



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Isabel de Andrade Amato

Fatores clínicos e metabólicos relacionados com ganho de peso em pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos.

CAMPINAS
2016

Isabel de Andrade Amato

Fatores clínicos e metabólicos relacionados com ganho de peso em pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências Médicas, área de concentração Saúde Mental.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA ISABEL DE ANDRADE AMATO E ORIENTADO PELO
PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO.

CAMPINAS
2016

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Am15f Amato, Isabel de Andrade, 1987-
Fatores clínicos e metabólicos relacionados com ganho de peso em pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos / Isabel de Andrade Amato. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Paulo Dalgarrondo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Antipsicóticos. 2. Ganho de peso. 3. Esquizofrenia. I. Dalgarrondo, Paulo, 1960-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Clinical and metabolic factors associated with weight gain in patients with schizophrenia spectrum disorders in the use of atypical antipsychotics

Palavras-chave em inglês:

Antipsychotic agents

Weight gain

Schizophrenia

Área de concentração: Saúde Mental

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Paulo Dalgarrondo [Orientador]

Cristiano de Souza Noto

Renata Cruz Soares de Azevedo

Data de defesa: 26-08-2016

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**ISABEL DE ANDRADE AMATO**

ORIENTADOR: PAULO DALGALARRONDO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). PAULO DALGALARRONDO**2. PROF(A). DR(A). CRISTIANO DE SOUZA NOTO****3. PROF(A). DR(A). RENATA CRUZ SOARES DE AZEVEDO**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 26/08/2016

Dedico este trabalho aos meus pais Lourdes e Domingos pelo incentivo e apoio em todas as minhas decisões e por, de muitas maneiras, despertarem em mim o interesse contínuo pelo conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor e Orientador Dr Paulo Dalgalarrodo que é inspiração não só pela maneira com que faz psiquiatria, mas principalmente pela sensibilidade com que olha a vida. Agradeço por ser o idealizador desse projeto e nunca deixar de acreditar.

Ao Professor Dr. Amilton Santos Júnior pela enorme dedicação e competência, pelo grande aprendizado e amizade sincera.

À Universidade Estadual de Campinas e especialmente ao Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria por ter me recebido como aluna de mestrado e por ter incentivado e permitido que esse projeto se iniciasse ainda no último ano de residência.

Ao Laboratório de Sinalização Celular sob coordenação do Professor Dr. Lício Augusto Velloso e, em especial a ele, pela parceria e por abrir um universo de conhecimento que se tornou fonte de curiosidade e admiração.

Ao Dr Renato de Oliveira e Silva, amigo querido e parceiro fiel dos anos de residência e desse trabalho, pela leveza, inteligência e doçura com as quais me ajudou a conduzir o mestrado e com quem dividi todos os aprendizados, incertezas e sucessos.

Ao meu esposo Flavio por sempre ter incentivado e apoiado o meu crescimento profissional e pessoal, por ser fonte de amor e certeza e por dividir comigo a caminhada da vida.

À minha família e aos amigos por serem sempre presentes e acreditarem.

Aos pacientes por possuírem grande sabedoria e solidariedade e por serem fonte de encantamento e vontade de continuar.

RESUMO

Os antipsicóticos atípicos são, atualmente, o pilar para a terapêutica medicamentosa dos transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia. Entretanto, é frequente a ocorrência de efeitos adversos metabólicos, dentre eles o ganho de peso e suas complicações. A gênese do ganho de peso secundário ao uso de antipsicóticos ainda não está bem estabelecida, mas há indícios da influência de fatores relacionados ao controle de apetite e saciedade e de fatores inflamatórios.

