10 and 11 kg, after 1, 2, 9 and 12 months of treatment with olanzapine, respectively.

In our study, the variation of the mean measures of the anthropometric parameters BMI, AC, WC, HC, BS, TS, SS, SI, body fat % and BMR were also statistically significant in

the periodic evaluation of patients ($p < 0.05$). The parameter WHR presented an augmentation in the difference of the means; however it was not statistically significant ($p > 0.05$).

Although the anthropometric parameter resistance, which evaluates the percentage of water existent in the body, had its means decreased along the study, such decrease was statistically significant only during the first month of treatment with olanzapine. Nevertheless, it is important to highlight that there was a significant increase in the mean measure of the parameters during the twelve month monitoring of individuals indicating rising in body fat and, consequently, increase of cardiac risk.

Another important result was the increase in the average waist circumference ($T1 - T0 = 3.388$, $T2 - T0 = 6.571$, $T3 - T0 = 7.859$ and $T4 - T0 = 8.188$ cm), indicating clearly increase visceral fat (abdominal), which is related to a high risk of morbidity and mortality mainly cardiovascular.²⁰

Several studies have identified high prevalence of dyslipidemia in patients treated with olanzapine and clozapine. Leitão-Azevedo et al (2006)²¹ showed a significant decrease in cholesterol-HDL levels in patients treated with clozapine compared to those treated with first generation antipsychotics, which was not found in Mackin's study (2005)²², because patients under clozapine had lower cholesterol-HDL levels when compared to first generation users. Likewise, for the other blood levels (cholesterol-LDL and triglycerides), the study failed to show significant difference between the treatments. Likewise, for the other blood levels (cholesterol-LDL and triglycerides), both studies failed to show significant difference between the treatments.²² In another cross-sectional study with 62 schizophrenic patients were found similar results, in which increased BMI was associated with dyslipidemia.²³

Other clinical studies showed that the experimental olanzapine has significant adverse effect on the profile lipid, especially in triglyceride levels, which increased by about 38%, with minimal changes levels of total cholesterol (6%).²⁴

Equally, we could observe a great difference, with statistical significance, in triglycerides levels along the study (Table 3). During the first two months of treatment its levels showed a tendency to decrease followed by an augmentation that occurred between the third and the ninth month of the study (between T2 and T3). Regarding the biochemical parameters total cholesterol and LDL cholesterol, it was possible to notice a significant clinical augmentation; while HDL cholesterol decreased.

Blood glucose levels showed marked augmentation in the first two months (T1 and T2), as well as in the latest months of olanzapine use (T4). Despite not showing statistical significance, insulin levels decreased along the whole evaluation period, as we could observe by the negative difference of means (Table 3). Cortisol, the hormone used to evaluate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in cases of cognitive function impairment under stressful situations, anxiety, depression and panic disorder,²⁵ had its levels increased with statistical significance from the second month of olanzapine therapy, confirming its relationship with the prognostic of metabolic syndrome.

Studies performed in United States, Finland, Canada, Belgium and Spain suggest that schizophrenic patients present high prevalence of the components of metabolic syndrome, in much higher levels than the general population, considering that such prevalence varies, approximately, between 19% and 63%.¹⁴

Finally, as well as the anthropometric measurements, the biochemical indicators of development of metabolic syndrome measured in our Brazilian study – cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, glucose and insulin – showed no statistically significant variations when compared to the average of the months studied. Nevertheless, average levels of cholesterol ($T1 - T0 = 13.24$, $T2 - T0 = 31.76$, $T3 - T0 = 35.37$ and $T4 - T0 = 37.62$ mg/dL) and LDL-cholesterol ($T1 - T0 = 4.176$, $T2 - T0 = 6.000$, $T3 - T0 = 8.588$

and $T4 - T0 = 10.41$ mg/dL) varied considerably, while other parameters remained relatively constant.

For Peer Review

Conclusions

Our results showed that mid-term treatment with olanzapine promoted firstly substantial weight gain and increased visceral fat. Secondly, the lipid profile showed clinical alterations, with elevation in total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol and blood glucose levels. These data confirm and strengthen the data obtained in the international literature, because it is the first mid-term study to evaluate weight gain and the risks of obesity in Brazilian schizophrenic patients.

Thus, the introduction of regular clinical monitoring, with evaluations of weight and lipid levels in patients with schizophrenia treated with olanzapine and other antipsychotics, is essential to improve the quality of life these patients and to decrease morbidity and mortality due to weight-related disorders.

Acknowledgements

The study was supported in part by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Conflict of interest statement: There are no conflicts of interest.

References

1. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172(13):1703-11.
2. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of antipsychotics-induced extrapyramidal symptoms based on receptor occupancy theory incorporating endogenous dopamine release. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2005; 20(3):187-99.
3. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics* 2004;26(12):1936-46.
4. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). SBH, 2005.
5. Smith RC, Lindenmayer JP, Hu Q, Kelly E, Viviano TF, Cornwell J, Vaidyanathaswamy S, Marcovina S, Davis JM. Effects of olanzapine and risperidone on lipid metabolism in chronic schizophrenic patients with long-term antipsychotic treatment: A randomized five month study. *Schizophrenia Research*. 2010;120(1-3):204-9.
6. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab*. 2007; 33(3): 169-175.
7. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP *et al*. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(4): 337-345.
8. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119(1): 4-14.
9. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res* 2004; 70(1): 1-17.

10. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO. 1998.
11. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous and visceral fat. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 75:683–8.
12. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Medical Clinics of North America* 1989; 73:161-84.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18:499-502.
14. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobato MI, Belmonte-de-abreu P. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2007; 34,(2):184-188.
15. Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RCJ, Lieberman JA, Harp JB. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. *American Journal Psychiatry*. 2005; 162:118–123.
16. Center for Diseases Control (CDC). National Health Interview Surveys (NHIS). U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS): [cited 20 Jul 2010] 1989. Series 1993;10(3). Available at: http://cdc.gov/nchs/about/major/nhisquest_data_related_1969_1996.htm.
17. Assunção SS, Ruschel SI, Rosa LC, Campos JA, Alves MJ, Bracco OL, Lima MS. Weight gain management in patients with schizophrenia during treatment with olanzapine in association with nizatidine. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006;28(4):270-6.
18. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60(6):553-64.

19. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12): 1209-1223.
20. Egger G. The case for using waist to hip ratio measurements in the routine medical checks. *The Medical Journal of Australia*. 1995; 156, 280-5.
21. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Abreu MGB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006; 28(4):301-304, 2006.
22. Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a crosssectional study. *Diabetologia*. 2005;48(2):215-21.
23. Kato MM, Currier MB, Villaverde O, Gonzalez-Blanco M. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional pilot study. *The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2005;7(3):115-8.
24. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63:856-65.
25. Sugawara EK, Ribeiro Neto LM, Oliveira KC, Verreschi ITN. Emprego da cromatografia líquida de alta eficiência na determinação de cortisol sérico em substituição a técnica de radioimunoensaio. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2008; 44, (5):337-342.

Figures

For Peer Review

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the subjects evaluated.

