

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 -

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.

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 irrealistas 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 irrealistas: 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.

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).

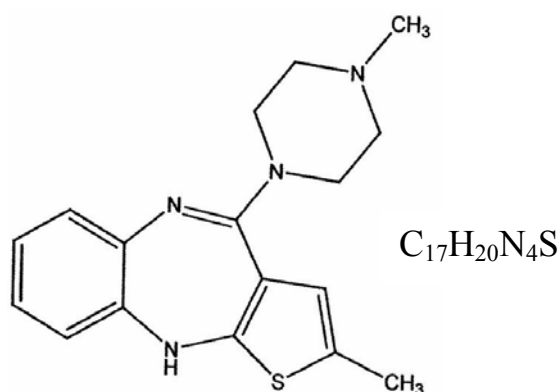


Figura 1. Estrutura química da olanzapina (ELI LILLY AND COMPANY, 2012).

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).

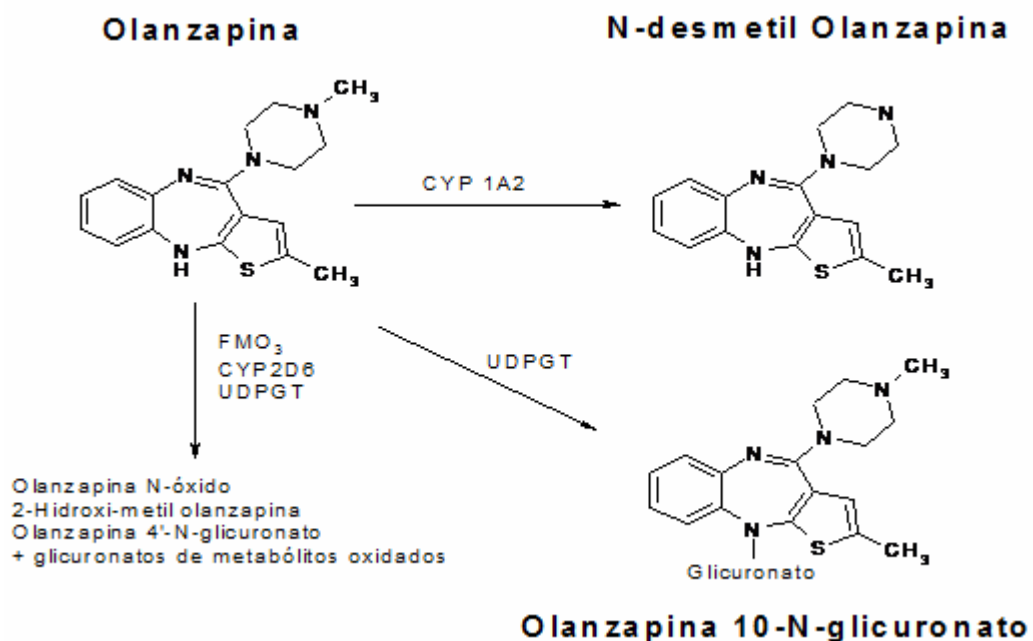


Figura 2. Rotas metabólicas da olanzapina (Adaptado de: CALLAGHAN; BERGSTROM; PTAK; BEASLEY, 1999).

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).