Objetivos: descrever aspectos sintomatológicos de pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia em uso de risperidona, olanzapina ou clozapina; verificar possíveis diferenças nas concentrações de adipocinas e marcadores inflamatórios entre os pacientes que ganharam ou não peso; avaliar qualidade de vida, autoimagem corporal, compulsão alimentar e sua possível associação com ganho ponderal. **Método:** Estudo transversal, realizado no ambulatório de psicóticos e egressos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC – UNICAMP), durante o período de março de 2014 a junho de 2015. Os pacientes que participaram do estudo foram divididos em dois grupos, os que ganharam peso e os que não ganharam peso com uso de antipsicóticos. Eles responderam um questionário sociodemográfico e os seguintes instrumentos: Escala para Avaliação da Sintomatologia Psicótica – PANSS, Escala de compulsão alimentar periódica – *Binge eating scale*, Escala adaptada de Imagem Corporal, Escala de qualidade de vida em esquizofrênicos – QLS-BR e Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ. Foram dosadas as seguintes adipocinas: TNF α , IL1 β , IL6, IL10, adiponectina e leptina. Foi realizada a bioimpedância de tais pacientes, além do cálculo de IMC. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 52 sujeitos, dos quais 29 (55,8%) não ganharam peso e 23 (44,2%) ganharam peso. Após o uso da medicação 16 (30,8%) dos sujeitos estavam eutróficos, 25 (48,15%) com sobrepeso e 10 (19,2%) obesos. Os indivíduos eram em sua maioria homens (37 - 71,2%) e a média de idade foi $33,79 \pm 12,0$ anos (IC 95%- 30,45- 37,13). As variáveis que se associaram negativamente com o ganho de peso foram: tempo de uso de medicação, tempo de doença, uso de clozapina e adiponectina. Escolaridade do chefe da família, *binge eating*, qualidade de vida, qualidade das relações familiares e concentrações de leptina foram mais elevadas entre os que ganharam peso. **Conclusões:** Concentrações mais elevadas de leptina e menores de adiponectina se associaram

significativamente com ganho de peso. Outros fatores inflamatórios, assim como atividade física, não apresentaram tal associação. Ao contrário do esperado, pacientes com maior ganho de peso pontuaram melhor em qualidade de vida e seus familiares possuíam maior escolaridade.

Antipsicóticos. Ganho de peso. Esquizofrenia.

ABSTRACT

Background/Objectives: Atypical antipsychotics (AA) are currently the mainstay for the pharmacological therapy of psychotic disorders. However, the occurrence of adverse effects is frequent, including weight gain and metabolic changes. The genesis of weight gain is not well established, but studies point to factors related to appetite control and to inflammatory markers. Aims: : to determine whether there were differences in the levels of adipokines and inflammatory markers among patients who gained weight using AA and those who did not; to assess possible associations of weight gain with quality of life, body self-image and binge eating. **Subjects/Methods:** This is a cross-sectional study, conducted with psychotic outpatients using AA (risperidone, olanzapine or clozapine); subjects were divided into two groups, those who gained weight and those who did not. The instruments used were: sociodemographic questionnaire; scale of psychotic symptoms (PANSS); Binge Eating Scale; adapted scale of body image; scale of Quality of Life for patients with Schizophrenia (QLS-BR); and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). The following adipokines were measured: TNF α , IL1 β , IL6, IL10, adiponectin and leptin. **Results:** There were included 52 subjects, among which 23 (44.2%) had gained weight. Subjects were mostly men (37; 71.2%) and the mean age was 33.8 \pm 12.0 years. Variables associated with not gaining weight gain were: duration of drug treatment, time since the first symptoms, use of clozapine and adiponectin levels. Variables associated with weight gain were: higher education of the household head, presence of food cravings, better quality of life and family relationships and higher leptin levels. **Conclusions:** higher concentrations of leptin and lower of adiponectin seemed to be important in the genesis of weight gain. Differently from what was expected, better quality of life, better relationship between patients and relatives, and higher degree of education of the householder were associated with weight gain

Antipsychotic agents. Weight gain. Schizophrenia.

Sumário

| | |
|-------------------------|-----|
| 1- Introdução..... | 11 |
| 2- Objetivos..... | 28 |
| 3 -Metodologia..... | 29 |
| 4- Resultados | 38 |
| 5- Discussão Geral..... | 66 |
| 6- Conclusão..... | 73 |
| 7- Referências..... | 74 |
| 8- Apêndices..... | 85 |
| 9-Anexos..... | 119 |

1- Introdução

Os transtornos do espectro da esquizofrenia têm sido considerados como heterogêneos, graves e com diferentes graus de incapacitação. Os sintomas psicóticos, de maneira geral, intrigam os clínicos há muitas décadas, pela sua apresentação psicopatológica multifacetada e pelo grande impacto na vida dos sujeitos acometidos¹

Após seis décadas de síntese e ampla utilização de drogas para o tratamento da esquizofrenia, foi possível observar diferentes perfis farmacológicos e um amplo leque de efeitos adversos, que incluem aumento de peso, transtornos metabólicos, transtornos cardiovasculares e morte prematura associada a doenças comuns².

Além dos riscos clínicos, tais efeitos colaterais são limitantes para satisfação dos pacientes com o seu próprio corpo, levam a sofrimento psíquico e podem também interferir com a adesão à medicação e a outras intervenções psicossociais³. Os efeitos metabólicos trazem preocupação ao clínico quanto ao tratamento e acompanhamento desses pacientes. O conhecimento científico sobre quais são os fatores relacionados ao ganho de peso é tema relevante e ainda não totalmente esclarecido.

1.1 Principais grupos nosológicos dos transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia

Os transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia são definidos, de acordo com o DSM–5, por anormalidades em um ou mais dos seguintes domínios: delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento desorganizado (incluindo catatônico) e sintomas negativo⁴. Os transtornos psicóticos primários são caracterizados por ausência de *insight* pelo paciente sobre a natureza desses sintomas, caracterizando um amplo comprometimento do juízo crítico da realidade. O diagnóstico de sintomas psicóticos é eminentemente clínico⁵⁻⁶⁻⁷

Os transtornos psicóticos pertencentes a esse grupo são: transtorno psicótico breve, transtorno esquizofreniforme, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno psicótico induzido por substância/medicamento, transtorno psicótico devido a outra condição médica, catatonia, outros transtornos do espectro da esquizofrenia e transtornos de personalidade esquizotípica⁴.

A principal representante desse grupo de transtornos é a esquizofrenia. Dados da revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o impacto

mundial dessa doença relataram uma taxa de prevalência de 0,92% para homens e 0,9% para mulheres⁸. Taxas de prevalência mais elevadas (próximas a 1%) também têm sido relatadas em estudos recentes realizados na América Latina e no Brasil.⁹⁻¹⁰

As diferentes estimativas de incidência da esquizofrenia sugerem a ocorrência 1 a 7 casos novos por ano para uma população de 10.000 habitantes, dependendo do critério diagnóstico adotado na estimativa. Estudos epidemiológicos realizados no Brasil estimaram incidência e prevalência compatíveis com as observadas em outros países. Não há consistência de possíveis diferenças na prevalência da esquizofrenia entre sexos, independentemente do método empregado nos diferentes levantamentos epidemiológicos. Casos novos de esquizofrenia raramente ocorrem antes da puberdade e acima dos 50 anos⁸.

1.2 Uso de antipsicóticos atípicos no manejo de transtornos do espectro da esquizofrenia

O tratamento dos transtornos do espectro da esquizofrenia abrange o tratamento da fase aguda, a estabilização e o tratamento de manutenção. Deve compreender abordagens medicamentosas e também não farmacológicas como formas específicas de intervenções psicossociais e psicoterapêuticas, abordagem de família e reinserção psicossocial⁷.

Dentre as abordagens medicamentosas, psicofármacos antipsicóticos são a base do tratamento dos transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia. Estes fármacos se dividem em típicos (ou de primeira geração) e atípicos (ou de segunda geração)¹¹.

Psicofármacos de primeira geração são eficazes na melhora de sintomas positivos, como alucinações e delírios. