

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O TEMPO DE EXPOSIÇÃO AOS
MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS E MEDIDAS DE ESTADO
NUTRICIONAL EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS**

Porto Alegre

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

JOELSO DOS SANTOS PERALTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O TEMPO DE EXPOSIÇÃO AOS
MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS E MEDIDAS DE ESTADO
NUTRICIONAL EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas para obtenção do título de Mestre pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Orientador:
Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Porto Alegre

2010

CIP - Catalogação na Publicação

PERALTA, Joelso dos Santos

Associação entre o tempo de exposição aos medicamentos antipsicóticos e medidas de estado nutricional em pacientes esquizofrênicos / Joelso dos Santos PERALTA. -- 2010.
88 f.

Orientador: Paulo Silva Belmonte de Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Esquizofrenia. 2. Estado nutricional. 3. Antipsicóticos. 4. Obesidade. 5. Sobrepeso. I. Silva Belmonte de Abreu, Paulo, orient. II. Título.

“No esforço para compreender a realidade, somos como um homem tentando entender o mecanismo de um relógio fechado. Ele vê o mostrador e os ponteiros, ouve o seu tique-taque, mas não tem meios para abrir a caixa. Se ele for perspicaz poderá imaginar um mecanismo para explicar o funcionamento do relógio. Mas nunca poderá ficar completamente seguro de que sua explicação seja a única possível” (Albert Einstein, 1879-1955).

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica caracterizada classicamente pela perda de contato com a realidade, onde os pacientes são incapazes de distinguir uma experiência real da imaginária. Pacientes esquizofrênicos apresentam importante transtorno psicossocial e emocional, prejudicando a vida de relações interpessoais e familiares. As características da doença incluem a presença de delírios, alucinações, alterações de comportamento e diminuição da capacidade mental. A etiologia da doença é complexa e multifatorial, estando envolvidos fatores genéticos, biológicos e ambientais. A utilização de medicamentos antipsicóticos é peça fundamental no tratamento. Os fármacos antipsicóticos são agrupados em “típicos” e “atípicos”, atuando sobre o sistema dopaminérgico e serotoninérgico. Neste estudo, foram selecionados 79 pacientes diagnosticados com esquizofrenia, atendidos no Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cujo diagnóstico seguiu critérios do CID-10 e DSM-IV. O objetivo do presente estudo foi associar o tempo de exposição de drogas antipsicóticas e o estado nutricional destes pacientes. Para tanto, foram coletados, analisados e interpretados dados referentes a exames laboratoriais, medidas de pressão arterial, avaliação antropométrica e o tempo diagnóstico de início da doença e procura por auxílio clínico. Concluímos que pacientes esquizofrênicos deste estudo apresentam sobrepeso (34,2%), elevada circunferência da cintura (68,4%), elevado índice cintura-quadril (72,2%) e excesso de adiposidade (96,2%) com risco aumentado para alterações metabólicas. Entretanto, apenas o índice cintura-quadril mostrou associação e correlação positiva e significativa com o tempo de uso da medicação.

Palavras-chave:

esquizofrenia – estado nutricional – antipsicóticos – obesidade – sobrepeso

ABSTRACT

The schizophrenia is a psychotic illness classically marked by the lost of contact with reality, when the patients are unable to distinguish a real experience from an imaginary one. Schizophrenic patients present an important psychosocial and emotional disorder, affecting the life of interpersonal and family relations. The characteristics of this illness include the presence of delusions, hallucinations, behavior changes and lowering of mental capacity. The etiology of this condition is complex and multifactorial, being involved genetic, biological and environmental factors. The use of antipsychotic drugs is a fundamental part in the process of treatment. The antipsychotic medicines are grouped in typical and atypical, acting on the dopaminergic and serotonergic systems. This study selected 79 schizophrenic patients who were treated in the Ambulatory Treatment Program for Schizophrenia and Dementia in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, which the diagnoses followed criteria from the CID-10 and DSM-IV. The objective of the present study was to associate the exposition time of antipsychotic drugs and the nutritional condition of these patients. In order to achieve that, rererent data and laboratorial exams, arterial pressure measurement, anthropometric avaluation and the diagnosis time between the beginning of the illness and the search for clinical help were collected, analysed and interpreted. We concluded that the schizophrenic patients in this study present overweight (34,2%), high waist circumference (68,4%), high waist-hip ratio (72,2%) and adipositivity excess (96,2%) with increased risk for metabolic alterations. However, just the waist-hip ratio shown positive and significant association and correlation with the time period of the medication use.

Key-words:

schizophrenia – nutritional conditions – antipsychotics – obesity – overweight

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1. OBJETIVOS	15
1.1 Objetivo Geral	15
1.2 Objetivos Específicos	15
2. JUSTIFICATIVA	17
3. ESQUIZOFRENIA	18
3.1 Sintomatologia da Esquizofrenia	19
3.2 Diagnóstico da Esquizofrenia	20
3.3 Subtipos de Esquizofrenia	22
3.4 Etiologia e Mecanismos Bioquímicos da Esquizofrenia	23
3.5 Tratamento da Esquizofrenia	32
4. METODOLOGIA	47
4.1 Delineamento do Estudo	47
4.2 Amostra	47
4.3 Coleta e Análise dos Dados	47
5. RESULTADOS	56
6. DISCUSSÃO	66
CONCLUSÃO	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

LISTA DE ABREVIATURAS

%GC	percentual de gordura corporal
3-MT	3-metoxitiramina
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
5-OH-Trp	5-hidroxitriptofano
A.C.	adenilil-ciclase
ACC	acetil-CoA carboxilase
ACh	acetilcolina
AGL	ácido graxo livre
AGS	ácido graxo sintase
AMPA	ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico
AMPc	adenosina monofostato cíclica
Apo-B ₁₀₀	apolipoproteína B ₁₀₀
AVC	acidente vascular cerebral
BCAA	aminoácidos de cadeia ramificada (<i>branched-chain amino acids</i>)
Ca ²⁺	íon cálcio
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CC	circunferência da cintura
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
COMT	catecol-O-metil transferase extraneuronal
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CQ	circunferência do quadril
CT	colesterol total
DA	dopamina
DAC	doença arterial coronariana
DAT	transportadores de dopamina
DCV	doença cardiovascular
DIC	isquêmica do coração
DM	diabetes mellitus
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DMO	dopamina- β -monooxigenase
DOPAC	3,4-diidroxifenilacético

DP	desvio padrão
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais-IV
EEG	eletroencefalograma
EP	epinefrina (adrenalina)
EPS	efeito extrapiramidal
EQZ	esquizofrenia
FEA	feniletilamina
FEAMT	feniletanolamina N-metil-transferase
FEA	feniletilamina
GABA	ácido γ -aminobutírico
Gln	L-glutamina
Glu	L-glutamato
Glu-DC	glutamato descarboxilase
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL-C	colesterol da lipoproteína de alta densidade
HVA	ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético (ácido homovanílico)
IAM	infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICQ	índice cintura-quadril
Ile	L-isoleucina
IMC	índice de massa corporal
LDL-C	colesterol da lipoproteína de baixa densidade
L-Dopa	levodopa (3,4-dihidroxifenilalanina)
Leu	L-leucina
LPL	lipase lipoprotéica
LSD	dietilamida do ácido lisérgico
MAO	monoaminoxidase intraneuronal
Na ⁺	íon sódio
NE	norepinefrina (noradrenalina)
NMDA	N-metil-D-aspartato
NT	neurotransmissor(es)
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONOO ⁻	peroxinitrito
ox-LDL	lipoproteína de baixa densidade oxidada (<i>oxidized</i> LDL)
PAD	pressão arterial diastólica
PAVB	proteína de alto valor biológico
PAS	pressão arterial sistólica
PEQZ	paciente(s) esquizofrênico(s)
PET	tomografia por emissão de pósitrons
Phe	L-fenilalanina
PLA ₂	fosfolipase A ₂
PRODESQ/HCPA ..	Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
RCN	colinérgicos nicotínicos
RM	ressonância magnética
SAM	S-adenosil-metionina

SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso periférico
SPET	tomografia computadorizada por emissão de fótons único
SPM	síndrome plurimetabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TAG	triacilglicerol
TC	tomografia computadorizada
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TG	triglicerídeo
TH	tirosina hidroxilase
THF	tetraidrofolato
TRP	triptofano
Trp	L-triptofano
TRPL	triptofano livre
Tyr	L-tirosina
Val	L-valina
vs	versus

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (EQZ) foi inicialmente denominada *Dementia Paecox* e agrupada dentro das demências endógenas. O psiquiatra suíço Eugen Bleuler (1857-1939), em 1908, diretor da clínica psiquiátrica de Burghölzi, em Zurique, nordeste da Suíça, foi o primeiro a utilizar o termo EQZ. Entretanto, o Dr. Bleuler usou equivocadamente o termo, que foi atribuído aos pacientes com a dissociação de personalidade ou também chamada de “dupla personalidade”. O portador da doença psiquiátrica não apresenta transtorno de personalidade múltipla e, sim, classicamente a perda de contato com a realidade, onde os mesmos são incapazes de distinguir uma experiência real da imaginária (ELKIS et al., 2008; ARARIPE NETO, BRESSAN & BUSATTO FILHO, 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007, MENEGATTI et al., 2004).

Os pacientes esquizofrênicos (PEQZ) apresentam importante transtorno psicossocial e emocional com prejuízos na vida de relações interpessoais e familiares. A internação psiquiátrica torna-se necessária em muitos casos, enquanto que outros evoluem para óbitos por causas comuns, incluindo a doença respiratória, o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC). Há também relatos de suicídio nesta psicopatologia (ELKIS et al., 2008; ARARIPE NETO, BRESSAN & BUSATTO FILHO, 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010), a incidência de EQZ é de 3:10.000 nascimentos vivos, afetando atualmente 24 milhões de

habitantes em todo o mundo. Segundo a OMS (2010), mais de 50% das pessoas não recebem os cuidados adequados e 90% destes encontram-se nos países em desenvolvimento.

A sintomatologia na EQZ varia de um indivíduo para outro, mas os sintomas normalmente podem ser agrupados em duas categorias: positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem os delírios, as alucinações, o discurso e pensamento desorganizado e as alterações de comportamento, como ansiedade, agitação, agressividade e exposição moral inadequada. Os sintomas negativos incluem a perda ou diminuição da capacidade mental, a indiferença emocional, o embotamento afetivo, a falta de vontade ou de iniciativa, a incapacidade de planejamento e de execução das atividades cotidianas, o isolamento social e a apatia (ARARIPE NETO, BRESSAN & BUSATTO FILHO, 2007).

A etiologia da EQZ é complexa e multifatorial, estando envolvidos fatores genéticos, biológicos e ambientais. Neste sentido, algumas teorias surgiram na tentativa de elucidar a psicopatia. Na teoria genética admite-se que vários genes estejam envolvidos com o aparecimento e evolução da doença. Na teoria neurobiológica ou neuroquímica, a doença é causada por desequilíbrios em neurotransmissores, incluindo a disfunção dopaminérgica, serotoninérgica e glutamatérgica. Ainda existe a teoria psicanalítica, que nos remete a fase oral do desenvolvimento psicológico, onde a ausência de relações interpessoais nesta fase da origem a psicopatia. Recentemente o aumento da atividade da fosfolipase A₂ (PLA₂) no cérebro de PEQZ tem sido estudado para explicar a fisiopatologia (ARARIPE NETO, BRESSAN & BUSATTO FILHO, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

A psicopatia da EQZ não tem cura, embora a qualidade de vida do paciente possa ser preservada através do tratamento adequado. Quer dizer, após um longo curso da doença, 5 a 10 anos geralmente, o cérebro e a memória do paciente tende a sofrer deterioração. Após este período, a doença tende a se estabilizar e uma melhora pode ocorrer. Os estudos indicam que após a idade de 20 ou 30 anos, cerca de 50% dos PEQZ são capazes de realizarem seus próprios cuidados pessoais, trabalhar e participar socialmente. O problema, como descrito pela OMS

(2010), é que mais de 50% das pessoas com EQZ não recebem os cuidados adequados no período crítico da doença. Culturalmente pacientes com problemas mentais, incluindo PEQZ, são tidos como “loucos” e tratados com indiferença. O estudo do genoma humano, portanto, pode trazer novas perspectivas no tratamento do PEQZ (MENEGATTI et al., 2004).

A descoberta dos medicamentos antipsicóticos ou neurolépticos trouxe novas perspectivas e benefícios aos pacientes e familiares. O uso destes fármacos, portanto, tem sido peça fundamental no tratamento de pacientes portadores de EQZ. Os fármacos neurolépticos atuam sobre o sistema dopaminérgico e/ou serotoninérgico, basicamente. Eles podem ser agrupados em duas categorias: típicos e atípicos. Os antipsicóticos “típicos” (também chamados de “primeira geração”, “clássicos” ou “tradicionais”) incluem a perfenazina, a clorpromazina, a tioridazina e o haloperidol, que inibem competitivamente os receptores dopaminérgicos. Entre os antipsicóticos “atípicos” (também chamados de “segunda geração”, “nova geração” ou “última geração”) destacamos a olanzapina, a risperidona, a quetiapina, a clozapina, a ziprasidona e o aripiprazol, que bloqueiam os receptores serotoninérgicos (ELKIS et al., 2008; ELKIS & LOUZA, 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2006; MENEGATTI et al., 2004).

Por outro lado, tem sido estudado a relação entre o uso de antipsicóticos (típicos a atípicos) e o ganho ponderal em PEQZ. Atenção especial também tem sido dirigida as alterações metabólicas nestes pacientes, incluindo as alterações glicêmicas e do perfil lipídico. A crescente preocupação com o aumento do risco para complicações cardiovasculares, diabetes mellitus do tipo II (DM2) e dislipidemia em PEQZ a partir da terceira década de vida tem chamada a atenção da comunidade científica. A prevalência de sobrepeso e obesidade em PEQZ submetidos ao tratamento medicamentoso pode chegar a 70% dos casos. Em outros trabalhos, cerca de 80% dos PEQZ são dislipidêmicos, 40% apresentam hiperglicemia e 25 a 65% apresentam síndrome plurimetabólica (SPM) (LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007; REIS et al., 2007; TEIXEIRA, 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2006).

Com base nisso, o objetivo do presente trabalho foi investigar a associação entre o tempo de exposição aos medicamentos antipsicóticos e o estado nutricional em pacientes diagnosticados com EQZ, segundo os critérios diagnósticos do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV, 2003) e *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (CID-10, 1993), atendidos no Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ/HCPA).

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo visa investigar a associação entre o tempo de exposição de drogas antipsicóticas e o estado nutricional em pacientes diagnosticados com esquizofrenia, particularmente presença de sobrepeso-obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a distribuição da população de esquizofrênicos do PRODESQ/HCPA quanto ao gênero, etnia, idade e nível de escolaridade;
- Avaliar a presença de dislipidemia, através da coleta e interpretação de exames laboratoriais, em pacientes diagnosticados com esquizofrenia;
- Avaliar a presença de hiperglicemia de jejum e diabetes mellitus, através da coleta e interpretação de exames laboratoriais, em pacientes diagnosticados com esquizofrenia;
- Avaliar a presença de sobrepeso ou obesidade, através da coleta e interpretação de parâmetros antropométricos, de pacientes diagnosticados com esquizofrenia;

- Avaliar a presença de hipertensão arterial de pacientes diagnosticados com esquizofrenia;
- Identificar os medicamentos antipsicóticos mais prevalentes entre os pacientes esquizofrênicos atendidos no PRODESQ/HCPA;
- Identificar o tempo de início da doença, em anos, entre os pacientes esquizofrênicos;
- Associar o tempo de uso de medicação e o aumento de risco de saúde através de medidas de avaliação do estado nutricional;
- Correlacionar o tempo de uso de medicação e as variáveis antropométricas.

2 JUSTIFICATIVA

A EQZ representa um grande mistério e um enorme desafio da neurociência. O transtorno mental psicótico de afastamento da realidade, até os dias atuais, não possui uma cura, apenas tratamento paliativo. A doença afeta toda a estrutura familiar e social. A etiologia da psicopatologia ainda não é completamente entendida, estando envolvidos fatores genéticos, biológicos e ambientais. O tratamento com medicamentos antipsicóticos ou neurolépticos (típicos e atípicos) trouxe novas perspectivas e benefícios aos pacientes e seus familiares, mas também agrega efeitos colaterais importantes. Efeitos extrapiramidais (EPS) e alterações endócrino-metabólicas, como a hiperprolactinemia, são freqüentemente observados. A crescente preocupação da comunidade científica, atualmente, está no aumento do risco para obesidade, dislipidemia e DM2 em PEQZ, que a partir da terceira década de vida podem evoluir para complicações cardiovasculares. Inúmeros estudos, portanto, tem investigado a presença de tais alterações que afeta o estado nutricional deste grupo particular de indivíduos. Todavia, será que as alterações em glicemia, perfil lipídico e composição corporal, relatado na literatura, tem associação com o tempo de exposição as drogas antipsicóticas em PEQZ? Além disso, será que o início da doença, em anos, está de acordo com o início de procura por auxílio terapêutico adequado? Por fim, qual o fármaco antipsicótico mais prevalente entre os PEQZ e teria este algum potencial aterogênico relatado na literatura? Com base nisso, justificamos o presente trabalho realizado junto ao PRODESQ/HCPA.

3 ESQUIZOFRENIA

A EQZ é um transtorno mental psicótico de afastamento da realidade. Observa-se, nestes pacientes, importante perda de contato com a realidade, onde uma experiência imaginária é confundida como sendo uma experiência real. Os PEQZ apresentam importante transtorno psicossocial e emocional com prejuízos na vida de relações interpessoais e familiares. A internação psiquiátrica, muitas vezes, torna-se necessária. O diagnóstico da doença tem sido avaliado pela observação de uma série de sintomas e sinais clínicos, bem como técnicas de mapeamento cerebral ou de investigação por imagem (ELKIS et al., 2008; ARARIPE NETO, BRESSAN & BUSATTO FILHO, 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007; WHO/MSA, 1998).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010), temos 24 milhões de habitantes em todo o mundo portadores da doença psiquiátrica, sendo que mais de 50% destes não recebem os cuidados adequados. Além disso, PEQZ apresentam uma taxa de mortalidade duas vezes maior que a população em geral e a expectativa de vida é cerca de 20% menor quando comparado à média da população não portadora da doença psiquiátrica (MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007; CERQUEIRA FILHO et al., 2006).

A EQZ manifesta-se habitualmente no início da adolescência ou começo da vida adulta, ou seja, entre 15 e 25 anos de idade. Em alguns casos particulares, pode ocorrer na infância e em idade mais avançada (a partir dos 45 anos de idade). Atinge uma distribuição similar entre o sexo masculino e feminino. A doença pode

eclodir repentinamente ou começar lentamente sem mudanças extraordinárias. Enfim, na população mundial, a distribuição independe do sexo, idade, raça e nível sócio-econômico. No Brasil, as estimativas de incidência e de prevalência são compatíveis com os dados observados em outros países e não há prevalência de EQZ entre os sexos (OMS, 2010; MENEGATTI et al., 2004; TAYLOR, 1992).