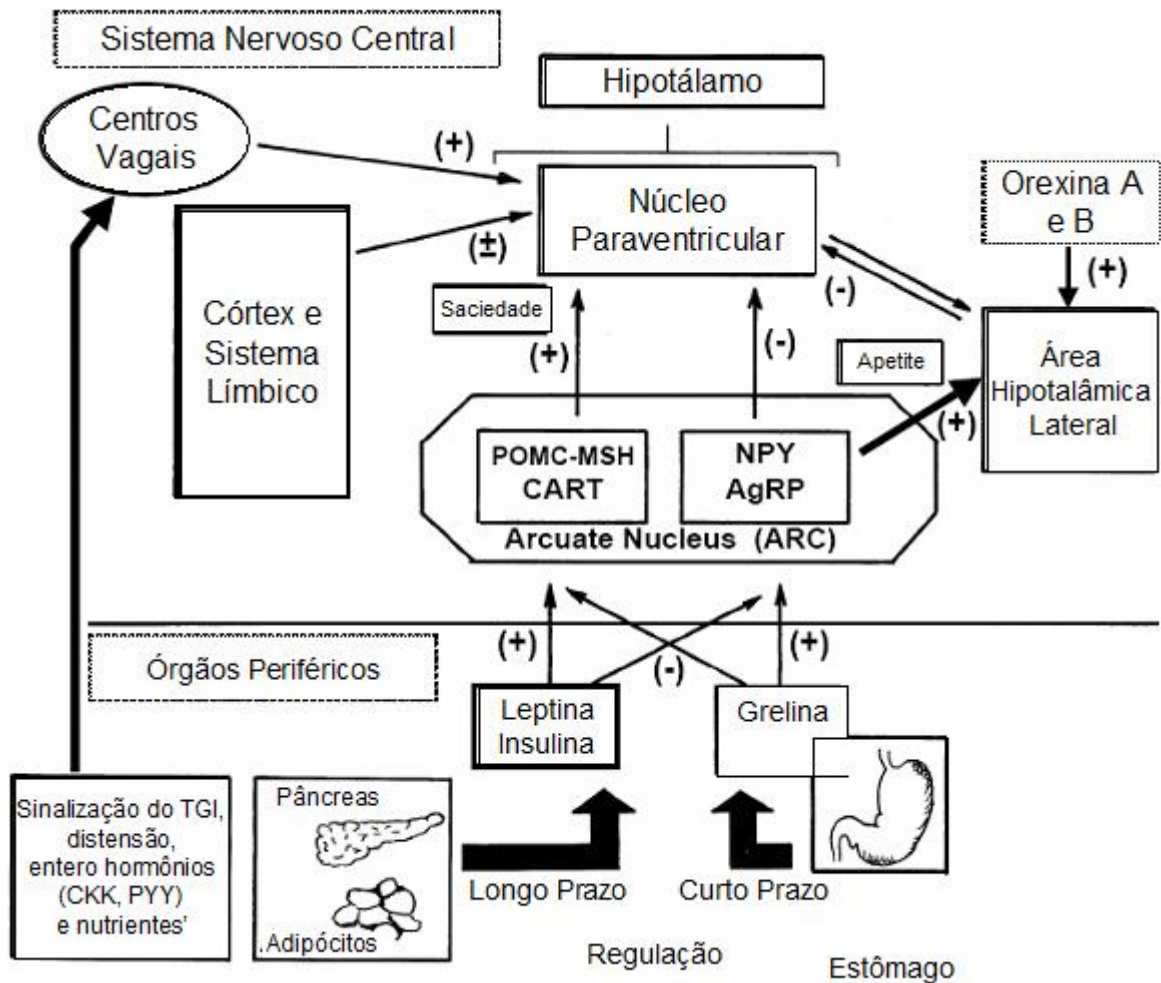


Figura 3. Regulação neuro-hormonal do apetite e da saciedade (Adaptado de KONTUREK et al., 2005).

TGI = Trato gastrointestinal

CKK = Colecistocina

CART = Fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente

AgRP = Proteína agouti-relacionada

A olanzapina age possivelmente em um ou mais pontos deste sistema de controle de ingestão alimentar, inibindo algum hormônio anorexígeno ou estimulando algum hormônio orexígeno, direta ou indiretamente. Porém, não existe uma correlação definida, visto que diversos estudos ainda não conseguiram definir o mecanismo exato, talvez por tentarem correlacionar parâmetros isolados com o uso da olanzapina (TOGO et al., 2003, PALIK et al., 2005, SMITH 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 somatotrópicas 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.

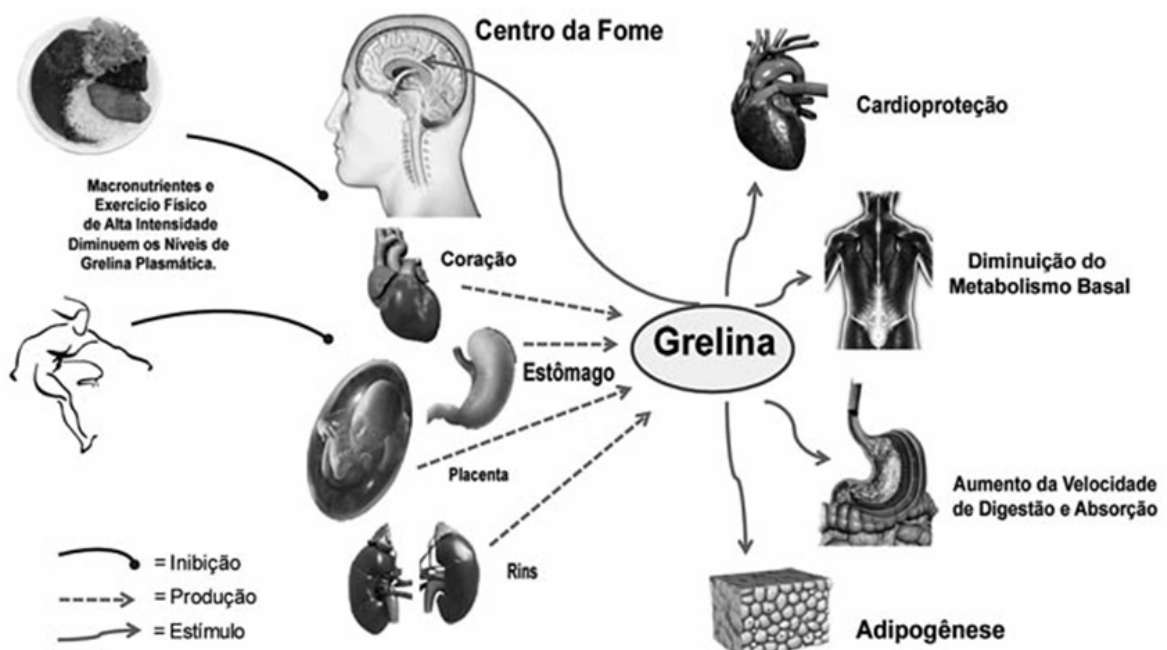


Figura 4. Representação da produção, principais funções e inibição da grelina na alimentação e exercício físico (LOPES, 2010).

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 ciproptadina, 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; ARMAGANIJAN; 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 150mg/dL), hiperlipidemia mista (colesterol total \geq 200mg/dL ou triglicerídeos \geq 150mg/dL e LDL-colesterol \geq 160mg/dL) e diminuição isolada do HDL-colesterol (homens $<$ 40mg/dL e mulheres $<$ 50mg/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 prever o risco absoluto de se desenvolver doença cardíaca coronariana, isto é, angina, infarto agudo do miocárdio (IAM) 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 ocorreu 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).

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.

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 psicogênicos 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 transferase (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 periféricamente, 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.

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.; DEGHENGI, 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.; DEGHENGLI, 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.; KOISTIINAHO, 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 strychnin-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. Gernam: 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-hormone-releasing 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 Obesity. **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.; SLADDECZEK, 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.; BOWSER, 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 contra 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.; HOSOJIMA, 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.; SIJBEN, 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.