Subject	Gender (M or F)	Age (years)	Medication T0	Medication T1	Medication T2	Medication T3	Medication T4
1	M	18	Citalopram (20mg/day) HCTZ (150mg/day)	Olanzapine (20mg/ day) Citalopram (20mg/ day) HCTZ (150mg/ day)	Olanzapine (20mg/day) Citalopram (20mg/day) HCTZ (150mg/day)	Olanzapine (20mg/day) Citalopram (20mg/day) HCTZ (150mg/day)	Olanzapine (20mg/day) Citalopram (20mg/day) HCTZ (150mg/day)
2	M	24	Chlorpromazine (100mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/ day)
3	F	47	Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20 mg/day) Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20 mg/day) Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20 mg/day) Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20 mg/day) Diazepam (10mg/day)
4	M	28	Risperidone (2mg/day) Lorazepam (2mg/day) Biperideno Retard (4mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)
5	M	22	Chlorpromazine (100mg/day) Haloperidol (10mg/ day)	Olanzapine (20mg/ day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)
6	F	45	Carbamazepine (900mg/day) Clobazam (40mg/day)	Olanzapine (25mg/day)	Olanzapine (25mg/day)	Olanzapine (25mg/day)	Olanzapine (25mg/day)
7	M	25	Chlorpromazine (100mg/day) Lorazepam (2mg/day)	Olanzapine (30mg/day) Chlorpromazine (300mg/day) Lorazepam (2mg/day) Lamotrigine (100mg/day)	Olanzapine (30mg/day) Chlorpromazine (300mg/day) Lorazepam (2mg/day) Lamotrigine (100mg/day)	Olanzapine (30mg/day) Chlorpromazine (300mg/day) Lorazepam (2mg/ day) Lamotrigine (100mg/day)	Olanzapine (30mg/day) Chlorpromazine (300mg/day) Lorazepam (2mg/day) Lamotrigine (100mg/day)
8	F	21	Haloperidol (25mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (35mg/day)	Olanzapine (35mg/day)	Olanzapine (35mg/day)
9	F	20	Chlorpromazine (100mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (30mg/day)
10	F	18	Haloperidol (25mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day) Minocycline (100mg/day)	Olanzapine (20mg/day)
11	M	22	Risperidone (2mg/day) Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20mg/day) Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20mg/day) Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20mg/day) Diazepam (10mg/day)	Olanzapine (20mg/day) Diazepam (10mg/day)
12	M	22	Haloperidol (5mg/day) Biperideno Retard (4mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)
13	M	20	Diazepam (10mg/day) Ziprazidone (160mg/day)	Olanzapine (10mg/day) Diazepam (10mg/day) Ac. Valproic (250mg/day)	Olanzapine (10mg/day) Diazepam (10mg/day) Ac. Valproic (250mg/day)	Olanzapine (10mg/day) Diazepam (10mg/day) Ac. Valproic (250mg/day)	Olanzapine (10mg/day) Diazepam (10mg/day) Ac. Valproic (250mg/day)
14	F	21	Ziprazidone (40mg/day)	Olanzapine (30mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)	Olanzapine (20mg/day)
15	M	25	Ziprazidone (160mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)
16	M	34	Risperidone (4mg/day) Biperideno (2mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)
17	M	21	Prometazine (25mg/day) Haloperidol (5mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)	Olanzapine (10mg/day)

HCTZ: Hidroclorotiazide

For Peer Review

<http://mc.manuscriptcentral.com/rbp>

Table 2. Statistic analysis of anthropometric parameters at different times of data collection (n=17).

Variable	T1 – T0		T2 – T0		T3 – T0		T4 – T0	
	Mean Square	P	Mean Square	P	Mean Square	P	Mean Square	P
Weight (kg)	315.20	0.0001	1049.9	0.0001	1742.3	0.0001	2081.3	0.0001
BMI (kg/m ²)	37.400	0.0001	128.30	0.0001	241.20	0.0001	271.80	0.0001
AC (cm)	22.368	0.0001	117.01	0.0001	204.77	0.0001	260.92	0.0001
WC (cm)	195.16	0.0020	733.94	0.0001	1049.9	0.0001	1139.8	0.0001
HC (cm)	191.79	0.0050	571.88	0.0010	989.54	0.0001	959.25	0.0030
WHR	0.0010	0.5360	0.0170	0.1060	0.0050	0.2240	0.0090	0.1650
BS (mm)	13.235	0.2070	126.65	0.0020	240.94	0.0010	280.06	0.0020
TS (mm)	93.648	0.0110	231.25	0.0020	436.07	0.0010	468.04	0.0010
SS (mm)	86.288	0.0001	187.78	0.0010	310.89	0.0010	359.72	0.0020
SI (mm)	88.099	0.0060	177.94	0.0030	364.34	0.0090	414.07	0.0090
Resistance	10725	0.0160	15662	0.1220	30072	0.0540	32037	0.0530
Body Fat %	113.37	0.0001	505.49	0.0001	756.45	0.0001	951.76	0.0010
BMR	65596	0.0001	174428	0.0001	217525	0.0001	222530	0.0001

Table 3. Statistic analysis of biochemical indicators in different times of sample collection (n=17).

Variable	T1 – T0		T2 – T0		T3 – T0		T4 – T0	
	Mean Square	P	Mean Square	P	Mean Square	P	Mean Square	P
Total cholesterol (mg/dL)	2977.9	0.1570	17152	0.1740	21268	0.1190	24064	0.1040
Triglycerides (mg/dL)	39072	0.0220	24244	0.0540	28905	0.0330	33309	0.0220
HDL cholesterol (mg/dL)	129.94	0.1250	272.00	0.0580	218.88	0.1110	113.88	0.2460
LDL cholesterol (mg/dL)	296.53	0.6640	612.00	0.5630	1253.9	0.4180	1842.9	0.3460
Glucose (mg/dL)	13.235	0.7270	213.18	0.1180	64.838	0.2710	284.13	0.0830
Insulin (μU/mL)	3.4880	0.7550	13.591	0.5670	7.9150	0.6600	14.060	0.5660
Cortisol (μg/dL)	1.9790	0.3600	22.139	0.0230	58.739	0.0030	98.882	0.0020

Disclosures

Writing group member	Employment	Research grant ¹	Other research grant or medical continues education ²	Speaker's honoraria	Ownership interest	Consultant / Advisory board	Other ³
Marina Salviato Balbão	FCFRP / USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	-
Jaime Eduardo Cecílio Hallak	FMRP / USP	CNPq FAPESP FAEPA	-	-	-	-	-
Mauricio Homem de Mello	FCFRP / USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	-
Andresa de Toledo Triffoni-Melo	FMRP / USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	-
Flavia Isaura de Santi Ferreira	FCFRP / USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	-
Cristiano Chaves	FMRP / USP	CNPq FAPESP FAEPA	-	-	-	-	-
Ana Maria Sertori Durão	FMRP / USP	CNPq FAPESP FAEPA	-	-	-	-	-
Adriana Pelegrino Pinho Ramos	UNAERP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	-
José Alexandre de Souza Crippa	FMRP / USP	CNPq FAPESP FAEPA	-	-	-	-	-
Regina Helena Costa Queiroz	FCFRP / USP	CNPq FAPESP	-	-	-	-	-

* Modest
 ** Significant
 *** Significant. Amounts given to the author's institution or to a colleague for research in with the author has participation, not directly to the author.

Note: FCFRP / USP = Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; FMRP / USP = Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; UNAERP = Universidade de Ribeirão Preto; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; FAEPA = Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

For more information, see instructions for authors.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo A. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Of. CEP/FCFRP nº. 106/2011
kms

Ribeirão Preto, 21 de novembro de 2011.

À
PROFª. DRª. REGINA HELENA COSTA QUEIROZ
Pós-graduanda: Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca
DACTB / FCFRP / USP

Prezada Professora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCFRP/USP **aprovou**, em sua 97ª Sessão Ordinária, realizada em 16/11/2011, o projeto de pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DE NEUROPEPTÍDEOS E AMINOÁCIDOS PARA ELUCIDAÇÃO DA NEUROBIOLOGIA DAS DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS", apresentado por Vossa Senhoria a este Comitê, Protocolo **CEP/FCFRP nº. 227**.

Informamos que conforme Carta Circular 003/2011 da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso e também o pesquisador responsável deverão rubricar todas as páginas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, apondo sua assinatura na última página do referido Termo. Ainda, de acordo com a Resolução 196/96, item IV.2, letra d, "o TCLE deverá ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador".

Em atendimento à Resolução 196/96, lembramos que deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seu resultado, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção do mesmo, tais como eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Atenciosamente,

PROFª. DRª. MARIA REGINA TORQUETI
Coordenadora do CEP/FCFRP

Anexo B. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Ribeirão Preto, 05 de dezembro de 2011

Projeto de pesquisa: “Avaliação de neuropeptídeos e aminoácidos para elucidação da neurobiologia das doenças psiquiátricas”

Pesquisadoras responsáveis: Prof^ª Dr^ª Regina Helena Costa Queiroz e Marina Salvato Balbão S. Fonseca

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

“O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar”.

Ciente e de acordo:

Dr^ª Marcia Guimarães Villanova
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho
Coordenador da Unidade de Pesquisa
Clínica – UPC - HCFMRP-USP

1/1

Anexo C. Escala de Risco de Framingham (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Escore de risco de Framingham (ERF) para cálculo de risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para homens e mulheres

Homens					Mulheres				
Idade	Pontos	Idade	Pontos	Idade	Idade	Pontos	Idade	Pontos	Idade
20-34	-9	20-34	-7	20-34	20-34	-7	20-34	-7	20-34
35-39	-4	35-39	-3	35-39	35-39	-3	35-39	-3	35-39
40-44	0	40-44	0	40-44	40-44	0	40-44	0	40-44
45-49	3	45-49	3	45-49	45-49	3	45-49	3	45-49
50-54	6	50-54	6	50-54	50-54	6	50-54	6	50-54
55-59	8	55-59	8	55-59	55-59	8	55-59	8	55-59
60-64	10	60-64	10	60-64	60-64	10	60-64	10	60-64
65-69	11	65-69	11	65-69	65-69	11	65-69	11	65-69
70-74	12	70-74	12	70-74	70-74	12	70-74	12	70-74
75-79	13	75-79	13	75-79	75-79	13	75-79	13	75-79
Colesterol					Colesterol				
Total mg/dL	Idade	Idade	Idade	Idade	Total mg/dL	Idade	Idade	Idade	Idade
<160	0	0	0	0	<160	0	0	0	0
160-199	4	3	1	0	160-199	4	3	2	1
200-239	7	5	3	0	200-239	8	6	4	2
240-279	9	6	4	1	240-279	11	8	5	3
≥ 280	11	8	5	3	≥ 280	13	10	7	4
Fumo					Fumo				
Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade	Idade
20-39	0	0	0	0	20-39	0	0	0	0
Não	0	0	0	0	Não	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	Sim	9	7	4	2
HDL-colesterol (mg/dL)					HDL-colesterol (mg/dL)				
≥ 60	-1	≥ 60	-1	≥ 60	≥ 60	-1	≥ 60	-1	≥ 60
50-59	0	50-59	0	50-59	50-59	0	50-59	0	50-59
40-49	1	40-49	1	40-49	40-49	1	40-49	1	40-49
< 40	2	< 40	2	< 40	< 40	2	< 40	2	< 40
PA (sistólica, mmHg)					PA (sistólica, mmHg)				
< 120	0	0	0	0	< 120	0	0	0	0
120-129	0	1	1	1	120-129	1	1	1	1
130-139	1	2	2	2	130-139	2	2	2	2
140-159	1	2	2	2	140-159	3	3	3	3
> 160	2	3	3	3	> 160	4	4	4	4
Total de pontos					Total de pontos				
< 0	< 1	< 1	< 1	< 1	< 0	< 1	< 1	< 1	< 1
0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	2	1	1	1	1
3	1	1	1	1	3	1	1	1	1
4	1	1	1	1	4	1	1	1	1
5	2	2	2	2	5	2	2	2	2
6	2	2	2	2	6	2	2	2	2
7	3	3	3	3	7	3	3	3	3
8	4	4	4	4	8	4	4	4	4
9	5	5	5	5	9	5	5	5	5
10	6	6	6	6	10	6	6	6	6
11	8	8	8	8	11	8	8	8	8
12	10	10	10	10	12	10	10	10	10
13	12	12	12	12	13	12	12	12	12
14	16	16	16	16	14	16	16	16	16
15	20	20	20	20	15	20	20	20	20
16	25	25	25	25	16	25	25	25	25
≥ 17	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 17	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30