3.1 SINTOMATOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

O estereótipo de “louco” precisa ser desmistificado na doença, pois se admite uma extrema complexidade nesta condição patológica que requer tratamento adequado. A sintomatologia da doença varia de um indivíduo para outro, mas normalmente podem ser agrupados em duas categorias: positivos e negativos (DSM-IV, 2003; ARARIPE NETO; BRESSAN & BUSATTO FILHO, 2007).

- (a) SINTOMAS POSITIVOS. Os sintomas positivos incluem os delírios (idéias falsas de perseguição, grandeza ou místicas), as alucinações (ouvir, ver, saborear, cheirar ou sentir), o discurso e pensamento desorganizado (fala de maneira ilógica e desconexa) e as alterações de comportamento (ansiedade, agitação, agressividade, além de exposição moral inadequada, como falar sozinho em voz alta ou despir-se em local público);

- (b) SINTOMAS NEGATIVOS. Os sintomas negativos incluem a perda ou a diminuição da capacidade mental, a indiferença emocional, o embotamento afetivo, a falta de vontade ou de iniciativa, a incapacidade de planejamento e de execução das atividades cotidianas, o isolamento social e a apatia. Neste caso há importante prejuízo na vida de relação.

É importante não confundir os sintomas negativos da EQZ com a depressão. A depressão é um distúrbio mental caracterizado por adinamia (diminuição da forma muscular), desânimo, sensação de cansaço e, muitas vezes, associado a ansiedade. A depressão é uma alteração tratável e que responde bem as medicações, ao contrário dos sintomas negativos da EQZ que não respondem bem

aos antipsicóticos, exceto pela clozapina (um fármaco atípico) que reduz parcialmente os sintomas negativos e a deficiência cognitiva nestes pacientes, como veremos mais adiante (ARARIPE NETO, BRESSAN & BUSATTO FILHO, 2007; MENEGATTI et al., 2004; TAYLOR, 1992).

3.2 DIAGNÓSTICO DA ESQUIZOFRENIA

Os sintomas da EQZ podem servir como critério diagnóstico da doença. De acordo com a *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, CID-10, 1993), o diagnóstico de EQZ é baseado na descrição de pelo menos um sintoma claro – pertencente aos grupos de (a) até (d) abaixo citado – ou dois ou mais sintomas não muito claros – pertencentes aos grupos de (e) até (i) também apresentados abaixo. Abaixo segue os grupos de (a) até (i) dos critérios diagnósticos para EQZ da CID-10.

- (a) Presença de eco de pensamento, inserção ou roubo de pensamento, irradiação de pensamento;
- (b) Presença de delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados a movimentos do corpo ou membros ou pensamento, ações ou sensações específicos, percepção delirante;
- (c) Presença de vozes alucinatórias fazendo um comentário contínuo sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si ou outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo;
- (d) Presença de delírios de outros tipos, culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, tais como identidade religiosa ou política, poderes e habilidades sobre-humanas, por exemplo, ser capaz de controlar o tempo ou entrar em comunicação com seres alienígenas;
- (e) Presença de alucinações persistentes de qualquer modalidade, quando

acompanhada por delírios superficiais ou parciais, sem claro conteúdo afetivo; ou por idéias sobrevalorizadas persistentes; ou quando ocorrem todos os dias durante semanas ou meses continuamente;

- (f) Presença de neologismos (fenômeno lingüístico caracterizado pela criação de uma palavra ou expressão nova ou atribuição de um novo sentido a uma palavra já existente), quebras ou interpolações no curso do pensamento, resultando em incoerência ou fala irrelevante;
- (g) Presença de comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada ou flexibilidade cêrea (inatividade, postura imóvel), negativismo, mutismo (incapacidade de se expressar verbalmente em determinadas situações) e estupor (insensibilidade acompanhada por diminuição da faculdade de exibir reações motoras);
- (h) Presença de sintomas negativos como apatia marcante, escassez de fala e embotamento ou incongruência de respostas emocionais, usualmente resultando em retraimento social e diminuição do desempenho social. Aqui se deve descartar a possibilidade de depressão ou sintomas decorrentes da medicação neuroléptica;
- (i) Uma alteração significativa e consistente na qualidade global de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifestada por perda de interesse, falta de objetivos, inatividade, uma atitude ensimesmada e retraimento social.

Por fim, para um diagnóstico preciso é necessário verificar os relacionamentos sociais pessoais do PEQZ, que tendem a estar deteriorados desde o início dos sintomas. Outras condições médicas, como depressão e transtorno bipolar devem ser naturalmente excluídas do diagnóstico.

Inúmeras técnicas de mapeamento cerebral ou de investigação por imagem têm sido usadas para auxiliar no diagnóstico e, quem sabe, no tratamento futuro da

doença. Por exemplo, a Ressonância Magnética (RM) e o mapeamento por Tomografia Computadorizada (TC) são técnicas valiosas. Estas técnicas permitem verificar zonas de fluxo sanguíneo, detecção de partes do cérebro deterioradas e/ou presença de estruturas anormais no cérebro. Técnicas mais sofisticadas, rápidas, de maior eficiência e de maior custo também têm sido testadas nas doenças mentais, incluindo a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fótons Único (SPECT, do inglês *single photon emission computed tomography*) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), que permitem o mapeamento cerebral, informações do fluxo sanguíneo e do metabolismo cerebral. Esta seria uma perspectiva futura de diagnóstico de doenças que envolvem as partes do cérebro geralmente inacessíveis com as técnicas diagnósticas comuns.

3.3 SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, DSM-IV, 2003), a doença psiquiátrica pode ser classificada em cinco subtipos: paranóide, desorganizado, catatônico, indiferenciado e residual. Vejamos rapidamente cada um destes subtipos de EQZ.

(1) TIPO PARANÓIDE. Trata-se do subtipo menos grave, onde predominam os sintomas positivos, como delírios e alucinações auditivas freqüentes;

(2) TIPO DESORGANIZADO. Neste subtipo há presença de discurso e comportamento desorganizado com dificuldade para executar atividades cotidianas, bem como embotamento afetivo ou inapropriado e fuga da realidade;

(3) TIPO CATATÔNICO. É o subtipo de EQZ no qual o quadro clínico é dominado por, pelo menos, dois dos seguintes itens:

- a) Imobilidade motora evidenciada por catalepsia (membros rígidos, sem contração muscular), flexibilidade cêrea e estupor;

- b) Agitação extrema, ou seja, atividade motora em demasia, sem propósito e não influenciada por estímulos externos;
- c) Negativismo extremo ou mutismo;
- d) Peculiaridades de movimento voluntário, conforme evidenciadas por posturas inadequadas ou bizarras, movimentos estereotipados, maneirismo ou esgares (contração da boca e rosto, tipo careta, porém involuntária) predominantes;
- e) Ecolalia (repetição de palavras ouvidas, ecofrasia) ou ecopraxia (repetição involuntária ou imitação dos movimentos de outras pessoas).

(4) TIPO INDIFERENCIADO OU HEBEFRÊNICO. É o subtipo de EQZ onde os sintomas do tipo (a) – descritos no capítulo 3, item 3.2(a) do CID-10 – estão presentes, ou seja, presença de eco de pensamento, inserção ou roubo de pensamento e irradiação de pensamento. Todavia, os critérios não são satisfeitos para se enquadrar nos tipos Paranóide, Catatônico e Desorganizado.

(5) TIPO RESIDUAL. Trata-se do estágio crônico da doença, onde predominam os sintomas negativos – descritos no capítulo 3, item 3.1(b) pelo DSM-IV. Há marcado isolamento social e pobreza de pensamento.

3.4 ETIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

A etiologia da EQZ é complexa e multifatorial, estando envolvidos fatores genéticos, biológicos e ambientais. As causas da doença psiquiátrica ainda não são completamente entendidas e algumas teorias surgiram na tentativa de elucidar a psicopatia, ou seja, a doença mental caracterizada por um padrão de comportamento anti-social e fuga da realidade. O objetivo deste capítulo, portanto, será discutir os possíveis mecanismos bioquímicos envolvidos na doença

psiquiátrica que leva a um importante afastamento da vida de relação.

3.4.1 Esquizofrenia e a Teoria Genética

Na Teoria Genética admite-se que vários genes estejam envolvidos com o aparecimento e a evolução de várias doenças psiquiátricas, incluindo a EQZ. Isso poderia explicar a forte correlação existente entre o grau de parentesco (maior frequência da doença entre parentes de primeiro grau) e as chances de surgimento da doença psiquiátrica (SAMAIA & VALLADA FILHO, 2000; CHOWDARI & NIMGAONKAR, 1999). As anormalidades estruturais no cérebro de pacientes esquizofrênicos podem ser identificadas por técnicas de mapeamento cerebral por imagem, como RM, TC, SPECT e PET, já mencionadas neste trabalho. Todavia, aceita-se, atualmente, a existência de um forte componente genético na etiologia da EQZ.

De acordo com Chowdari & Nimgaonkar (1999), a concordância de EQZ em gêmeos monozigóticos é significativamente maior do que a encontrada em gêmeos dizigóticos (48% versus 17%, respectivamente). Para estes autores, as estimativas de herdabilidade variam de 60 a 70%. A hipótese do modelo poligênico tem sido usada para explicar a doença psiquiátrica, onde vários genes estariam envolvidos com a psicopatia.

No estudo de Pulver et al. (1994), foi identificado o loci de suscetibilidade para EQZ no cromossomo 22q12-q13. Já no estudo de Karayiorgou et al. (1995), foi identificado uma deleção no cromossomo 22q11 em PEQZ. Em outro estudo de Lin et al. (1997), evidências apontam para o cromossomo 13q14.1-q32 em PEQZ Caucasianos (Ingleses e do Reino Unido), mas não para o população oriental (Taiwaneses e Japoneses). No estudo de Blouin et al. (1998), o rastreamento de genoma de 54 famílias americanas com vários indivíduos afetados pela doença evidenciaram a presença de *loci* de suscetibilidade nos cromossomos 13q32 e 8p21-p22 .

Estudos mais recentes, como de Wang et al. (2007), que estudou 45 famílias

chinesas com EQZ e desordens afetivas, investigou o *loci* de suscetibilidade na região 6q, porém não encontrou associação entre estas desordens na população estudada. Contudo, este trabalho relata que várias regiões estão sendo estudadas na EQZ, incluindo 6q12-25, 13q32-q34 e 22q11-q22. Bertola et al. (2007) também investigou a associação entre o polimorfismo C516T do gene do receptor 5-HT_{2A} (portanto, sistema serotoninérgico) na EQZ. Neste estudo com amostra brasileira, contudo, não foram observadas diferenças significativas na distribuição alélica e genotípica entre os grupos de pacientes e controle, sugerindo que o receptor 5-HT_{2A} não é um fator de susceptibilidade para EQZ na amostra brasileira.

Enfim, fica claro o componente de herança genética na EQZ através do rastreamento de genomas. Os grandes estudos de Le-Niculeseu et al. (2007) e Lopes-Machado & Duarte (2000) relataram a árdua tarefa na identificação das classes de genes envolvidos na EQZ, listando um grande número de genes candidatos na doença psiquiátrica. A identificação deste “caminho” através do genoma humano permite abrir novos horizontes na introdução de novos fármacos para o manejo do paciente portador de EQZ. A presença de um familiar direto com a doença, portanto, parece ser um fator de risco para EQZ na população.

É óbvio que outros fatores devem ser levados na evolução da doença, incluindo fatores geográficos e culturais, sócio-econômicos, idade e sexo, complicações no parto e hábitos e estilo de vida ao longo dos anos. Alguns destes fatores são polêmicos e inconclusivos, embora outros parecem possuir uma lógica que precisa ser analisada. Por exemplo, o hábito de fumar em PEQZ pode trazer malefícios ainda maiores na doença. Alguns componentes da fumaça do cigarro inibem a atividade da monoaminoxidase B (MAO-B), aumentando a produção de feniletilamina (FEA) no cérebro, o que pode conduzir a relatos de mania, tensão e hiperatividade nestes pacientes (MURRAY et al., 1998; INCA, 2010; VOET, VOET & PRATT, 2008; MARKS, MARKS & SMITH, 2007). A presença de complicações no parto, incluindo relatos de mães grávidas depressivas, mães desnutridas no primeiro trimestre de gestação, privação de oxigênio ao feto e baixo peso do recém-nascido, poderiam ser levantadas como fatores de risco a serem estudadas na doença psiquiátrica.

3.4.2 Esquizofrenia e a Teoria Neuroquímica

A Teoria Neurobiológica ou Neuroquímica na Esquizofrenia nos remete a pensar em alterações ou desequilíbrio bioquímicos, envolvendo neurotransmissores (NT). Os NT são substâncias produzidas por neurônios, armazenados em sinapses e liberados por estímulos específicos na fenda sináptica. Os NT ligam-se a determinados receptores localizados na membrana pós-sináptica e influenciam uma atividade particular. Estudos tem sugerido a participação de vários NT na EQZ, incluindo a acetilcolina (ACh), a serotonina, as catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) e a dopamina (DA). O glutamato é um aminoácido com ação de NT, que merece igualmente destaque na EQZ. Uma discussão sobre a disfunção dopaminérgica, serotoninérgica e glutamatérgica serão os focos deste capítulo.

3.4.2.1 Aspectos Neuroquímicos da Dopamina

Em meados da década de 60, a DA era considerada uma substância essencial para o controle do tônus muscular, postura e coordenação motora, não sendo considerado um NT. Sabia-se, mais tarde, sua participação na biossíntese de aminas biogênicas, particularmente norepinefrina (NE, também chamado de noradrenalina) e epinefrina (EP ou adrenalina). A teoria dopaminérgica na EQZ só iniciou na década de 60, descrita em 1963 por Carlsson & Lindqvist. A DA é um NT sintetizado no cérebro através da ativação da tirosina hidroxilase (TH) – ou tirosina-3-monooxigenase –, que converte o aminoácido L-tirosina em L-Dopa (levodopa ou 3,4-diidroxifenilalanina). O tetraidrofolato (THF), componente ativo da vitamina B9 ou ácido fólico – é a coenzima presente na reação. A L-Dopa, por sua vez, é descarboxilado pela dopa descarboxilase, que tem como cofator enzimático a piridoxina (vitamina B6), para formar a DA. A taxa de síntese de DA é modulada pela atividade da TH, embora sua ativação possa ser atenuada por auto-receptores localizados na membrana pré-sináptica, ou seja, *feedback* negativo (retroalimentação negativa) (INeC, 2010; VOET, VOET & PRATT, 2008; HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

Após sua liberação, a DA interage com receptores dopaminérgicos do

neurônio pós-sináptico. A DA é metabolizada pela monoamino oxidase intraneuronal (MAO) em 3,4-dihidrofenilacético (DOPAC) e, posteriormente, pela ação da catecol-O-metil transferase extraneuronal (COMT), em ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético ou ácido homovanílico (HVA). Estes metabólitos da DA (DOPAC e HVA), bem como pequena quantidade de 3-metoxitiramina (3-MT), podem ser eliminados pela excreção urinária. Uma quantidade insignificante pode ser eliminada via fecal. Em neurônios adrenérgicos, a DA é convertida em NE pela dopamina- β -monooxigenase (DMO), onde a coenzima é o ascorbato (vitamina C). A NE é convertida em EP pela feniletanolamina N-metil-transferase (FEAMT), cujo S-adenosil-metionina (SAM) é a coenzima. Assim, a DA, EP e NE atuam como NT do sistema nervoso central (SNC). A DA pode sofrer recaptção por transportadores de dopamina (DAT), que são proteínas integrais de membrana localizadas no neurônio pré-sináptico. O DAT é um importante alvo de ação do peroxinitrito (ONOO^-) e de fármacos psicoestimulantes (Figura 1) (INeC, 2010; VOET, VOET & PRATT, 2008; HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

Existem cinco (05) tipos de receptores pós-sinápticos de DA (D_1 até D_5). Os receptores D_1 e D_5 ativam a adenilil-ciclase (A.C.), enquanto que os receptores de dopamina D_2 , D_3 e D_4 inibem esta enzima. Os receptores dopaminérgicos D_2 encontram-se elevados na EQZ. Assim, a eficácia clínica de alguns fármacos neurolépticos (drogas utilizadas no tratamento da doença psiquiátrica) está correlacionada com sua capacidade de bloquear os receptores D_2 no sistema mesolímbico do cérebro, sendo este o principal alvo das drogas antipsicóticas. Em outras palavras, alguns estudos investigam a hiperfunção dopaminérgica e atividade terapêutica dos antipsicóticos em bloquear os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos do tipo D_2 do cérebro (TANAKA, 2010; INeC, 2010; STRIP, COUINARD & BOULAY, 2005; MENEGATTI et al., 2004).

3.4.2.2 Aspectos Neuroquímicos da Serotonina

A serotonina, quimicamente representada pela 5-hidroxitriptamina (5-HT), age sobre a regulação do ciclo sono-vigília, modulação da dor e regulação da atividade motora. Este NT também tem participação em alterações de

comportamento e de humor. O papel da 5-HT também tem sido investigado na ansiedade, agressividade, depressão e supressão do apetite. A fadiga do esportista ou atleta submetido ao esforço físico de longa duração (*endurance*) também tem relação com a 5-HT. Por fim, a 5-HT também tem sido estudada na doença psiquiátrica, particularmente EQZ (MARKS, MARKS & SMITH, 2007; BROSNAN & BROSNAN, 2006; ROSSI & TIRAPEGUI, 2004).

A produção de 5-HT é favorecida pela maior disponibilidade de seu precursor plasmático: o triptofano livre (TRPL). O aumento de TRPL está diretamente relacionada com o aumento de ácidos graxos circulantes. Em outras palavras, durante o jejum ou exercício prolongado ocorre a mobilização dos triacilgliceróis (TAG) do tecido adiposo como fonte de energia celular. Estes ligam-se a albumina plasmática, formando os ácidos graxos livres (AGL). O triptofano (TRP) e os ácidos graxos necessitam de albumina para serem transportados no plasma. Se a lipólise for acelerada, acaba sobrando TRP pela indisponibilidade de albumina que se ligou aos ácidos graxos. Como consequência, o TRPL atravessa a barreira hematoencefálica para gerar 5-hidroxitriptofano (5-OH-Trp) e, posteriormente, 5-HT. (VOET, VOET & PRATT, 2008; MARKS, MARKS & SMITH, 2007; CHAMPE & HARVEY, 2006; BROSNAN & BROSNAN, 2006; ROSSI & TIRAPEGUI, 2004).

Todavia, a entrada de TRPL no cérebro depende de sua interação com outros aminoácidos. Neste sentido, existe uma competição pelo sítio de ligação entre seis (06) aminoácidos dos quais a L-fenilalanina (Phe), a L-tirosina (Tyr) e o L-triptofano (Trp) constituem aminoácidos aromáticos, enquanto que a L-leucina (Leu), a L-isoleucina (Ile) e a L-valina (Val) constituem os aminoácidos ramificados. Quer dizer, a maior disponibilidade de um determinado aminoácido pode limitar a entrada de outro através da barreira hematoencefálica. Isso é bastante comum entre os aminoácidos Leu, Ile e Val, que constituem os chamados aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA, do inglês *branched-chain amino acids*). Durante o esforço físico, por exemplo, decorrente de uma maior solicitação de BCAAs pelos músculos esqueléticos como fonte de energia, o TRPL acaba gerando 5-HT, o que teria relação com a fadiga central nestes indivíduos. Como curiosidade, as drogas como o Ecstasy (3,4-metilenodioximetanfetamina) e o LSD (dietilamida do ácido lisérgico)

mimetizam os efeitos da serotonina, dando uma sensação de bem-estar momentâneo. Por outro lado, na depressão, inibidores da recaptação de serotonina pelos neurônios (como a fluoxetina) são administrados para aumentar a disponibilidade do NT na fenda sináptica, uma vez que pacientes deprimidos possuem baixos níveis de serotonina no sistema nervoso central (SNC) (VOET, VOET & PRATT, 2008; MARKS & MARKS, 2007; CHAMPE & HARVEY, 2006; BROSNAN & BROSNAN, 2006; ROSSI & TIRAPEGUI, 2004).

Na EQZ, um desbalanço dos receptores 5-HT₂, uma subfamília dos receptores da serotonina endógena, tem sido estudada. O bloqueio destes receptores, particularmente o 5-HT_{2A}, na área tegmental ventral estimula a produção de DA. Quer dizer, na porção mesencefálica do tronco cerebral localiza-se um grupo de neurônios secretores de DA, dito área tegmental ventral. Os axônios destes neurônios vão terminar no núcleo accumbens (que é a estrutura cerebral ligada à sensação do prazer, pertencente ao sistema mesolímbico dopaminérgico). Assim, os indivíduos que apresentam redução no número de receptores das células neurais nesta área tornam-se incapazes de sentirem recompensas em relação às satisfações comuns da vida cotidiana. A liberação de DA, por sua vez, ocorre em locais onde se estabelece a ligação com 5-HT_{2A}, levando a melhoria do funcionamento cognitivo. Desta forma, os antipsicóticos que possuem afinidade pelos receptores 5-HT_{2A} tendem a ser mais eficazes quanto às melhorias na memória de PEQZ (Figura 1) (HOWLAND & MYCEK, 2007; STRIP, COUINARD & BOULAY, 2005; MENEGATTI et al., 2004).

3.4.2.3 Aspectos Neuroquímicos do Glutamato

O L-glutamato (Glu) é um aminoácido proteinogênico que possui ação de NT excitatório do SNC, quando liberado pelo neurônio pré-sináptico. O Glu é sintetizado a partir da L-glutamina (L-Gln) pela glutaminase, embora também possa ser sintetizado a partir do α -cetoglutarato do ciclo dos ácidos tricarboxílicos (ou ciclo de Krebs) por ação de transaminases. Encontra-se amplamente distribuído no cérebro e demais regiões do SNC, sendo armazenado em vesículas glutaminérgicas nas sinapses. O Glu ainda pode gerar o ácido γ -aminobutírico (GABA) sob ação da

glutamato-descarboxilase (Glu-DC), o mais importante NT do SNC (MARKS & MARKS, 2007; BRESSAN & PILOWSKY, 2003; MURRAY et al., 1998).

Cabe salientar que os receptores para NT podem ser do tipo ionotrópicos ou metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos são canais iônicos regulados por ligantes. No caso dos receptores para o Glu, destacam-se os receptores ionotrópicos ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA), o N-metil-D-aspartato (NMDA) e o cainato. Estes receptores intermedeiam a entrada de cálcio (Ca^{2+}) ou sódio (Na^+). Assim, após a interação neurotransmissor-receptor, ocorre despolarização da membrana pós-sináptica. Os NT excitatórios incluem a acetilcolina (receptor nicotínico), a serotonina (receptor 5-HT₃) e o glutamato (receptores AMPA, NMDA e cainato). Os NT inibitórios, por sua vez, incluem o GABA e a glicina. Os receptores metabotrópicos estão associados à proteína G, aumentando ou diminuindo os níveis do segundo mensageiro: a adenosina monofostato cíclica (AMPc) nas células pós-sinápticas, o que deve-se a ativação ou inibição da adenilil-ciclase (MARKS & MARKS, 2007; BRESSAN & PILOWSKY, 2003;).

Após sua atividade no receptor, o Glu é recaptado da fenda sináptica por proteínas transportadoras glutaminérgicas, localizados em células gliais e neurônios pré-sinápticos. Assim, Glu é convertido em Gln pela glutamina sintetase, ou seja, ocorre uma via de reutilização. A Gln parte da célula glial para o neurônio pré-sináptico, quando volta a ser convertido em Glu (pela glutaminase), sendo armazenado novamente em vesículas glutaminérgicas (BRESSAN & PILOWSKY, 2003; MARKS & MARKS, 2007; MURRAY et al., 1998).

Acredita-se que o Glu esteja envolvido com funções cognitivas, de aprendizagem e de memória. Este fato pode ser associado à participação do receptor NMDA. Alterações bioquímicas quanto à recaptação de Glu ou uma hipofunção glutaminérgica tem sido estudado nas doenças psiquiátricas, embora mais estudos sejam necessários para elucidar esta via neuroquímica (Figura 1) (MENEGATTI et al., 2004; BRESSAN & PILOWSKY, 2003).

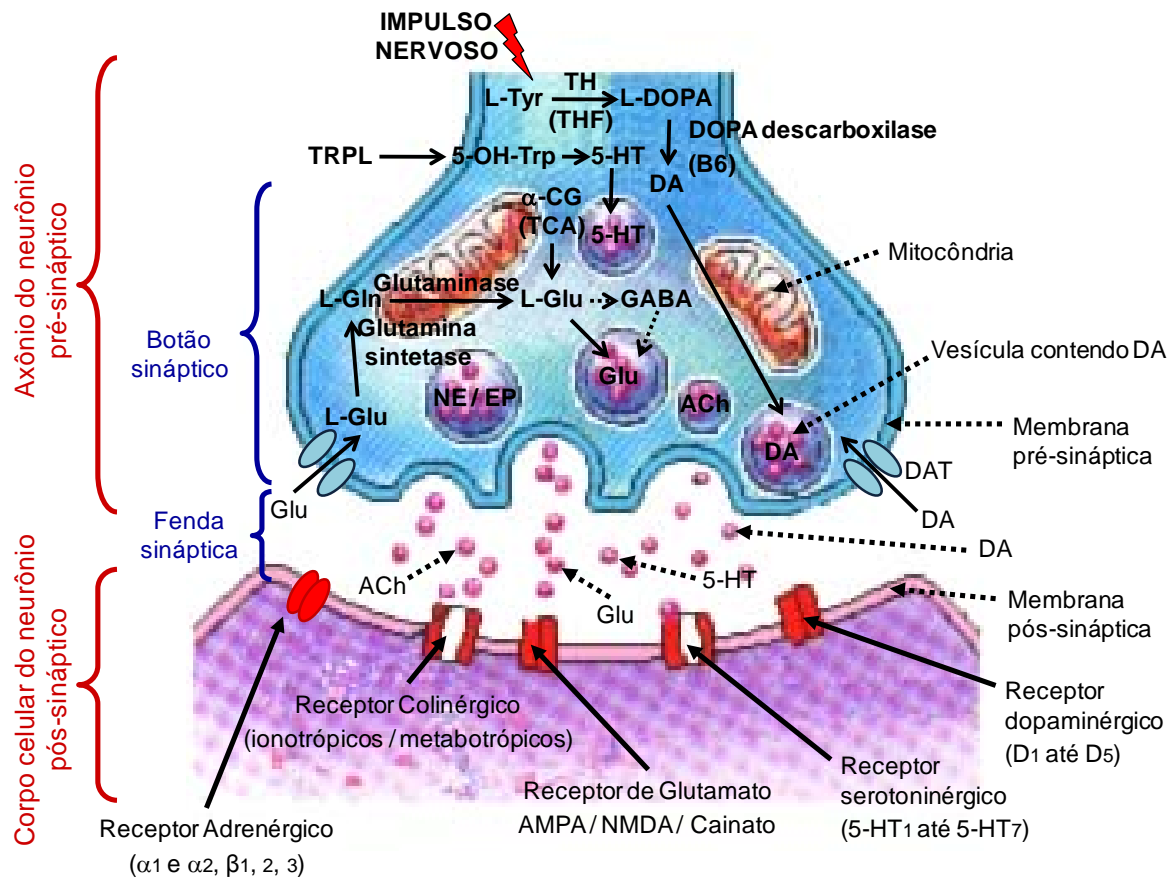


FIGURA 1. Principais neurotransmissores envolvidos na doença psiquiátrica esquizofrenia. Há uma grande variedade de receptores para neurotransmissores, os quais estão implicados na doença esquizofrênica. Os principais tipos de receptores apresentados na figura acima são: (1) receptores dopaminérgicos, presentes no neurônio pós-sináptico e subdividido em D₁ até D₅; (2) receptores serotoninérgicos que respondem a serotonina (5-HT), sendo divididos em 5-HT₁ até 5-HT₇; (3) receptores colinérgicos, que são proteínas integrais de membrana que geram respostas a partir da acetilcolina (ACh), sendo classificados em receptores nicotínicos ou ionotrópicos (que funcionam como canais iônicos de membrana) e receptores muscarínicos ou metabotrópicos (acoplados à proteína G e divididos em M₁ até M₅) e (4) receptores adrenérgicos ou adreno-receptores, que são receptores ligados à proteína G e alvo de catecolaminas, sendo subdivididos em α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 . Ainda existem os receptores histamínicos (não representados na figura), que no sistema nervoso central (SNC) encontram-se subdivididos em H₁, H₂ e H₃. Destaca-se a síntese de dopamina (DA) pela tirosina hidroxilase (TH), que converte o aminoácido L-tirosina (L-Tyr) em L-Dopa (levodopa ou 3,4-diidroxifenilalanina) junto com a coenzima tetraidrofolato (THF, vitamina B9). A L-Dopa é descarboxilado pela dopa descarboxilase, que tem como cofator a piridoxina (vitamina B6), para formar a DA. Após sua liberação, a DA interage com receptores dopaminérgicos do neurônio pós-sináptico. A DA pode sofrer recaptação por transportadores de dopamina (DAT), que são proteínas integrais de membrana localizadas no neurônio pré-sináptico. Os receptores D₁ e D₅ ativam a adenilil-ciclase (A.C.), enquanto que os receptores de dopamina D₂, D₃ e D₄ inibem esta enzima. Os receptores dopaminérgicos D₂ encontram-se elevados na esquizofrenia e a eficácia clínica dos fármacos neurolepticos ou antipsicóticos está correlacionada com sua capacidade de bloquear os receptores D₂ no sistema mesolímbico do cérebro, impedindo a hiperfunção dopaminérgica na doença.

Além da teoria genética e neuroquímica (através das disfunções dopaminérgica, serotoninérgica e glutamatérgica), ainda destaca-se a teoria psicanalítica, onde a fase oral do desenvolvimento psicológico do ser humano teria participação na doença psiquiátrica. Acredita-se, segundo esta teoria, que a ausência de relações interpessoais na infância teria participação na gênese e evolução da EQZ. O envolvimento dos receptores colinérgicos nicotínicos (RCN) na EQZ, pertencente da família dos ionotrópicos $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -dependentes, também tem sido estudado em função do grande número de PEQZ fumantes (cerca de 90%), quando comparados com os 30% de fumantes na população geral. A baixa atividade colinérgica está relacionada com déficits cognitivos e, desta forma, os antipsicóticos que aumentam a liberação de ACh no córtice pré-frontal e hipocampo podem beneficiar os PEQZ. Por fim, recentemente atenção tem sido focalizada ao aumento da atividade da PLA_2 no cérebro de PEQZ. A PLA_2 metaboliza fosfolípidos de membrana em ácidos graxos e lisofosfatidilcolina, este último teria ação citotóxica ao SNC em PEQZ (VENTURA et al. 2010; MARKS, MARKS & SMITH, 2007; STRIP, COUINARD & BOULAY, 2005; MENEGATTI et al., 2004).

3.5 TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

A psicopatia da EQZ não tem cura, embora a qualidade de vida do paciente possa ser preservada através do tratamento adequado. Após um longo curso da doença, o cérebro e a memória do paciente tende a sofrer deterioração. Isso parece ocorrer entre 5 a 10 anos iniciais da doença psiquiátrica. Passando esta fase, a doença tende a se estabilizar e alguma melhora pode ser observada, onde os mesmos são capazes de realizarem seus próprios cuidados pessoais, trabalhar e participar socialmente. Estudos indicam que este período está entre os 20 a 30 anos de idade. Entretanto, mais de 50% das pessoas com EQZ não recebem os cuidados adequados no período crítico da doença e que culturalmente PEQZ são tidos como “loucos” e tratados com indiferença. Enfim, a ausência de cuidados especiais nestes longos 5 ou 10 anos de doença só contribuem para agravar o quadro clínico futuro do paciente (OMS, 2010; MENEGATTI et al., 2004; WHO/MAS, 1998).

O uso de medicamentos antipsicóticos tem sido uma peça fundamental no

tratamento de pacientes portadores de EQZ. A descoberta dos antipsicóticos ditos de primeira geração (neurolépticos típicos), na década de 50, trouxe novas perspectivas e benefícios aos pacientes e seus familiares. Por exemplo, maior permanência do doente junto ao convívio familiar e, conseqüentemente, menor número e tempo de internações hospitalares. Este fato também tem impacto frente à sociedade, que acaba conhecendo e se acostumando com a presença de um paciente esquizofrênico na comunidade (AZEVEDO et al., 2006; ELKIS et al., 2007; MENEGATTI et al., 2004).

Os fármacos neurolépticos (também chamados de antipsicóticos ou antiesquizofrênicos) atuam sobre o sistema dopaminérgico e/ou serotoninérgico. Eles podem ser agrupados em duas categorias: “típicos” e “atípicos”. Os antipsicóticos ou neurolépticos “típicos” (“primeira geração”, “clássicos” ou “tradicionais”) incluem a perfenazina, a clorpromazina, a tioridazina e o haloperidol. Entre os antipsicóticos ou neurolépticos “atípicos” (“segunda geração”, “nova geração” ou “última geração”) destacamos a olanzapina, a risperidona, a quetiapina, a clozapina, a ziprasidona e o aripiprazol. Assim, os típicos inibem competitivamente os receptores dopaminérgicos, enquanto que os atípicos bloqueiam receptores serotoninérgicos (Tabela 3.1). Os fármacos neurolépticos são drogas lipossolúveis, o que significa dizer de fácil absorção através das microvilosidades intestinais e boa penetração através do SNC.

Entretanto, alguns fármacos atípicos atuam sobre uma variedade de receptores, além dos serotoninérgicos. Sendo assim, os principais tipos de receptores discutidos nesta unidade são: (1) receptores dopaminérgicos, presentes no neurônio pós-sináptico e subdividido em D_1 até D_5 ; (2) receptores serotoninérgicos que respondem a serotonina, sendo divididos em 5-HT₁ até 5-HT₇, sendo ainda subdivididos dentro do próprio grupo, por exemplo, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} e 5-HT_{5B}; (3) receptores colinérgicos, que são proteínas integrais de membrana que geram respostas a partir da ACh, sendo classificados em receptores nicotínicos ou ionotrópicos (que funcionam como canais iônicos de membrana) e receptores muscarínicos ou metabotrópicos (acoplados à proteína G e divididos em M_1 até M_5); (4) receptores adrenérgicos ou adrenorreceptores, que são receptores ligados à

proteína G e alvo de catecolaminas, sendo subdivididos em α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 ; e (5) receptores histamínicos, que no SNC encontram-se subdivididos em H₁, H₂ e H₃ (HOWLAND & MYCEK, 2007; GUYTON & HALL, 2006).

Tabela 3.1

Fármacos Neurolépticos Típicos e Atípicos

Típicos	Atípicos
Perfenazina	Olanzapina
Clorpromazina	Risperidona
Tioridazina	Quetiapina
Haloperidol	Clozapina
Sulpirida	Ziprasidona
	Aripiprazol

Principais antipsicóticos ou neurolépticos “típicos” (primeira geração, clássicos ou tradicionais) inibem competitivamente os receptores dopaminérgicos. Os antipsicóticos ou neurolépticos “atípicos” (segunda geração, nova geração ou última geração) bloqueiam receptores serotoninérgicos, embora alguns fármacos desta classe também atuem em receptores dopaminérgicos, colinérgicos, adrenérgicos e histamínicos.

3.5.1 Fármacos Neurolépticos e Sistema Dopaminérgico

Os antipsicóticos típicos (perfenazina, clorpromazina, tioridazina e haloperidol) inibem competitivamente os receptores dopaminérgicos. Os receptores de dopamina D₁ e D₅ ativam a adenilil-ciclase (A.C.), enquanto que os receptores de dopamina D₂, D₃ e D₄ inibem esta enzima. A eficácia clínica dos neurolépticos típicos está intimamente correlacionada com sua capacidade de bloquear os receptores D₂ (pós-sináptico) no sistema mesolímbico do cérebro (voltar a Figura 1) (HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.1.1 Perfenazina

A perfenazina (TRILAFON) produz efeitos EPS e discinesia tardia, ambas derivadas das propriedades bloqueadoras do receptor D₂ associado ao fármaco antipsicótico. Deste modo, o antagonismo ao receptor D₂ faz a mediação não apenas de efeitos terapêuticos, mas também é responsável por importantes efeitos

colaterais. Entre as reações adversas podemos citar os espasmos ou movimentos involuntários dos olhos, lábios, língua, face, braços e/ou pernas (BALLONE, 2010; DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.1.2 Clorpromazina

O cloridrato de clorpromazina (AMPLICTIL) é um medicamento que possui uma ação estabilizadora no SNC e periférico (SNP), também atuante sobre os receptores dopaminérgicos. Sua ação depressora seletiva sobre o SNC permite o controle dos mais variados tipos de excitação, sendo usado, assim, no tratamento das perturbações mentais e emocionais. Este fato justificaria o uso em PEQZ. Além disso, a clorpromazina possui propriedades neurolépticas, vagolíticas, simpatolíticas, sedativas e antieméticas. Tonteadas ao levantar-se (hipotensão postural), inquietação, dificuldade de ficar parado, constipação, alterações menstruais, galactorrêia e sedação foram as reações adversas encontradas na literatura (BALLONE, 2010; DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.1.3 Tioridazina

A tioridazina (MELLERIL) é um neuroléptico com atividade farmacológica similar à de outras fenotiazinas, mas seu espectro clínico mostra algumas diferenças significativas. Atua sobre receptores dopaminérgicos e apresenta menores efeitos extrapiramidais (EPS), bem como baixa atividade antiemética. As reações adversas associadas à tioridazina incluem a sedação, vertigem, hipotensão ortostática, congestão nasal, xerostomia (boca seca), distúrbios de acomodação visual, retenção ou incontinência urinária, galactorrêia, irregularidades menstruais, impotência sexual ou priapismo. Além disso, são relatados casos de erupções cutâneas alérgicas, fotossensibilidade, náuseas, constipação, alteração ponderal, hipertermia e icterícia. Há, por fim, relatos de síndrome maligna do neuroléptico (rigidez muscular, hipertermia, estado mental alterado, instabilidade autonômica), o que requer imediata descontinuação do tratamento medicamentoso (BALLONE, 2010; DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.1.4 Haloperidol

O haloperidol (HALDOL) é um fármaco neuroléptico, sendo um potente bloqueador dos receptores dopaminérgicos D₂. Com isso, apresenta uma ação incisiva sobre os delírios e as alucinações presentes em PEQZ. O medicamento também é um eficiente sedativo, o que justificaria redução da mania e agitação psicomotora. Todavia, este fármaco típico exibe maiores EPS, cuja atividade atinge os gânglios da base. Assim, distonia, parkinsonismo, discenia tardia e acatisia podem ser observadas. Entre as reações adversas destacam-se a hipertemia, as reações extrapiramidais, a sedação ou sonolência, as discinesias tardias, a impotência, a frigidez, a amenorréia, a galactorréia, a ginecomastia e hiperprolactinemia (BALLONE, 2010; DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.1.5 Sulpirida

A sulpirida (EQUILID) é um fármaco neuroléptico do grupo das benzamidas, antagonista farmacológico da dopamina. A sulpirida bloqueia os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, bem como pode atuar seletivamente bloqueando os receptores não-dependentes da adenilil-ciclase (A.C.), os receptores D₂. Além disso, bloqueia os receptores dopaminérgicos auto-inibitórios pré-sinápticos, aumentando a quantidade do neurotransmissor na fenda sináptica. As reações adversas no sistema neurológico incluem a sedação ou sonolência, a discinesia precoce (torcicolo espasmódico, crises oculogíricas e trismo (contratura dolorosa da musculatura da mandíbula) e síndrome extrapiramidal. O fármaco tem importante reação adversa sobre o sistema endócrino-metabólico, incluindo a hiperprolactinemia, que pode causar amenorréia, galactorréia, ginecomastia, impotência ou frigidez. Por fim, crises hipertensivas (em hipertensos) e hipotensão ortostática também são relatadas (BALLONE, 2010; DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.2 Fármacos Neurolépticos e Sistema Serotoninérgico

Os antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina, clozapina, ziprasidona e aripiprazol) bloqueiam receptores serotoninérgicos e, talvez outros receptores, como é o caso da clozapina em relação ao receptor de dopamina D_4 mencionada anteriormente. Estes fármacos atípicos tendem a inibir os receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina. Destaca-se, novamente, a clozapina que tem alta afinidade pelos receptores D_1 , D_4 , D_5 , $5-HT_2$, muscarínicos e α -adrenérgicos, mas também é antagonista do receptor D_2 . A risperidona bloqueia os receptores $5-HT_2$, enquanto que o aripiprazol é um agonista parcial dos receptores D_2 e $5-HT_{1A}$, bem como bloqueia os receptores $5-HT_{2A}$. Os antipsicóticos atípicos parecem exibir menor incidência de sintomas extrapiramidais quando comparados aos típicos (DAME, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.2.1 Olanzapina

A olanzapina (ZYPREXA) é uma droga antipsicótica que pertence à classe das tienobenzodiazepinas, quimicamente trata-se do 2-metil-4-(4metil-1-piperazinil)-10H-tieno-[2,3-b]-[1,5]-benzodiazepina. A droga antipsicótica possui afinidade pelos receptores de serotonina ($5-HT_{2A/C}$, $5-HT_3$, $5-HT_6$), bem como receptores dopaminérgicos (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 e D_5). Também possui afinidade para receptores muscarínicos M_1 - M_5 , α_1 -adrenérgico e histamínico H_1 , ou seja, possui um amplo espectro de afinidade. As reações adversas associadas ao fármaco incluem sonolência e ganho de peso. Em alguns casos, hiperprolactinemia é observada, embora leves e raramente associadas à ginecomastia e galactorrêia (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.2.2 Risperidona

A risperidona (RISPERDAL) é um antagonista seletivo de monoaminas, tendo elevada afinidade por receptores serotoninérgicos $5-HT_2$ e dopaminérgicos D_2 . A risperidona liga-se também a receptores α_1 -adrenérgicos e, com menor afinidade, a receptores histaminérgicos H_1 e α_2 -adrenérgicos. A droga não tem afinidade por receptores colinérgicos. Apesar da risperidona ser um potente

antagonista D₂, a que se atribui a melhora dos sintomas positivos da EQZ, ela produz menos depressão da atividade motora e indução de catalepsia (situação onde os membros se tornam rígidos e não há contrações efetiva, que pode durar minutos até dias numa condição fixa tipo estátua de cera) do que os neurolépticos convencionais. O antagonismo equilibrado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais extrapiramidais e ampliar a atividade terapêutica a sintomas negativos e afetivos da EQZ. As reações adversas incluem a perda de peso, nervosismo, distúrbios do sono, apatia, redução da capacidade de concentração, alterações visuais, hipotensão arterial, síncope (desmaio), exantema (erupção cutânea), prurido (coceira ou comichão), edema periférico e reação no local da injeção. Sintomas de hiperprolactinemia, lactação não puerperal, amenorréia, disfunção sexual, falha de ejaculação, redução da libido e disfunção erétil também são relatados. Ocasionalmente ocorrem discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna e convulsões. Variações hematológicas, como leucocitose, também têm sido observadas. Também, em alguns pacientes, tem sido relatado aumento das enzimas hepáticas. Por fim, a risperidona por via oral mostra efeitos adversos em relação à constipação, dor abdominal, rinite, incontinência urinária, priapismo, sonolência, vertigem, insônia, agitação, ansiedade, cefaléia, dispepsia, náusea/vômitos, alterações da temperatura corporal, intoxicação hídrica por polidipsia ou por síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético. Raramente vêm-se relatos de hiperglicemia e exacerbação de diabetes preexistente com administração de risperidona (DAME, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; ENLKIS & LOUZA, 2007).

3.5.2.3 Quetiapina

O fumarato de quetiapina (SEROQUEL) é um agente antipsicótico que interage com um enorme número de receptores, exibindo afinidade pelos receptores de serotonina (5-HT₂) no cérebro e pelos receptores de dopamina D₁ e D₂. A combinação de antagonismo pelo receptor 5-HT₂ em relação ao receptor D₂ contribui para as propriedades antipsicóticas deste fármaco, bem como presença de menor EPS. O fármaco também tem alta afinidade por

receptores histamínicos e α_1 -adrenérgicos, porém baixa afinidade por receptores α_2 -adrenérgicos. Não parece possuir afinidade por receptores muscarínicos ou colinérgicos. As reações adversas incluem tonturas, sonolência, constipação e xerostomia (DAME, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.2.4 Clozapina

A clozapina (LEPONEX) é um fármaco antipsicótico com ação distinta dos neurolépticos clássicos, usado pelo Hospital Psiquiátrico Britânico Maudsley, em Londres, desde 1990. Este fármaco apresenta fraca atividade bloqueadora dopaminérgica em receptores D_1 , D_2 , D_3 e D_5 , mas demonstra elevada potência em receptores D_4 . Além disso, possui um potente efeito antiadrenérgico, anticolinérgico, anti-histamínico e inibidor da reação de alerta. Propriedades anti-serotoninérgicas também são apresentadas. As reações adversas têm amplo espectro. No sistema hematológico causa desenvolvimento de granulocitopenia (diminuição do número de leucócitos granulares ou granulócitos) e agranulocitose (falta ou redução acentuada de leucócitos granulócitos, incluindo neutrófilos, basófilos e eosinófilos). Destacamos que a agranulocitose pode resultar em septicemia fatal e, portanto, a controle da contagem total de leucócitos torna-se de suma importância. Todavia, não há evidência sugestiva de uma relação causal entre a clozapina e qualquer tipo de leucemia. Em relação aos SNC, a clozapina tem sido associada à fadiga, sonolência, sedação, tontura e cefaléia. A clozapina pode causar alterações do eletroencefalograma (EEG) e reduz o limiar convulsivo de forma dose-dependente. Estudos também têm sido orientados na possibilidade de citotoxicidade e apoptose de neutrófilos em pacientes usuários de clozapina (DAME, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; BRESSAN, PILOWSKY & BUSATTO FILHO, 2001; WILLIAMS et al., 2000).

3.5.2.5 Ziprasidona

A ziprasidona (GEODON) possui uma alta afinidade pelos receptores de dopaminérgicos D_2 e afinidade maior pelos receptores serotoninérgicos $5-HT_{2A}$. A droga também interage com os receptores $5-HT_{2C}$, $5-HT_{1D}$ e $5-HT_{1A}$, com afinidade

igual ou maior à sua afinidade pelo receptor D_2 . A ziprasidona tem afinidade moderada pelos transportadores neuronais de serotonina e de norepinefrina (NE). Além disso, possui afinidade moderada pelos receptores histamínicos H_1 e receptores α_1 -adrenérgicos. Todavia, possui afinidade desprezível pelos receptores muscarínicos M_1 . Sugere-se que a atividade antipsicótica do fármaco seja mediada por atividade antagonista dos receptores $5-HT_{2A}$ e D_2 . A ziprasidona também é um potente antagonista dos receptores $5-HT_{2C}$ e $5-HT_{1D}$, sendo um potente agonista do receptor $5-HT_{1A}$ e inibe a recaptação neuronal de NE e serotonina. As reações adversas associadas à ziprasidona incluem anorexia, aumento de peso, xerostomia, diarreia, obstipação (ritmo intestinal irregular com fezes endurecidas e ressecadas), dispepsia, sonolência, distúrbios respiratórios, hipotensão ortostática, taquicardia, tontura, distonia, hipertonia, fraqueza, dor muscular, alterações visuais, dermatite fúngica e erupções cutâneas (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.2.6 Aripiprazol

O aripiprazol (ABILIFY) é uma droga que vem sendo usada no tratamento da EQZ, porém seu mecanismo de ação não é totalmente esclarecido. Acredita-se que a eficácia seja mediada através da combinação do agonismo parcial nos receptores D_2 dopaminérgicos e $5-HT_{1A}$ serotoninérgicos, bem como do antagonismo dos receptores $5-HT_{2A}$ serotoninérgicos. Interações com outros receptores (que não os de dopamina e de serotonina) tem sido estudo no aripiprazol, o que poderia explicar outros efeitos clínicos associados à droga. Entre as reações adversas, podemos citar a visão borrada, dor abdominal, dor nas costas, dispepsia (dificuldade de digestão ou má digestão), diarreia, xerostomia, mialgia, agitação, psicose, síndromes EPS, hipertonia, faringite, infecção do trato respiratório superior, dismenorréia e vaginite (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

3.5.3 Efeitos dos Fármacos Neurolépticos na Esquizofrenia

Os fármacos neurolépticos usados no tratamento da EQZ apresentam uma

série de efeitos, incluindo efeitos desejáveis e indesejáveis. Assim, a seguir vamos discutir os principais efeitos relatados na literatura, justificando-os bioquimicamente.

3.5.3.1 Redução dos Sintomas Positivos

Os sintomas positivos da EQZ (particularmente delírios e alucinações) diminuem quando os receptores D_2 no sistema mesolímbico do cérebro são bloqueados. A maioria dos neurolépticos possui afinidade para receptores dopaminérgicos D_2 , como a clozapina (fármaco atípico), a clorpromazina e o haloperidol (ambos típicos). A clozapina se diferencia dos demais fármacos antipsicóticos, pois apresenta afinidade similar para receptores D_1 e D_2 , bem como alta afinidade por receptores D_4 . Isso poderia explicar a menor incidência de EPS e alívio dos sintomas negativos da psicopatia (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.3.2 Alívio dos Sintomas Negativos

Os sintomas negativos da doença psiquiátrica (indiferença emocional, embotamento afetivo, falta de vontade ou de iniciativa, incapacidade de planejamento e de execução das atividades cotidianas, isolamento social e apatia) não respondem bem ao tratamento com fármacos atípicos e, particularmente, típicos. Exceção é feita em relação à clozapina (fármaco atípico), que tende a aliviar em alguma extensão os sintomas negativos da doença, sendo útil, portanto, no estabelecimento da vida de relação destes indivíduos (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.3.3 Efeitos Extrapiramidais

Os fármacos típicos (como o haloperidol) exibem maiores efeitos extrapiramidais (EPS) nos pacientes, ou seja, distonias (congelamento dos movimentos durante uma ação), sintomas tipo Parkinson (tremores de repouso e instabilidade postural), acatisia (intranquilidade motora) e discinesia tardia (movimentos involuntários anormais do corpo humano, incluindo pescoço, tronco e

membros). O bloqueio dos receptores dopaminérgicos geralmente causa um excesso de influência colinérgica, o que explicaria os efeitos adversos EPS. Em outras palavras, há um desequilíbrio neuroquímico dopamina-acetilcolina. Assim, o haloperidol (fármaco típico) tem grandes efeitos EPS por inibição preferencial da transmissão dopaminérgica, mas possui baixa atividade anticolinérgica. A administração de benzotropina (fármaco anticolinérgico), contudo, tende a estabelecer um novo equilíbrio, minimizando os efeitos EPS. Já a tioridazina (fármaco típico) mostra poucos efeitos EPS, já que a atividade colinérgica é fortemente deprimida. A clozapina (fármaco atípico), por sua vez, tem alta afinidade por receptores D_4 , o que explicaria sua menor capacidade de causar efeitos EPS. Por fim, a clozapina e risperidona (ambos fármacos atípicos) causam menores efeitos EPS por bloqueio dos receptores $5-HT_{2A}$, que como já foi dito, trata-se de uma subfamília dos receptores da serotonina endógena. Também se discute, atualmente, que os efeitos EPS devem-se ao bloqueio excessivo dos receptores dopaminérgicos D_2 na região do estriado, região cerebral responsável pelo controle da atividade motora fina (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.3.4 Efeitos Antieméticos

A maioria dos fármacos neurolépticos típicos, exceto a tioridazina, tem efeitos antieméticos, ou seja, alívio dos sintomas relacionados com o enjoo, náuseas e vômitos. Isso ocorre pelo bloqueio dos receptores D_2 dopaminérgicos da zona quimiorreceptora bulbar. Já os fármacos atípicos não são antieméticos eficazes (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.3.5 Efeitos Antimuscarínicos

Alguns fármacos neurolépticos típicos (tioridazina e clorpromazina) e atípicos (olanzapina e clozapina) ligam-se a receptores colinérgicos muscarínicos (receptores muscarínicos), bloqueando a ação da acetilcolina. Este efeito anticolinérgico tem ação sobre a íris e músculos ciliares do olho (causando visão

borrada), sistema do trato gastrointestinal (causando boca seca e constipação) e músculos lisos do trato urinário (causando alteração de tônus da bexiga urinária e retenção urinária).

3.5.3.6 Aumento da Prolactina

O receptor D₂ dopaminérgico na pituitária está envolvido no controle da liberação de prolactina através da inibição da adenilil-ciclase. Na hipófise anterior (adeno-hipófise), a inibição excessiva dos receptores D₂ dopaminérgicos na glândula pituitária por fármacos neurolépticos causa um aumento na secreção de prolactina. A prolactina estimula a produção de leite pelas glândulas mamárias, bem como o aumento das mamas. A hiperprolactinemia, neste caso, pode causar alterações na menstruação (amenorréia), galactorréia (produção de leite fora do período pós-parto ou de lactação) e infertilidade em mulheres. Em homens, o excesso de prolactina circulante causa impotência sexual (devido ao prejuízo na produção de testosterona) e ginecomastia (crescimento de mamas) (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; HOWLAND & MYCEK, 2007; GUYTON & HALL, 2006; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.3.7 Efeito Sedativo

Os antipsicóticos clorpromazina (típico) e clozapina (atípico) podem causar efeito sedativo, reduzindo a ansiedade e exercendo efeito calmante em alguns pacientes. Isso deve-se ao bloqueio dos receptores H₁ histamínicos (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; MENEGATTI et al., 2004).

3.5.3.8 Aumento do Peso Corporal

O uso de fármacos neurolépticos causa aumento do peso corporal e da adiposidade, o que tem sido associado à clozapina e olanzapina (antipsicóticos atípicos) (BOBO et al., 2010; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2006). No estudo de Hennekens et al. (2005), a incidência de ganho de peso em PEQZ tratados com fármacos antipsicóticos de primeira geração (tradicionais) é na

ordem de 80%. A olanzapina e a clozapina (fármacos atípicos) estão associados com o ganho ponderal excessivo, ou seja, de 4,15 e 4,45 kg, respectivamente. A clorpromazina e tiorizadina (típicos), bem como a risperidona (atípico), estão associados com ganho de peso moderado, oscilando de 2,10 até 3,19 kg. Já o haloperidol (típico) e ziprasidona (atípico) estão associados com o com ganho ponderal leve de 0,04 até 1,08 kg (MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; CERQUEIRA FILHO et al., 2006).

3.5.3.9 Hiperglicemia e Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus (DM) é uma síndrome clínica heterogênea caracterizada por anomalias endócrino-metabólicas que alteram a homeostase celular, gerando distúrbios no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas, secundários a uma deficiência insulínica absoluta ou relativa e/ou deficiente ação insulínica em tecidos-alvo. A doença gera hospitalizações decorrentes das complicações agudas (cetoacidose metabólica, coma hiperosmolar não-cetótico, acidose láctica e hipoglicemia) e crônicas (macroangiopatia, doença ocular, nefropatia, neuropatia e pé diabético). A prevalência de diabetes mellitus do tipo II (DM2) em PEQZ oscila entre 11,1% a 12,5% nestes pacientes, quando comparado com 6,2% da população geral, o que tem sido associado ao uso, por um período longo de 10 anos, de clozapina e olanzapina (neurolépticos atípicos). Estudos também sugerem presença de hiperinsulinemia com resistência periférica à insulina em esquizofrênicos usuários de drogas antipsicóticas (MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; CERQUEIRA FILHO et al., 2006; SBD, 2006; HENDERSON, 2000).

3.5.3.10 Dislipidemia e Doença Cardiovascular

A elevação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e da apolipoproteína B₁₀₀ (Apo-B₁₀₀) é encontrada em PEQZ, que pode ser um preditor para a doença cardiovascular (DCV) (CERQUEIRA FILHO et al., 2006). A doença arterial coronariana (DAC) é a causa mais comum de morte nos Estados Unidos e países industrializados. Dentre as cardiopatias, a doença isquêmica do coração (DIC) é a principal causa de óbito no mundo ocidental, sendo responsável por 80 a 90% dos

óbitos. Todavia, a principal causa de DIC é a obstrução das artérias coronárias associada à formação de placas ateroscleróticas (NOFER, 2002; STEVENS & LOWE, 2002; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, LLORENTE-CORTÉS & BADIMON, 2001; CARAMORI, 2000; SBC, 2001/2007). Entre os PEQZ, por sua vez, a DCV é a maior causa de óbito, correspondendo a 34% das mortes em homens e 31% em mulheres (CERQUEIRA FILHO et al., 2006). No estudo de Henderson et al. (2005), citado por Cerqueira Filho et al. (2006), o risco de DAC aumenta em 9% em PEQZ usuários de clozapina pelo período de 10 anos. A clozapina, olanzapina e quetiapina (antipsicóticos atípicos) apresentam maior propensão para a hipertrigliceridemia. Olanzapina e clozapina parecem induzir a hipercolesterolemia e aumento do LDL-C, correlacionados com aumento do risco para DAC. A hiperleptinemia também foi associada a estes fármacos (CERQUEIRA FILHO et al., 2006; CALLAGHAN et al., 2009). Todavia, a hiperleptinemia isolada não nos parece ter impacto no ganho ponderal. A leptina, um hormônio secretado pelo tecido adiposo com sinalização junto ao hipotálamo, controla a ingestão alimentar, o gasto energético basal e o peso corpóreo. Na presença de hiperleptinemia com resistência periférica à leptina, os pacientes desenvolvem obesidade. Enfim, vários estudos estão focalizando suas pesquisas no risco aumentado para DAC e alterações metabólicas com o uso de fármacos antipsicóticos, particularmente clozapina (ABESO 2009/2010; KELLY et al., 2009; CALLAGHAN et al., 2009; MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009).

O uso de fármacos neurolépticos típicos e atípicos é, atualmente, a única estratégia terapêutica eficaz no tratamento de pacientes portadores de EQZ. Alguns pacientes podem não responder completamente ao tratamento farmacológico administrado, enquanto que outros obtêm um sucesso até maior que o esperado. O objetivo é a normalização do comportamento destes pacientes, mas os efeitos adversos precisam ser levados em consideração. A presença de síndrome plurimetabólica (SPM), ou seja, intolerância à glicose, diabetes mellitus e/ou resistência periférica à insulina, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, HDL-C baixo, obesidade e microalbuminúria, é altamente prevalente em PEQZ usuários de fármacos antipsicóticos. A SPM aumenta o risco de óbitos por DAC. Ainda não existe um consenso ideal para o manejo de pacientes portadores de EQZ, embora vários países estejam discutindo tal abordagem, incluindo a França, Espanha, Alemanha, Reino Unido e Itália (CHAUCHRY et al., 2010; PADMAVATI et al., 2010;

ARANGO et al., 2008; HERT et al., 2008).

Talvez a eficácia maior de tratamento necessite de uma abordagem mais ampla, além do médico (clínico e psiquiatra) e enfermeiros. Há uma necessidade de compromisso e atuação de outros profissionais de saúde, incluindo nutricionistas, fisioterapeutas, educadores físicos e psicólogos. Poderíamos ainda relatar a necessidade de atuação do convívio familiar e da sociedade frente ao paciente portador da doença psiquiátrica. Por exemplo, em outubro de 2009, foi publicado no Clarín e no site do *International Association of Tango Therapy* (www.tangotherapy.org), na Argentina, um tratamento alternativo para estabilizar a EQZ. O trabalho tem sido realizado no Hospital Municipal José Tiburcio Borda, hospital psiquiátrico de Buenos Aires, onde PEQZ tem aula de Tango Argentino. Segundo relatos da psicóloga e coordenadora do hospital, Dra. Silva Perl, quando estão na aula de tango, os pacientes deixam de alucinar e se concentram em dançar, o que permite a comunicação com outras pessoas através do abraço, importante para os internados que tornaram-se exilados do mundo.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional transversal junto aos pacientes diagnosticados com Esquizofrenia, atendidos no Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ/HCPA), através do Sistema Único de Saúde (SUS), e separados de acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV (2003) e CID-10 (1993).

4.2 AMOSTRA

Usando dados encontrados na literatura para média e desvio padrão das variáveis analisadas (LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2006; LI et al., 2006), para um nível de confiança de 95%, e considerando o maior valor, o tamanho da amostra esperada foi de 70 pacientes. Em nosso estudo, foram utilizados 79 pacientes adultos, de ambos os sexos, diagnosticados com esquizofrenia, segundo DSM-IV e CID-10, freqüentadores do PRODESQ/HCPA e usuários de drogas antipsicóticas. Não houve restrições quanto à classe social, nível de escolaridade ou etnia neste estudo.

4.3 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados necessários à pesquisa foram obtidos em conjunto com a equipe do PRODESQ/HCPA, onde foi realizada a entrevista rotineira com os PEQZ. Todos

os dados coletados foram mantidos em completo e absoluto sigilo, privacidade e anonimato. Todos os PEQZ foram submetidos a avaliações antropométricas e exames laboratoriais a fim de estabelecer o estado nutricional desta população. Não houve necessidade de avaliação psiquiátrica, pois foram selecionados somente PEQZ previamente diagnosticados.

4.3.1 Termo de Consentimento

Para participar livremente da pesquisa, todos os pacientes (ou acompanhantes, quando necessário) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O TCLE foi apresentado de maneira clara e objetiva, demonstrando claramente a temática da pesquisa (Anexo 1).

4.3.2 Avaliação do Estado Nutricional

A fim de avaliar o estado nutricional dos PEQZ fez-se necessário a requisição de exames laboratoriais e uma avaliação antropométrica completa. A pressão arterial também aferida nesta população. Os dados foram registrados em um Formulário de Entrevista (Anexo 2) a fim de facilitar a coleta de dados. Salientamos que a requisição de exames laboratoriais é realizada de maneira rotineira no PRODESQ/HCPA. Todavia, uma avaliação antropométrica mais detalhada foi realizada pela equipe, como descrito a seguir.

4.3.2.1 Exames Laboratoriais

Exames laboratoriais são exigidos para o estudo e inclui a glicose de jejum e o perfil lipídico, incluindo os triglicerídeos (TG), o colesterol total (CT), o colesterol presente na lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e o colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), realizados no laboratório do HCPA. A única exigência foi um jejum de 12 horas para a avaliação da glicemia. O LDL-C é calculado pela equação de Friedewald: $LDL = CT - HDL - (TG/5)$; ou obtido diretamente pelo laboratório do HCPA. Os resultados obtidos são comparados com os valores de referência fornecidos pelas Diretrizes Brasileiras sobre as

Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001-2007) e Diretrizes da Sociedade de Diabetes (2006) (Tabela 4.1 e 4.2).

Tabela 4.1

Valores de referência dos lipídeos plasmáticos para indivíduos adultos (> 20 anos de idade) para o diagnóstico de dislipidemias

Perfil Lipídico	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito Alto
HDL-C	< 40	Baixo
	> 60	Alto
TG	< 150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito Alto

Fonte: III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias. *Arq. Bras. Cardiol.* 77 (Supl.III), 2001. Disponível em: <<http://www.icb.ufmg.br/biq/biq609/diretrizBR.pdf>>

Tabela 4.2

Valores de glicose plasmática para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos

Categoria	Jejum (mg/dL)	2h após 75 g de glicose
Glicemia normal	< 100	< 140
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200
Diabetes mellitus	≥ 126	≥ 200

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>>

4.3.2.2 Avaliação Antropométrica

Os dados antropométricos avaliados neste estudo, coletados por nutricionistas da equipe PRODESQ/HCPA, incluem o peso, a estatura, a

circunferência abdominal e o percentual de gordura corporal. A partir daí foram realizados os devidos cálculos, incluindo os cálculos de índice de massa corporal (IMC) e índice cintura-quadril (ICQ), bem como a interpretação e diagnóstico dos valores obtidos.

a) Técnicas de Mensuração

PESO. Na mensuração do peso corporal em quilogramas (kg), realizado em balança digital da marca Filizola, o avaliado foi orientado a permanecer descalço e com o mínimo de roupa possível. Ele deveria ficar de pé e com o plano dorsal do corpo em contato com a escala da balança, com afastamento lateral dos pés. A massa corporal foi distribuída igualmente entre ambos os pés. Por fim, o paciente é orientado para permanecer ereto e com o olhar num ponto fixo à sua frente, onde segue o registro do peso corporal (TIRAPGUI & RIBEIRO, 2009; DUARTE, 2007; COSTA, 2001; FILHO, 1999).

ESTATURA. Para a medição da estatura em metros (m), o paciente foi orientado para estar descalço ou com meias finas e o mínimo de roupas possível. O paciente foi orientado para ficar na posição anatômica sobre a base do estadiômetro afixado na parede. Os braços deveriam permanecer soltos ao longo do tronco e com as palmas da mão voltadas para as coxas. Os calcanhares deveriam permanecer unidos. A porção superior do crânio, as escápulas, os glúteos e os calcanhares deveriam tocar a borda vertical do estadiômetro, embora reajustes fossem realizados a fim de respeitar a postura natural de determinados pacientes. Os dados foram registrados na planilha (TIRAPGUI & RIBEIRO, 2009; DUARTE, 2007; COSTA, 2001; FILHO, 1999).

PERIMETRIA. Para a realização do cálculo do ICQ faz-se necessário a medida do perímetro da cintura em centímetros (CC em cm) e do quadril em centímetros (CQ em cm). A medida de cintura é realizada no plano transversal, na metade da distância entre o último arco costal e a crista ilíaca, com o avaliado em pé, em posição ortostática. A medida do quadril é realizada no plano transversal, no ponto de maior circunferência dos glúteos, com o avaliado na posição ortostática.

Para tais medidas, usa-se uma fita métrica inelástica e os dados foram devidamente registrados (TIRAPEGUI & RIBEIRO, 2009; DUARTE, 2007; COSTA, 2001; FILHO, 1999).

PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL. Para avaliação do percentual de gordura corporal (em percentual ou %) foi utilizada a impedância bioelétrica (bioimpedância elétrica) da marca Omron BF 300. Na mensuração do percentual de gordura corporal (%GC), o paciente foi orientado a permanecer descalço e com o mínimo de roupa possível. Ele deve ficar de pé, com os pés afastados e com os braços estendidos segurando firmemente o aparelho. A massa corporal foi orientada para ser distribuída igualmente entre ambos os pés. Além disso, o paciente foi orientado para permanecer ereto e com o olhar fixo para o aparelho que está segurando. A corrente elétrica, então, percorre o corpo do paciente e, após alguns instantes, um sinal sonoro é emitido, indicando o término da mensuração e o registro dos dados em planilha. Além disso, qualquer objeto de origem metálica é orientado a ser retirado antes da avaliação, o que inclui brincos, anéis, óculos, pulseiras ou *piercing* (TIRAPEGUI & RIBEIRO, 2009; DUARTE, 2007; COSTA, 2001; FILHO, 1999).

b) Operacionalização das Variáveis

A composição corporal, neste estudo, é entendida como a subdivisão de quatro variáveis: o percentual de massa livre de gordura ou massa corporal magra (MCM), o percentual de gordura corporal (%GC), o índice de massa corporal (IMC) e o índice cintura-quadril (ICQ). Assim, segue abaixo o cálculo destas variáveis.

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL. O índice de massa corporal (IMC) é determinado através do cálculo da razão entre a medida de massa corporal em quilogramas pela estatura em metros elevada ao quadrado ($IMC = \text{peso}/\text{estatura ao quadrado}$) (TIRAPEGUI & RIBEIRO, 2009; DUARTE, 2007; COSTA, 2001; FILHO, 1999). Os resultados obtidos são comparados com os valores de referência fornecidos pela Organização Mundial de Saúde (Tabela 4.3) (OMS, 1998).

ÍNDICE CINTURA-QUADRIL. O índice cintura-quadril (ICQ) refere à circunferência da cintura em centímetros (cm) dividida pela circunferência do quadril em centímetros (cm), ou seja, $ICQ = \text{cintura}/\text{quadril}$ (TIRAPEGUI & RIBEIRO, 2009; DUARTE, 2007; COSTA, 2001; FILHO, 1999). O resultado obtido é interpretado utilizando como referência a Tabela 4.4, segundo Filho (1999), onde um valor elevado sugere um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças. Na Tabela 4.5 apresentamos o risco aumentado para complicações metabólicas através da análise isolada do CC.

PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL. O percentual de gordura corporal, determinado pela bioimpedância elétrica, permite a classificação do estado nutricional dos pacientes atendidos no PRODESQ/HCPA. Não são necessários cálculos para o registro do percentual de gordura corporal, uma vez que o aparelho fornece imediatamente este valor. O resultado obtido é interpretado utilizando como referência a Tabela 4.6, segundo Lohman (1992).

Tabela 4.3

Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC)

Classificação	IMC (kg/m ²)
Desnutrição Severa	≤ 15,99
Desnutrição Moderado	16,00-16,99
Desnutrição Leve	17,00-18,49
Eutrófico ou Normalidade	18,50-24,99
Sobrepeso	25,00-29,99
Obesidade Grau I	30,00-34,99
Obesidade Grau II	35,00-39,99
Obesidade Grau III	≥ 40,00

Fonte: OMS. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series, 854. Genebra: Report of a WHO consultation on Obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneve: WHO, 1998.

Tabela 4.4

Risco de Desenvolvimento de Doenças através do Índice Cintura-Quadril (ICQ)

Classificação	ICQ (cm)
Homens	≥ 0,95
Mulheres	≤ 0,80

Fonte: FILHO, José Fernandes. *A Prática da Avaliação Física*. Rio de Janeiro: Shape Ed., 1999.

Tabela 4.5
Risco Aumentado para Complicações Metabólicas
através da Medida de Circunferência de Cintura (CC)

Sexo	Risco aumentado de complicações metabólicas	Risco muito aumentado de complicações metabólicas
Masculino	> 94 cm	> 102 cm
Feminino	> 80 cm	> 88 cm

Fonte: FILHO, José Fernandes. *A Prática da Avaliação Física*. Rio de Janeiro: Shape Ed., 1999.

Tabela 4.6
Padrões do Percentual de Gordura Corporal para Homens e Mulheres Adultas

Classificação	Homens (%)	Mulheres (%)
Risco (a)	≤ 5,00	≤ 8,00
Abaixo da média	6,00 – 14,00	9,00 – 22,00
Média	15,00	23,00
Acima da média	16,00 – 24,00	24,00 – 31,00
Risco (b)	≥ 25,00	≥ 32,00

Fonte: Lohman T.G. *Advances in body composition assessment: current issues in exercises science*. Illinois: Human Kinetic Publisher, 1992. Abreviaturas: Risco (a), risco de doenças e desordens associadas à desnutrição; Risco (b), risco de doenças associadas à obesidade.

4.3.2.3 Pressão Arterial

O esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, o esfigmomanômetro oscilométrico e o aparelho de pressão automática e digital com manguito Omron são normalmente utilizados para a aferição da pressão arterial. Os dados foram realizados pela equipe de nutricionistas do PRODESQ/HCPA ou fornecidos pelo HCPA. Os aparelhos são periodicamente testados e devidamente calibrados. Quando realizado pela equipe de nutricionistas, a aferição era realizada com auxílio do aparelho de pressão automática e digital e procedimento é descrito da seguinte maneira: 1) é explicado ao paciente o procedimento; 2) é certificado que o paciente não está com a bexiga cheia, não praticou esforço físico e não ingeriu alimentos neste período pré-medida; 3) o paciente é orientado para descansar, sentado, por 5 minutos em ambiente calmo, geralmente realizado no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do HCPA ou no ambulatório PRODESQ/HCPA; 4) sentado, com o braço repousado sobre a superfície firme da mesa, realiza-se a aferição da pressão arterial; 5) é localizada a artéria braquial do paciente por palpação; 6) coloca-se o manguito firmemente cerca de 2 ou 3 cm acima da fossa antecubital,

centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial; 7) o paciente é orientado a manter o braço na altura do coração; 8) o estetoscópio é colocado nos ouvidos do avaliador; 9) a campânula do estetoscópio é posicionada suavemente sobre a artéria braquial do avaliado, na fossa antecubital, evitando compressão excessiva; 10) é solicitado que o paciente não fale durante o procedimento de medição; 11) segue a inflação e deflação do aparelho, evitando-se o desconforto do paciente; 12) é realizado à ausculta dos sons sobre a artéria braquial, evitando-se compressão excessiva do estetoscópio sobre a área; 13) é determinado a pressão sistólica no momento do aparecimento do primeiro som (fase I de Korotkoff), que se intensifica com aumento da velocidade de deflação; 14) é determinado a pressão diastólica no desaparecimento completo dos sons (fase 5 de Korotkoff) e 15) os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) são registrados no formulário. O resultado obtido é interpretado utilizando como referência a Tabela 4.7, de acordo com as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2004).

Tabela 4.7

Classificação da pressão arterial para adultos (> 18 anos de idade), segundo critérios da IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Ideal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Nível Superior Elevado	130-139	85-89
Hipertensão Estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão Estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão Estágio 3	> 180	> 109

Fonte: IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 82 (Supl.IV), 2004. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/Diretriz%20HA.pdf>>

4.3.2.4 Aspectos Éticos

Todos os pacientes (ou acompanhantes, quando necessário) assinaram o TCLE, cadastrado no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (GPPG), aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

4.3.2.5 Tratamento Estatístico

A análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Science*, Versão 16.0 (SPSS 16.0). Os dados estão apresentados como média e desvio padrão, para variáveis com distribuição normal e mediana e intervalo interquartil, para variáveis sem distribuição normal. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar a associação entre o tempo de medicação e o aumento do risco de saúde através de medidas de avaliação do estado nutricional, considerando os pontos de corte estabelecidos pelas tabelas de Filho (1999) para a relação cintura-quadril e circunferência da cintura, e os pontos de corte estabelecidos por Lohman (1992) para o percentual de gordura corporal. Também foi realizado a correlação não-paramétrica de Spearman a fim de avaliar a correlação entre o tempo de uso de medicação e as variáveis antropométricas. Um $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5 RESULTADOS

A idade média dos pacientes neste estudo foi de 40,3 anos (DP \pm 10,4). A distribuição do gênero da população estudada foi de 74,7% do sexo masculino (59 pacientes) e 25,3% do sexo feminino (20 pacientes). Em relação ao peso, estatura e IMC os dados são: o peso médio da amostra foi de 79,5 kg (DP \pm 17,5); a estatura média foi de 1,69 m (DP \pm 0,09) e a média para o IMC foi de 27,7 kg/m² (DP \pm 5,6). Para os dados referentes aos perímetros corporais e ICQ, a média para a CC foi de 98,5 (DP \pm 14,3) e a média para a CQ foi de 102,9 (DP \pm 10,0). A média do ICQ, por sua vez, foi de 0,96 (DP \pm 0,09). O percentual de gordura corporal da amostra estudada foi de 28,9% (DP \pm 7,7). Estes dados encontram-se na Tabela 5.1.

Quanto à etnia, 86,1% eram brancos (68 pacientes), 12,6% negros (10 pacientes) e 1,3% de outras etnias (1 paciente), que encontram-se na Tabela 5.2.

Os indicadores de níveis de escolaridade da população estudada encontram-se na Tabela 5.3, onde 13,9% (11 pacientes) possuem ensino fundamental completo (1º grau completo) e 40,5% (32 pacientes) ensino incompleto. Ainda, 22,8% (18 pacientes) possuem ensino médio completo (2º grau completo) e 8,8% (7 pacientes) possuem incompleto. Quanto ao ensino superior (graduação), observa-se que 5,1% (4 pacientes) possuem terceiro grau completo, enquanto que 6,4% possuem o grau incompleto. Não há relatos de escolaridade em ensino superior do tipo mestrado ou doutorado. Além disso, 2,5% (2 pacientes) não sabem ou ignoram sua escolaridade.

O hábito de fumar (tabagismo), em ambos os sexos, também foi avaliado na amostra estudada. Neste sentido, 45,8% dos pacientes (n = 27) do sexo masculino

eram fumantes *versus* 15,0% dos pacientes (n = 3) no sexo feminino. Em relação aos não-fumantes, 54,2% dos pacientes (n = 32) do sexo masculino não tinham o hábito de fumar *versus* 85,0% dos pacientes (n = 7) do sexo feminino. Os dados em relação ao tabagismo encontram-se distribuídos na Tabela 5.4.

Tabela 5.1

Distribuição de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA, segundo idade, gênero, peso, estatura, IMC, CC, CQ, ICQ e %GC

Variáveis	Média	DP
Idade (anos)	40,3	10,4
Gênero		
- Masculino	74,7	-
- Feminino	25,3	-
Peso (kg)	79,5	17,5
Estatura (m)	1,69	0,09
IMC (kg/m ²)	27,7	5,6
CC (cm)	98,5	14,3
CQ (cm)	102,9	10,04
ICQ (cm)	0,96	0,09
%GC (%)	28,9	7,7

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal em kg/m²; CC, circunferência da cintura em cm; CQ, circunferência do quadril em cm; ICQ, índice cintura-quadril; %GC, percentual de gordura corporal em %; DP, desvio-dadrão.

Tabela 5.2

Distribuição da etnia, segundo critérios do IBGE, da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Etnia	Valor (%)
Brancos	86,1
Negros	12,6
Indígenas	0
Amarelos	0
Outros (pardos, mulatos, caboclos, cafusos)	1,3

Abreviatura: IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Tabela 5.3

Indicadores de níveis de escolaridade da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Níveis de Escolaridade	Completo (n e %)	Incompleto (n e %)
Ensino fundamental (1º grau)	11 (13,9%)	32 (40,5%)
Ensino médio (2º grau)	18 (22,8%)	7 (8,8%)
Ensino superior (graduação)	4 (5,1%)	5 (6,4%)
Ensino superior (mestrado/doutorado)	0 (0%)	0 (0%)
Nunca frequentou	0 (0%)	0 (0%)
Não sabe/ignorado	2 (2,5%)	0 (0%)

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal em kg/m²; CC, circunferência da cintura em cm; CQ, circunferência do quadril em cm; ICQ, índice cintura-quadril; %GC, percentual de gordura corporal em %.

Tabela 5.4

Distribuição do hábito de fumar (tabagismo) da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Sexo/Tabagismo	Fumante (n e %)	Não-fumante (n e %)
Masculino	27 (45,8%)	32 (54,2%)
Feminino	3 (15,0%)	17 (85,0%)

As características da pressão arterial, em ambos os sexos, foi avaliado na população estudada e apresentada na Tabela 5.5. No sexo masculino, podemos observar que 18,6% dos pacientes (n = 11) apresentam pressão arterial ideal (PAS/PAD < 120/80 mmHg), enquanto que 42,4% dos pacientes (n = 25) encontram-se dentro da normalidade para pressão arterial (PAS/PAD < 130/85 mmHg). Sendo assim, no sexo masculino, temos 61% dos pacientes (n = 36) sem alterações de pressão arterial. Em relação ao sexo feminino, podemos observar que 50,0% dos pacientes (n = 10) apresentam pressão arterial ideal (PAS/PAD < 120/80 mmHg), enquanto que 10,0% dos pacientes (n = 2) encontram-se dentro da normalidade para pressão arterial (PAS/PAD < 130/85 mmHg). Sendo assim, no sexo feminino, temos 60% dos pacientes (n = 12) sem alterações de pressão arterial. Um nível superior elevado da pressão arterial (PAS 130-139 mmHg; PAD 85-89 mmHg) é observada em 8,5% dos pacientes (n = 5) para o sexo masculino e 15,0% dos pacientes (n = 3) para o sexo feminino. Já a hipertensão arterial, classificada em

estágio (1, 2 e 3), segundo a IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2004), também foi avaliada. No sexo masculino, 22,0% dos pacientes (n = 13) apresentam Hipertensão Estágio 1 (PAS 140-159 mmHg; PAD 90-99 mmHg) *versus* 15,0% de pacientes (n = 3) do sexo feminino. A Hipertensão Estágio 2 (PAS 160-179 mmHg; PAD 100-109 mmHg) é observada em 5,1% dos pacientes (n = 3) do sexo masculino *versus* 10,0% de pacientes (n = 2) do sexo feminino. Por fim, a Hipertensão Estágio 3 (PAS > 180 mmHg; PAD > 110 mmHg) é observada em 3,4% dos pacientes (n = 2) do sexo masculino, mas em nenhum paciente do sexo feminino. A tabela de classificação da pressão arterial foi apresentada no item 4.3.2.3 do Capítulo 4 (Metodologia).

Tabela 5.5

Características da pressão arterial em ambos os sexos da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Classificação	Masculino (n e %)	Feminino (n e %)
Ideal	11 (18,6%)	10 (50,0%)
Normal	25 (42,4%)	2 (10,0%)
Nível Superior Elevado	5 (8,5%)	3 (15,0%)
Hipertensão Estágio 1	13 (22,0%)	3 (15,0%)
Hipertensão Estágio 2	3 (5,1%)	2 (10,0%)
Hipertensão Estágio 3	2 (3,4%)	0 (0%)

Em relação aos exames laboratoriais, destacamos a Tabela 5.6. Podemos observar na amostra estudada que a média para glicose de jejum foi de 100,1 mg/dL (DP \pm 11,7). Em relação ao perfil lipídico, encontramos os seguintes dados: CT com média de 193,3 mg/dL (DP \pm 45,2); LDL-C com média de 112,6 mg/dL (DP \pm 38,7); HDL-C com média de 43,4 mg/dL (DP \pm 13,2) e TG com média de 185,9 mg/dL (DP \pm 111,5).

Tabela 5.6

Avaliação de exames laboratoriais da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Exames	Média ± DP
Glicose (mg/dL)	100,1 ± 11,7
CT (mg/dL)	193,3 ± 45,2
LDL-C (mg/dL)	112,6 ± 38,7
HDL/C (mg/dL)	43,4 ± 13,2
TG (mg/dL)	185,9 ± 111,5

Abreviaturas: CT, colesterol total; LDL-C, colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade; HDL-C, colesterol presente na lipoproteína de alta densidade; TG, triglicerídeos.

Foi realizada, neste estudo, uma avaliação da frequência dos medicamentos de liberação controlado e livres mais utilizados pelos PEQZ atendido no PRODESQ/HCPA. A descrição detalhada é apresentada na Tabela 5.7. Com base nisso, podemos observar que a clozapina (neuroléptico atípico) apresentou uma frequência de 67,1% (usado, portanto, por 53 dos 79 pacientes estudados). O segundo e terceiro fármaco pertencem ao biperideno (fármaco anticolinérgico, que correspondeu a 26,6% dos casos) e o haloperidol (fármaco típico, que correspondeu a 25,3% dos casos).

A distribuição dos anos de doença, ou seja, dos anos em que o paciente é portador da doença psiquiátrica também foi avaliado em nosso estudo. Para tanto, os dados de diagnóstico para EQZ foi obtido junto ao Serviço de Psiquiatria do HCPA, através do sistema informatizado nas dependências do HCPA (Tabela 5.8), onde podemos observar que 44,3% (35 dos 79 pacientes) são portadores da doença a mais de 10 anos. Todavia, também confirmamos o início da doença junto a descrição dos pacientes e/ou familiares, seja durante a entrevista no ambulatório PRODESQ/HCPA ou através de contato telefônico para residência. Neste sentido, observamos que o início da doença relatado pelo paciente e/ou familiar (acompanhante) situa-se entre 18 e 29 anos, o que corresponde a 64,6% dos casos (51 pacientes dos 79 estudados) (Tabela 5.9).

Tabela 5.7

Avaliação dos medicamentos mais freqüentemente usados pela população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Fármacos	n (%)
Ácido valpróico (Depakene)	15 (19,0%)
Amitriptilina (Tryptanol)	5 (6,3%)
Bezafibrato (Cedur)	1 (1,3%)
Biperideno (Akineton)	21 (26,6%)
Captopril (Capoten)	0 (0%)
Carbamazepina (Tegretol)	1 (1,3%)
Lítio (Carbolitium)	10 (12,7%)
Citalopram (Cipramil)	0 (0%)
Clonazepam (Rivotril)	16 (20,3%)
Clorpromazina (Amplictil)	17 (21,5%)
Clozapina (Leponex)	53 (67,1%)
Diazepam (Dienpax)	5 (6,3%)
Fenobarbital (Gardenal)	1 (1,3%)
Fluoxetina (Prozac)	4 (5,1%)
Haloperidol (Haldol)	20 (25,3%)
Imipramina (Tofranil)	5 (6,3%)
Levomepromazina (Neozine)	2 (2,6%)
Levotiroxina (Puran T4)	2 (2,6%)
Metformina (Glifage)	2 (2,6%)
Metilfenidato (Ritalina)	1 (1,3%)
Olanzapina (Zyprexa)	2 (2,6%)
Paroxetina (Aropax)	4 (5,1%)
Pimozida (Orap)	1 (1,3%)
Propranolol (Propanolol)	6 (7,6%)
Risperidona (Risperdal)	11 (13,9%)
Sinvastatina (Zocor)	0 (0%)
Sulpirida (Equilid)	5 (6,3%)
Tioridazina (Melleril)	1 (1,3%)
Outros	22 (27,8%)

Tabela 5.8

Distribuição dos anos sendo portador da doença na população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Anos	n (%)
1 ano	2 (2,5%)
2 anos	12 (15,2%)
3 anos	3 (3,8%)
4 anos	2 (2,5%)
5 anos	6 (7,6%)
6-7 anos	7 (8,9%)
8-9 anos	12 (15,2%)
mais de 10 anos	35 (44,3%)

Tabela 5.9

Distribuição da idade de início da doença esquizofrênica relatada pela população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia, segundo critérios do DSM-IV e CID-10, atendidos no PRODESQ/HCPA

Anos	n (%)
3-10 anos	3 (3,8%)
10-17 anos	18 (35,3%)
18-29 anos	51 (64,6%)
30-60 anos	7 (8,9%)
mais de 60 anos	0 (0%)

A partir dos pontos de corte para a classificação do IMC, %GC, ICQ e CC foram realizados análises adicionais. Como podemos observar na Tabela 5.10, em relação ao ponto de corte para o IMC descrito pela OMS (1998), em nosso estudo 34,2% (27 pacientes) são considerados com excesso de peso ou sobrepeso (IMC 25,00-29,99 kg/m²), enquanto que 31,6% (25 pacientes) encontram-se Eutróficos (IMC entre 18,50-24,99 kg/m²). Para Obesidade Grau 1 (IMC 30,00-34,99 kg/m²) encontramos 24,1% (19 pacientes); para Obesidade Grau 2 (IMC 35,00-39,99 kg/m²) encontramos 6,3% (5 pacientes) e para Obesidade Grau 3 (IMC ≥ 40,00 kg/m²) encontramos 2,5% (2 pacientes). A desnutrição é verificada apenas em 1,3% dos casos (1 paciente).

Tabela 5.10

Distribuição do estado nutricional da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia de acordo com o ponto de corte para o Índice de Massa Corporal (IMC)

Classificação	n (%)
Desnutrição	1 (1,3%)
Eutrófico	25 (31,6%)
Sobrepeso	27 (34,2%)
Obesidade Grau I	19 (24,1%)
Obesidade Grau II	5 (6,3%)
Obesidade Grau III	2 (2,5%)

Nota: Pontos de corte usando como referência os dados fornecidos pela OMS. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series, 854. Genebra: Report of a WHO consultation on Obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneve: WHO, 1998.

Nesta mesma linha de análise estatística, realizamos a avaliação do %GC, segundo os pontos de corte descritos por Lohman (1992). Com base nisso, podemos observar que 60,8% (48 pacientes) estão em risco para doenças associadas à obesidade, enquanto que 35,4% (28 pacientes) estão com %GC acima da média esperada. Os dados podem ser acompanhados na Tabela 5.11.

Tabela 5.11

Distribuição do estado nutricional da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia de acordo com o ponto de corte para o percentual de gordura corporal em ambos os sexos

Classificação	n (%)
Risco (a)	0 (0%)
Abaixo da média	3 (3,8%)
Média	0 (0%)
Acima da média	28 (35,4%)
Risco (b)	48 (60,8%)

Nota: Pontes de corte usando como referência os dados fornecidos por Lohman T.G. *Advances in body composition assessment: current issues in exercises science*. Illinois: Human Kinetic Publisher, 1992. Abreviaturas: Risco (a), risco de doenças e desordens associadas à desnutrição; Risco (b), risco de doenças associadas à obesidade.

Procedemos com o mesmo tipo de análise estatística para o ICQ, segundo os pontos de corte descritos por Filho (1999). Observa-se, com isso, que 72,2% (57 pacientes) apresentam alto risco para o desenvolvimento de doenças. Ou seja, apresentam ICQ elevado ($\geq 0,95$ para homens e $\geq 0,80$ para mulheres). Sendo assim, 27,8% restantes (22 pacientes) encontram-se abaixo do ponto de corte para o risco de saúde (Tabela 5.12).

Uma análise da CC isoladamente, em relação ao ponto de corte descrito por Filho (1999) também foi realizada. Neste sentido, podemos observar que 45,6% (36 pacientes) apresentam risco muito aumentado para complicações metabólicas em função do elevado valor de CC. Ainda, 22,8% (18 pacientes) apresentam risco aumentado para complicações metabólicas, enquanto que 31,6% (25 pacientes) encontram-se com risco baixo para complicações metabólicas. Os dados são destacados na Tabela 5.13.

Tabela 5.12

Distribuição do estado nutricional da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia de acordo com o ponto de corte para o índice cintura-quadril (ICQ) em ambos os sexos

Classificação	n (%)
Baixo Risco	22 (27,8%)
Alto Risco	57 (72,2%)
- Homens ($\geq 0,95$)	
- Mulheres ($\geq 0,80$)	

Nota: Pontes de corte usando como referência os dados fornecidos José Fernandes Filho. *A Prática da Avaliação Física*. Rio de Janeiro: Shape Ed., 1999.

Tabela 5.13

Distribuição do estado nutricional da população de 79 pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia de acordo com o ponto de corte para a circunferência da cintura (CC) em ambos os sexos

Classificação	n (%)
Baixo risco	25 (31,6%)
Risco aumentado	18 (22,8%)
Risco muito aumentado	36 (45,6%)

Nota: Pontes de corte adaptados usando como referência os dados fornecidos José Fernandes Filho. *A Prática da Avaliação Física*. Rio de Janeiro: Shape Ed., 1999.

A associação entre o tempo de medicação e o aumento do risco de saúde através de medidas de avaliação do estado nutricional, isto é, IMC, CC, ICQ e %GC, também foi realizado em nosso estudo. Os dados são comparados através do teste de Kruskal-Wallis e apresentados na Tabela 5.14. Podemos observar que indivíduos com risco aumentado para o ICQ ($\geq 0,95$ para homens e $\geq 0,80$ para mulheres) apresentam maior tempo de uso de medicamento do que indivíduos abaixo deste ponto de corte (9,0 vs. 5,5, $p = 0,027$).

Tabela 5.14

Associação entre o tempo de uso de medicação e o aumento do risco de saúde através de medidas de avaliação do estado nutricional

Variáveis	n	Tempo de Medicação Mediana (p25-p75)	p
Estado Nutricional (IMC)			
- Eutrófico	25	9,0 (2,5-10,0)	0,263
- Sobrepeso	27	10,0 (5,0-10,0)	
- Obesidade	26	7,0 (4,75-10,0)	
Circunferência da cintura (CC)			
- Baixo risco	25	9,0 (2,0-10,0)	0,418
- Risco aumentado	18	9,5 (6,25-10,0)	
- Risco muito aumentado	36	9,0 (5,0-10,0)	
Índice cintura-quadril (ICQ)			
- Baixo risco	22	5,5 (2,0-10,0)	0,027
- Risco aumentado	57	9,0 (5,5-10,0)	
Percentual de gordura corporal (%GC)			
- Abaixo da média	3	2,0 (1,0-2,0)	0,111
- Acima da média	28	10,0 (7,0-10,0)	
- Risco B	48	8,5 (3,25-10,0)	

Nota: Dados comparados através do teste de Kruskal-Wallis.

Finalmente, a correlação entre o tempo de uso de medicação e as variáveis antropométricas foi realizada através do teste de correlação não-paramétrica de Spearman (Tabela 5.15). A análise de correlação não-paramétrica confirmou uma associação positiva e significativa entre o tempo de uso da medicação e a relação cintura quadril ($r = 0,263$, $p = 0,019$).

Tabela 5.15

Correlação entre o tempo de uso medicação e as variáveis antropométricas

Correlação analisada	Coefficiente de correlação*	p
Tempo de medicação x IMC	- 0,115	0,312
Tempo de medicação x CC	0,027	0,812
Tempo de medicação x ICQ	0,263	0,019
Tempo de medicação x %GC	- 0,102	0,369

Nota: * Coeficiente de correlação não-paramétrico de Spearman.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, realizado no PRODESQ/HCPA, com uma amostra de 79 pacientes portadores de EQZ, avaliou a associação entre o tempo de exposição aos medicamentos antipsicóticos e o estado nutricional destes pacientes. Neste sentido, foram realizadas coletas e análises de dados em homens e mulheres diagnosticados previamente com EQZ, segundo os critérios do DSM-IV e CID-10. As medidas de avaliação do estado nutricional utilizadas neste estudo foram o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura (CC), o índice cintura-quadril (ICQ) e o percentual de gordura corporal (%GC). Todavia, exames laboratoriais, incluindo a glicemia de jejum, o colesterol total (CT), o LDL-C, o HDL-C e os triglicerídeos (TG) também foram coletados e avaliados. No presente estudo foram avaliados, além dos parâmetros descritos, o hábito de fumar (tabagismo) e a pressão arterial, os quais serão devidamente discutidos a seguir.

A idade média dos PEQZ é de 40,3 anos ($DP \pm 10,4$), enquanto que o início da doença situa-se entre 18 e 29 anos em 64,6% dos casos. Este fato pode estar em desacordo com a literatura pesquisada, pois a doença costuma se manifestar no início da adolescência (15 anos de idade) e, em nosso estudo, manifestou-se tardiamente (OMS, 2010; MENEGATTI et al., 2004; TAYLOR, 1992). Além disso, 44,3% dos pacientes são portadores de EQZ a mais de 10 anos e, portanto, um longo curso da doença esquizofrênica. Períodos inferiores a este estão relacionados com deterioração acelerada do cérebro e da memória, enquanto que períodos superiores observam-se melhoria expresso na capacidade de convívio social e autonomia (OMS, 2010; MENEGATTI et al., 2004). Os PEQZ deste estudo expressam este grau de melhoria, demonstrado pelas atividades de cultura e lazer

junto ao Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do HCPA, onde são realizadas atividades de passeio e várias oficinas, incluindo aulas de alongamento, dança, esporte e construção do Jornal Caps desenvolvidos pelos PEQZ.

Os indicadores de níveis de escolaridade da população estudada (Tabela 5.3) revelam que a grande maioria dos PEQZ (40,5%) não possuem ensino fundamental completo (1º grau incompleto). Todavia, 22,8% dos PEQZ possuem ensino médio completo (2º grau completo), que é um número expressivo nesta população. Este fato poderia ser justificado pelo início tardio da doença nestes pacientes, onde os mesmos tendem a apresentar certo grau de escolaridade até que a doença se manifeste. Os relatórios técnicos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), divulgados entre 1993 e 2005, mostram que o grau de analfabetos vem decrescendo na última década. Segundo o IBGE, na zona urbana do Brasil, em 1993, tínhamos 29,2% da população adulta com escolaridade inferior a quatro anos de estudo, enquanto que em 2005 esta proporção foi de 19,3%. No meio rural, através da mesma comparação, os dados passaram de 62,4% para 45,8%. Os dados fornecidos pelo IBGE também revelam que a proporção de analfabetos era maior no Norte e Nordeste do Brasil. É importante destacar, contudo, a presença do analfabeto funcional em nossa população, incluindo PEQZ. O analfabeto funcional, ou seja, aquele indivíduo que possui a capacidade de decodificar minimamente as letras, formulando frases, sentenças e pequenos textos e números, não desenvolve a habilidade de interpretação de textos e de realizar operações matemáticas relativamente simples. Este fato não foi contemplado pela análise do IBGE e, nem mesmo, é foco de nosso estudo.

A literatura não faz distinção quanto ao sexo ou etnia na doença esquizofrênica (OMS, 2010; MENEGATTI et al., 2004; TAYLOR, 1992). Em nosso estudo, cabe salientar que a grande maioria dos PEQZ é do sexo masculino (74,7%) e branco (86,1%). Entretanto, o hábito de fumar representa 45,8% dos pacientes do sexo masculino e 15,0% dos pacientes do sexo feminino (Tabela 5.4), o que está de acordo com os dados apresentados no Brasil. Os dados fornecidos pela OMS (2010) e INCA (2010) estima que, no Brasil, aproximadamente 47% dos fumantes são homens e 12% são mulheres. O tabagismo é considerado a principal causa de morte

evitável em todo o mundo, segundo a OMS (2010). A OMS estima que um terço da população mundial adulta, isto é, 1 bilhão e 200 milhões de pessoas, sejam fumantes. O total de óbitos associados ao uso do tabaco atingiu 4,9 milhões de pessoas anualmente, o que corresponde a mais de 10 mil mortes diariamente (OMS, 2010, INCA, 2010).

Ainda em relação ao hábito de fumar, encontramos 30 pacientes fumantes e 49 pacientes não-fumantes, independente do sexo. Assim, a maioria da população deste estudo não tem o hábito de fumar. Este fato tem grande importância nas áreas de saúde, pois o tabaco possui mais 4.700 substâncias tóxicas, incluindo nicotina (responsável pela dependência química, que é incluída na classificação do CID-10 por causar alterações do SNC), o monóxido de carbono (o mesmo gás venenoso que sai do escapamento de automóveis) e o alcatrão (que possui aproximadamente 48 substâncias pré-cancerígenas). A própria fumaça do cigarro contém componentes tóxicos (monóxido de carbono, amônia, cetonas, formaldeído, acetaldeído, acroleína, entre outros), além de componentes inibidores da MAO, que aumenta a produção de FEA no cérebro, conduzindo aos relatos de mania, tensão e hiperatividade. Neste sentido, incentivar a abstinência do cigarro deve ser foco de trabalho junto a estes PEQZ (INCA, 2010).

Os PEQZ deste estudo apresentam IMC elevado ($27,7 \text{ kg/m}^2 \pm 5,6$) (Tabela 5.1), indicando a presença de sobrepeso nesta população, segundo OMS (1998). Usando como referência os pontos de corte estabelecidos pela OMS (1998) (Tabela 5.10), observa-se que 27 pacientes (34,2%) apresentam sobrepeso, enquanto que 25 pacientes (31,6%) encontram-se dentro da faixa de normalidade para o IMC ($18,50 - 24,99 \text{ kg/m}^2$). A obesidade (grau 1) foi encontrada em 19 pacientes (24,1%). Estes percentuais não diferem grandemente daqueles descritos em outros estudos. Por exemplo, no estudo de Leitão-Azevedo et al. (2006), os PEQZ com sobrepeso correspondiam a 39,6%, enquanto que aqueles com obesidade (grau 1) correspondiam a 22,3%.

A alta prevalência de sobrepeso-obesidade em PEQZ pode agregar uma nova patologia ao paciente, incluindo dislipidemia, DM2 e doenças cardiovasculares.

Esta situação ainda pode ser mais grave em PEQZ submetidos aos medicamentos antipsicóticos. O uso de fármacos neurolépticos atípicos, particularmente a clozapina e a olanzapina, causa um aumento de peso e adiposidade que pode oscilar entre 4,15 a 4,45 kg (BOBO et al., 2010; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2007; LEITÃO-AZEVEDO et al., 2006; HENNEKENS et al., 2005; MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; CERQUEIRA FILHO et al., 2006).

Neste estudo (Tabela 5.7), a fármaco mais prevalente foi a clozapina (67,1%), seguido do biperideno (26,6%) e haloperidol (25,3%). A clozapina possui atividade bloqueadora dopaminérgica, auxiliando no tratamento de PEQZ. Este fármaco se diferencia dos demais por apresentar afinidade para um grande número de receptores dopaminérgicos (D_1 até D_5), o que explicaria sua menor incidência de EPS e alívio dos sintomas negativos da psicopatia. Todavia, pode conduzir ao excesso de peso, desenvolvimento de granulocitopenia e agranulocitose, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento do LDL-C e maior risco para DAC. A prevalência de DM2 em PEQZ usuários de clozapina de longa data (mais de 10 anos) também é encontrada na literatura (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; CALLAGHAN et al., 2009; MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; HOWLAND & MYCEK, 2007; CERQUEIRA FILHO et al., 2006; SBD, 2006; MENEGATTI et al., 2004). O biperideno, que merece menção porque foi o segundo fármaco de prevalência em nosso estudo, é um agente anticolinérgico central, indicado no tratamento do parkinsonismo e reações adversas extrapiramidais, induzidas pelo bloqueio excessivo dos receptores dopaminérgicos. As reações adversas de interesse nutricional são a xerostomia, a dor epigástrica e a constipação, que podem atuar negativamente no estado nutricional de PEQZ submetidos à ingestão alimentar (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010). Por fim, o haloperidol, o terceiro fármaco mais prevalente, é outro potente bloqueador dos receptores dopaminérgicos, reduzindo as queixas de delírios e alucinações. Ele pode exibir maiores EPS, incluindo parkinsonismo, discenia tardia e acatisia. Alterações endócrinas também estão presentes, como a hiperprolactinemia (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007).

De acordo com Leitão-Azevedo et al. (2006), os PEQZ fazem uso

concomitante de vários fármacos, que podem concorrer para o ganho de peso e obesidade. O uso concomitante de vários fármacos também foi demonstrado em nosso estudo e na tabela a seguir (Tabela 6) podemos acompanhar os fármacos antipsicóticos (típicos e atípicos) mais prevalentes, distribuídos de maneira decrescente segundo percentual de uso em nosso estudo. Nesta tabela, com base nos encontrados na literatura, descrevemos a alteração negativa do estado nutricional associado ao fármaco especificado, mostrando, claramente, a importância do profissional nutricionista junto a estes pacientes.

Tabela 6

Avaliação dos medicamentos antipsicóticos (típicos e atípicos) mais freqüentes na população de esquizofrênicos, atendidos no PRODESQ/HCPA, e sua relação com estado nutricional alterado

Medicamentos	Receptores	Estado nutricional alterado
Clozapina (67,1%)	Dopaminérgicos (D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₄ , D ₅)	Ganho ponderal Aumento TG, CT e LDL-C Risco de DAC? Risco de DM2?
Haloperidol (25,3%):	Dopaminérgicos (D ₂)	Ganho ponderal Hiperprolactinemia
Clorpromazina (21,5%):	Dopaminérgicos	Ganho ponderal Constipação
Risperidona (13,9%):	Serotoninérgicos (5-HT ₂) Dopaminérgicos (D ₂) Adrenérgicos (α_1)	Hiperprolactinemia Raramente DM2
Sulpirida (6,3%):	Dopaminérgicos D ₂	Hiperprolactinemia
Olanzapina (2,6%):	Serotoninérgicos (5-HT _{2A/C} , 5-HT ₃ , 5-HT ₆) Dopaminérgicos (D ₁ até D ₅) Adrenérgicos (α_1) Colinérgicos do tipo muscarínicos (M ₁) Adrenérgicos (α_1) Histamínicos (H ₁)	Ganho ponderal Aumento TG, CT e LDL-C Risco de DAC? Risco de DM2? Hiperprolactinemia
Tioridazina (1,3%):	Dopaminérgicos	Ganho ponderal Xerostomia Constipação

Com base nos dados acima, podemos observar que alguns fármacos alteram negativamente o estado nutricional em PEQZ. Sendo assim, realizamos o teste de Kruskal-Wallis a fim de avaliar a associação entre o tempo de exposição aos medicamentos e o risco de saúde através de medidas de estado nutricional (Tabela 5.14), considerando os pontos de corte estabelecidos pelas tabelas de Filho (1999) para o ICC e CC; e os pontos de corte estabelecidos por Lohman (1992) para o %GC. Neste estudo, os PEQZ com risco aumentado para o ICQ ($\geq 0,95$ para homens e $\geq 0,80$ para mulheres) apresentam maior tempo de uso de medicação do que os pacientes abaixo deste ponto de corte (9,0 *versus* 5,5, $p = 0,027$). Realizamos, então, a análise de correlação não-paramétrica de Spearman (Tabela 5.15), que confirmou uma associação positiva e significativa entre o tempo de uso da medicação e o ICQ ($r = 0,263$; $p = 0,019$). Os demais resultados, tanto para o IMC, CC e %GC, não confirmaram uma associação positiva e significativa em nenhum dos testes neste estudo.

Obviamente não podemos extrapolar conclusões baseadas somente no ICQ. Por outro lado, existe uma íntima relação entre o ICQ e a obesidade abdominal ou central, sendo este um importante fator preditor de mortalidade, principalmente em mulheres (ABESO 2009/2010; SBC, 2007; CABRERA et al., 2005). O impacto positivo dos antipsicóticos (típicos e atípicos) no manejo da EQZ é incontestável, embora seu uso também esteja associado com o aumento da prevalência de distúrbios endócrino-metabólicos, obesidade, dislipidemia e DM2 (DAME, 2009/2010; KOROLKOVA, 2009/2010; CALLAGHAN et al., 2009; MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; HOWLAND & MYCEK, 2007; CERQUEIRA FILHO et al., 2006; SBD, 2006; MENEGATTI et al., 2004).

Estudos mostram que a gordura localizada na região do abdômen é fator de risco para doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e alguns tipos de cânceres, como o câncer de mama, de ovário e de endométrio em mulheres. Assim, a avaliação do risco de saúde através das medidas de CC e ICQ, neste estudo, revelam uma distribuição de gordura corporal na região central e elevado ICQ nestes pacientes (ABESO 2009/2010; MACHADO & SICHIERI, 2002). Cabe salientar que presença de gordura abdominal nestes pacientes pode ter relação com fatores

dietéticos (dieta hipercalórica, hiperlipídica e hiperglicídica), idade avançada e sedentarismo, fatores, estes, não considerados no presente trabalho.

A obesidade central é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, resultante de eventos ateroscleróticos (ABESO 2009/2010; SBC, 2007; CABRERA et al., 2005). A “hipótese de resposta à injúria” na aterosclerose mostra que a mesma trata-se de uma doença inflamatória fibroproliferativa crônica do endotélio vascular e, dessa forma, observa-se uma série de mecanismos envolvidos na disfunção endotelial (HOMEM DE BITTENCOURT Jr., 2007; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, LLORENTE-CORTÉS & BADIMON, 2001). Entre estes mecanismos, destaca-se a hipercolesterolemia e o aumento do LDL-C, que também estão presentes em PEQZ usuários de fármacos antipsicóticos (CALLAGHAN et al., 2009; CERQUEIRA FILHO et al., 2006). Entre os principais participantes da lesão aterosclerótica destaca-se o aumento do LDL-C, que sofre modificações oxidativas e proteolíticas por espécies reativas do oxigênio (ROS, *reactive oxygen species*) para gerar a lipoproteína de baixa densidade oxidada (ox-LDL, *oxidized low density lipoprotein*). As partículas de ox-LDLs, formadas a partir das LDLs no espaço subendotelial, têm um papel chave na lesão aterosclerótica, uma vez que participa de praticamente todas as etapas do processo aterogênico (HOMEM DE BITTENCOURT Jr., 2007; BARTON, TRAUPE & HAUDENSCHILD, 2003; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, LLORENTE-CORTÉS & BADIMON, 2001).

Há evidências, contudo, que os antioxidantes possuam um importante papel cardioprotetor em relação às DCV, onde parecem estar relacionados à desaceleração das modificações oxidativas e proteolíticas das LDLs por ROS (BOCK & PERALTA, 2006; SHANG, 2003; HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1999; SCHWENKE, 1998; BATLOUNI, 1997) e, neste sentido, o uso de fármacos antipsicóticos associados à terapia antioxidante poderia ser uma estratégia para preservar a função endotelial e desacelerar a progressão da lesão aterosclerótica.

A dislipidemia por hipercolesterolemia isolada (≥ 240 mg/dL), elevado LDL-C (≥ 160 mg/dL), baixo HDL-C (< 40 mg/dL) ou hiperlipidemia mista tem íntima relação com DAC (SBC, 2001; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, LLORENTE-CORTÉS & BADIMON,

2001; STEVENS & LOWE, 200). Todavia, a dislipidemia em PEQZ sob uso de medicação antipsicótica também é um importante preditor de DAC, que pode ser responsável por 34% dos óbitos em homens e 31% em mulheres (CERQUEIRA FILHO et al., 2006). No estudo de Henderson et al. (2005), citado por Cerqueira Filho et al. (2006), o risco de DAC aumenta em 9% em PEQZ usuários de clozapina pelo período de 10 anos. Este fármaco, como já foi dito, é usado em grande escala pelos PEQZ neste estudo (67,1% dos pacientes). Além da clozapina, o antipsicótico atípico olanzapina, também apresenta maior propensão para a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento do LDL-C e ganho ponderal, além da hiperprolactinemia (DAME, 2009/2010; HOWLAND & MYCEK, 2007; CERQUEIRA FILHO et al., 2006; CALLAGHAN et al., 2009; KELLY et al., 2009).

A presença de hipercolesterolemia e o aumento do LDL-C em PEQZ usuários de fármacos antipsicóticos também foram avaliados neste estudo. Entretanto, contrariando os demais estudos nesta área, os PEQZ deste estudo não apresentam dislipidemia. Na população estudada, a média do CT foi 193,3 mg/dL (valor de referência ótimo: < 200 mg/dL); a média do LDL-C foi de 112,6 mg/dL (desejável: 100-129 mg/dL); a média do HDL-C foi de 43,4 mg/dL (baixo: < 40 mg/dL) e a média do TG foi de 185,9 mg/dL (limítrofe: 150-200 mg/dL) (Tabela 5.6). Alguns fatores poderiam explicar a ausência de dislipidemia nestes pacientes: (1) a maioria dos PEQZ encontra-se classificados com sobrepeso (34,1%) e eutróficos (31,6%), enquanto que as maiores complicações de saúde associadas à obesidade são esperadas na obesidade severa (grau 2) e mórbida (grau 3); (2) os PEQZ deste estudo apresentam atividades junto ao CAPS do HCPA, que envolve atividades de passeio, alongamento, dança e esporte, responsáveis pelo gasto calórico com esforço físico, o que também explicaria o reduzido grau de obesos nesta população; e (3) a grande parcela dos PEQZ recebem auxílio nutricional junto ao ambulatório PRODESQ/HCPA, onde foi realizada a pesquisa. As orientações dietéticas junto aos PEQZ, realizadas por nutricionistas, se manifestam nas mudanças dos hábitos alimentares com impacto positivo sobre os exames laboratoriais. Desta forma, restrição de carboidratos simples e a ênfase por carboidratos complexos; a restrição de alimentos ricos em gordura saturada e colesterol com a ingestão moderada de gordura insaturada; a seleção de alimentos com proteína de alto valor biológico (PAVB) e a seleção de alimentos ricos em fibras, vitaminas e minerais contribuem

para o reduzido número de obesos nesta população, bem como a ausência de dislipidemia.

Em relação à glicemia, cabe salientar que a prevalência de DM2 em PEQZ é de oscila entre 11,1% a 12,5%, quando comparado com 6,2% da população geral. Isso tem sido associado ao uso, por um período longo de 10 anos, de clozapina e olanzapina (neurolépticos atípicos). Estudos também sugerem presença de hiperinsulinemia com resistência periférica à insulina em PEQZ usuários de drogas antipsicóticas (MONTELEONE, MARTIADIS & MAJ, 2009; CERQUEIRA FILHO et al., 2006; SBD, 2006). A hiperinsulinemia com resistência à insulina favorece o ganho de peso com acúmulo de lipídeos em adipócitos, decorrentes lipogênese hepática acelerada. A lipase lipoprotéica (LPL), a acetil-CoA carboxilase (ACC) e o complexo ácido graxo sintase (AGS) são exemplos de enzimas lipogênicas estimuladas pela hiperinsulinemia. Além disso, as alterações na leptina, resistina e adiponectina, secretadas pelos adipócitos, também contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina (VOET, VOET & PRATT, 2008; MARKS & MARKS, 2007; CHAMPE & HARVEY, 2006). Neste estudo, contudo, a média da glicemia foi 100,1 mg/dL (valor de referência: < 100 mg/dL) (Tabela 5.6). Portanto, os PEQZ deste estudo não são, necessariamente, diabéticos. A tolerância diminuída à glicose (> 100 até < 126 mg/dL) pode ser uma situação que requer atenção especial, embora cremos a necessidade de uma amostra maior do que a apresentada neste estudo.

Enfim, o ganho de peso está associado a uma série de fatores, incluindo idade avançada e o declínio do metabolismo basal, bem como o sedentarismo, os hábitos alimentares inadequados e a administração de múltiplos fármacos, como destacado por Leitão-Azevedo et al. (2006). Este trabalho apresenta evidências para sobrepeso (34,2%) (Tabela 5.10), elevado CC com risco aumentado para doenças (68,4%) (Tabela 5.13), elevado ICQ (72,2%) (Tabela 5.12) e elevado %GC com risco para doenças associadas à obesidade (96,2%) (Tabela 5.11). Todavia, apenas o ICQ mostrou associação e correlação positiva e significativa com o tempo de uso da medicação. A obesidade abdominal é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Embora o fármaco clozapina seja o mais prevalente, não podemos

afirmar que este seja o principal responsável pelo elevado ICQ, uma vez que PEQZ deste estudo usam concomitantemente vários medicamentos, incluindo antidepressivos, estabilizadores do humor, sedativos e ansiolíticos, bem como reguladores da função tireoidiana e anti-hipertensivos (Tabela 5.7). A psicopatia da EQZ não tem cura e uso de medicamentos antipsicóticos é peça fundamental no tratamento destes pacientes. A maioria dos fármacos antipsicóticos atua sobre os receptores dopaminérgicos, trazendo melhorias importantes ao paciente e seus familiares. Estas melhorias se mostram na redução dos sintomas positivos (delírios, alucinações, discurso e pensamento desorganizado e alterações de comportamento) com alguma redução dos sintomas negativos da doença (diminuição da capacidade mental, indiferença emocional, embotamento afetivo, falta de vontade ou iniciativa, incapacidade de planejamento e de execução das atividades cotidianas, isolamento social e apatia). Alguns fármacos podem expressar menores EPS e alívio dos sintomas negativos da psicopatia, como a clozapina. As melhorias também se mostram na maior permanência do doente junto ao convívio familiar e no menor número e tempo de internações hospitalares (AZEVEDO et al., 2006; ELKIS et al., 2007; MENEGATTI et al., 2004).

Obviamente, assim como em outros estudos, este também apresenta suas limitações. Por exemplo, embora saibamos que o início da doença se dá entre 18 e 29 anos (64,6%); que os PEQZ são portadores da doença a mais de 10 anos (44,3%); e que a medicação mais prevalente é a clozapina (67,1%), desconhecemos o peso inicial antes da manipulação de fármacos antipsicóticos e as dosagens das drogas utilizadas. Da mesma forma, embora saibamos que os PEQZ são atendidos no PRODESQ/HCPA, através do SUS, não foram levantados fatores sócio-econômicos e culturais desta população. Ainda, embora saibamos que os PEQZ do atendidos no ambulatório PRODESQ/HCPA recebam orientações nutricionais e dietéticas, desconhecemos o aporte de macro e micronutrientes ingeridos por esta população. Por fim, embora saibamos que os PEQZ freqüentam o CAPS e, conseqüentemente, exerçam atividades que exijam gastos calóricos (leve, moderado e/ou intenso), estes dados não foram devidamente coletados e calculados. Há, também, técnicas mais sofisticadas, como o mapeamento cerebral por imagem e o rastreamento de possíveis genes da EQZ, que poderiam enriquecer qualquer estudo na área de psiquiatria e neurociências. Estas limitações, somente agora evidentes,

servem de sugestões para estudos futuros nesta área de conhecimento. Apesar de todas estas limitações, o delineamento deste trabalho permite concluir a necessidade crescente de atuação multiprofissional junto à terapêutica da doença psiquiátrica, particularmente na EQZ. O trabalho em equipe permite uma fonte de distintas informações sobre o mesmo paciente, o que resulta numa visão mais abrangente do mesmo. O trabalho em equipe seria o “combustível” para motivar a equipe e colaboradores através de novas abordagens, soluções inovadoras e, com certeza, resultados eficazes e agradáveis para toda a equipe, pacientes e familiares.

CONCLUSÃO

A EQZ é um transtorno mental psicótico de afastamento da realidade, que acomete 24 milhões de habitantes em todo o mundo e que continua sendo uma doença sem cura e um grande mistério da neurociência. As características clínicas da doença acarretam prejuízos na estrutura familiar e social dos pacientes portadores da doença psiquiátrica, enquanto que o isolamento social torna-se evidente. Existe um forte componente genético associado à doença, onde vários genes estão envolvidos na gênese e evolução da doença psiquiátrica. Todavia, a doença possui uma heterogeneidade etiológica, dificultando uma classificação consistente entre genótipo e fenótipo. Sendo assim, as técnicas de mapeamento cerebral associados às técnicas de biologia molecular são promissoras nos próximos anos. Neste estudo, os PEQZ apresentaram elevado IMC (sobrepeso em 34,2% dos casos), bem como elevado CC (68,4%), ICQ (72,2%) e adiposidade (96,2%) com risco aumentado para alterações metabólicas à associada ao excesso de peso. Por outro lado, apenas o ICQ mostrou associação e correlação positiva e significativa com o tempo de uso da medicação e o aumento do risco de saúde. Na população estudada, não há relatos de hiperglicemia, DM2 e dislipidemia. Os PEQZ deste estudo também não apresentam hipertensão arterial. Por fim, o elevado ICQ apresenta íntima relação com obesidade central, sendo este um importante fator de risco para doença cardiovascular. Não devemos, contudo, extrapolar considerações em relação ao ICQ isolado e DAC, e tão pouco associar a prevalência de clozapina nestes pacientes com sobrepeso e complicações cardiovasculares. Concluímos, portanto, que mais estudos são necessários a fim de entender a complexidade da doença psiquiátrica e que a atuação da equipe multiprofissional faz-se necessária na terapêutica da EQZ.

REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 3.ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2009/2010. Disponível em:

<http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf>

Acesso em: fevereiro de 2010

AGUIAR, Carlos Clayton Torres et al. Esquizofrenia: uma doença inflamatória? *J Bras Psiquiatr* 59(1): 52-57, 2010.

ALEXANDER, Kathleen S. et al. Disruption of mesolimbic regulation of prefrontal cholinergic transmission in an animal model of chizophrenia and normalization by chronic clozapine treatment. *Neuropsychopharmacology* 34(13): 2710-2720, 2009.

ARANGO, Celso et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. *Schizophrenia Research* 104: 1-12, 2008.

ARARIPE NETO, Ary Gadelha de Alencar; BRESSAN, Rodrigo Affonseca; BUSATTO FILHO, Geraldo. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev Psiq Clin* 34(2): 198-203, 2007.

BALLONE, G. F. Antipsicóticos Típicos (Geral). PsiquWeb. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br>> Acesso em: 08 de agosto de 2010.

BARTON, Matthias; TRAUPE, Tobias; HAUDENSCHILD, Christian C. Endothelin, hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 14:477-490, 2003.

BATLOUNI, Michel. Hipótese oxidativa da aterosclerose e emprego dos antioxidantes na doença arterial coronária. *Arq Bras Cardiol* 68(1), 1997.

BERTOLA, Vivian et al. Association analysis between the C516T polymorphism in the 5HT_{2A} receptor gene and schizophrenia. *Arq Neuropsiquiatr* 65(1): 11-14, 2007.

BLOUIN, J.L. et al. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nature Genetics* 20: 70-73, 1998.

BOBO, William V. et al. Changes in weight and body mass index during treatment with melperone, clozapine and typical neuroleptics. *Psychiatry Research* 170: 114-119, 2010.

BOCK, Patrícia Martins; PERALTA, Joelso dos Santos. Radicais livres e antioxidantes. *Ciência em Movimento/Revista de Ciência da Saúde e Educação*. Porto Alegre: Editora Universitária Metodista, Ano VIII, n.15, 53-60, 2006.

BRESSAN, Rodrigo A.; PILOWSKY, Lyn; FILHO, Geraldo Busatto. Clozapine of treatment resistant-schizophrenia: what are the actual advances? *Rev Bras Psiquiatr* 23(2): 57-58, 2001.

BRESSAN, Rodrigo; PILOWSKY, Lyn S. Hipótese glutamínérgica da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 25(3): 177-183, 2003.

CALLAGHAN, Russell C. et al. Schizophrenia and the incidence of cardiovascular morbidity: a population-based longitudinal study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research* 115: 325-332, 2009.

CARAMORI, Paulo R. A., ZAGO, Alcides J. Disfunção endotelial e doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol* 75(2):163-172, 2000.

CASTRO-CHAVÉZ, Fernando. Genes implicados en la susceptibilidad a obesidad y genes antiobesidad. *Conceptos Clínicos y Terapéuticos* 63-94, 2005.

CERQUEIRA FILHO, Edilberto Amorim de et al. Dislipidemia e antipsicóticos atípicos. *J Bras Psiquiatr* 55(4): 296-307, 2006.

CHAMPE, Pamela C.; HARVEY, Richard A. *Bioquímica ilustrada*. Porto Alegre: ArtMed, 2006.

CHAUDHRY, I. B. et al. Management of physical health in patients with schizophrenia: international insights. *European Psychiatry* 25: S37-S40, 2010.

CHIBA, S. et al. Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse frontal cortex and hippocampus. *Journal of Neural Transmission* 113: 1337-1346, 2006.

CHOWDARI, K. V. e NIMGAONKAR, V. L. Esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 21, p. 8-13, 1999.

CID-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, CID-10, 1993),

COSTA, Roberto Fernandes da. Avaliação da Composição Corporal. São Paulo: Phorte Editora, 2001. 1 CD-ROM.

DAME. Dicionário de Administração de Medicamentos na Enfermagem. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Biomédicas Ltda (EPUD), 2009/2010.

DEVLIN, Thomas M. *Manual de Bioquímica com correlações clínicas*. 2.ed. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda, 2007.

DSM-IV. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (DSM-IV, 2003).

DUARTE, Antonio Cláudio Goulart. Avaliação Nutricional – Aspectos Clínicos e Laboratoriais. São Paulo: Atheneu, 2007

ELKIS, Helio et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiquiatr* 30(1): 77-85, 2008.

ELKIS, Helio ; LOUZA, Mario Rodrigues. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Clin* 34(2): 193-197, 2007.

FILHO, José Fernandes. *A Prática da Avaliação Física*. Rio de Janeiro: Shape Ed., 1999.

GIRGIS, R.R.; JAVITCH, J.A.; LIEBERMAN, J.A. Antipsychotic drugs mechanisms: links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway. *Molecular Psychiatry* 13: 918-929, 2008.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006.

HALLIWELL, Barry; GUTTERIDGE, John M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3.ed. Oxford University Press, 1999.

HANSSENS, Linda et al. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizophrenia disorder. *Schizophrenia Research* 106: 308-314, 2008.

HENDERSON, D.C. et al. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 157(6): 975-981, 2000.

HENNEKENS C.H. et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 150: 1115–1121, 2005.

HERT, Mare De et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophrenia Research* 101: 295-303, 2008.

HOMEM DE BITTENCOURT Jr., Paulo Ivo et al. LipoCardium: Endothelium-directed cyclopentenone prostaglandin-based liposome formulation that competely reverses atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 193: 245-258, 2007.

HORI, Hiroko et al. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropharmacology* 23: 170-177, 2000.

HOWLAND, Richard D.; MYCEK, Mary J. *Farmacologia Ilustrada*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/supme/analiseresultados1.shtm>>

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>> Acesso em: abril de 2010

INeC. Instituto de Neurociências e Comportamento. Papel da interação dopamina e óxido nítrico no sistema nervoso central. Disponível em: <<http://www.inecusp.org/cursos/cursol.htm>> Acesso em: junho de 2010

IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 82 (Supl.IV),

2004. Disponível em:

<<http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2004/Diretriz%20HA.pdf>> Acesso em: abril de 2010

KARAYIORGOU, Maria et al. Schizophrenia susceptibility association with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7612-7616, 1995.

KELLY, Deanna et al. Cardiac-related findings at autopsy in people with severe mental illness treated with clozapine or risperidone. *Schizophrenia Research* 107: 134-138, 2009.

KOROLKOVA, Andrejus. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. Edição 2009/2010.

LEITÃO-AZEVEDO, Carmem Lucia et al. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev Psiq Clin* 34(2): 184-188, 2007.

LEITÃO-AZEVEDO, Carmem Lucia et al. Sobrepeso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado com o uso de outros antipsicóticos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 28(2): 12-18, 2006.

LE-NICULESCU, H. et al. Towards understanding the schizophrenia code: an expanded convergent function Genomics approach. *Am J Med Genet Part 144B*: 129-158, 2007.

LI, Hui-Chun et al. Imbalance free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: a comparative study. *Journal of Zhejiang University Science (JZUS)*, 7(12): 981-986, 2006.

LIN, Ming-Wei et al. Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers on chromosome 13 in Caucasian but not Oriental populations. *Hum Genet* 99: 417-420, 1997.

LOBATO M. I. et al. Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Braz J Med Biol Res* 34(2): 155-163, 2001.

LOHMAN, T.G. *Advances in body composition assessment: current issues in exercises science*. Illinois: Human Kinetic Publisher, 1992.

LOPES-MACHADO, E.Z.; DUARTE, F. A. M. Localization of genes modulating the predisposition to schizophrenia: a revision. *Genetics and Molecular Biology* 23(3): 549-556, 2000.

MACHADO, Paula Aballo Nunes; SICHIERI, Rosely. Relação cintura-quadril e fatores de dieta em adultos. *Rev Saúde Pública* 36(2): 198-204, 2002.

MARKS, Dawn B.; MARKS, Allan D.; SMITH, Colleen M. Bioquímica Médica Básica: uma abordagem clínica. Porto Alegre: ArtMed, 2007.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; LLORENTE-CORTÉS, V.; BADIMON, L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol* 54: 218-231, 2001.

MENEGATTI, Ricardo et al. Esquizofrenia: quarenta anos da hipótese dopaminérgica sob a ótica da química medicinal. *Quim Nova* 27(3): 447-455, 2004.

MONTELEONE, Palmiero; MARTIADIS, Vassilis; MAJ, Mario. Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin N Am* 32: 775-794, 2009.

MURRAY, Robert K. et al. *Harper: Bioquímica*. 8.ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

NOFER, Jerzy-Roch et al. HDL and atherosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 161:1-16, 2002.

OMS. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Technical Report Series, 854. Genebra: OMS, 1995. WHO. Report of a WHO consultation on Obesity. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneve: WHO, 1998.

PADMAVATI, Ramachandran; McCREADIE, Robin G.; TIRUPATI, Srinivasan. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 121: 199-202, 2010.

PULVER, A.E. et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: Part 1. *American Journal of Medical Genetics* 54: 36-43, 1994.

REIS, Janice Sepúlveda et al. Diabetes Mellitus associado com drogas antipsicóticas atípicas: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(3): 488-493, 2007.

ROSSI, L.; TIRAPGUI, J. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 48(2): 227-233, 2004.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 77 (Suplemento III), 2001.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre as Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 88 (Supl.I), 2007.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus, 2006. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>> Acesso em: abril de 2010

SCHWARTZ, Barbara L. et al. Configural processing in face recognition in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry* 7(1): 15-39, 2002.

SCHWENKE, Dawn C. Antioxidants and atherogenesis. *J Nutr Biochem* 9: 424-445, 1998.

SHANG, Fu et al. Vitamin C and vitamin E restore the resistance of GSH-depleted lens cells to H₂O₂. *Free Radical Biology & Medicine* 34(5): 521-530, 2003.

STRIP, Emmanuel; CHOUINARD, Sylvie; BOULAY, Luc Jean. On the trail of a cognitive for the treatment of schizophrenia. *Progress in Neuro-Phychopharmacology & Biological Phychiatry* 29: 219-232, 2005.

TANAKA, Shoji. Model-based parametric study of frontostatal abnormalities in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry* 10 (17): 1-10, 2010.

TANAKA, Shoji. Model-based parametric study of frontostriatal abnormalities in Schizophrenia patients. *BMC Phychiatry* 10-17, 2010.

TAYLOR, Cecília Monat. *Fundamentos de Enfermagem Psiquiátrica*. Porto Alegre, Artes Médicas, 1992.

TIRAPÉGUI, Julio; RIBEIRO, Sandra Maria Lima. Avaliação Nutricional – Teoria e Prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009

TEIXEIRA, Paulo José Ribeiro; ROCHA, Fábio Lopes. Associação entre a síndrome metabólica e transtornos mentais. *Rev Psiq Clin* 34(1): 28-38, 2007.

VALLADA FILHO, Homero P.; SAMAIA, Helena. Esquizofrenia: aspectos éticos e estudos de fatores de risco. *Rev Bras Psiquiatr* 22 (Supl I): 2-4, 2000.

VENTURA, Ana L. M. et al. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Rev Psiquiatr Clin* 37(2): 66-72, 2010.

VOET, Donald; VOET, Judith G.; PRATT, Charlotte W. *Fundamentos de Bioquímica*. 2.ed. Porto Alegre: ArtMed, 2008.

WANG, Zuwei et al. Susceptibility of schizophrenia and affective disorder not associated with loci on chromosome 6q in Han Chinese population. *Behavioral and Brain Functions* 3: 46, 2007.

WHO. World Health Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>> Acesso em: julho de 2010.

WHO/MSA. Nations for Mental Health. Schizophrenia and Public Health. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse (MSA). World Health Organization (WHO), Geneva, 1998.

WILLIAMS, Dominic P. et al. Induction of metabolite-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Molecular Pharmacology* 58: 207-217, 2000.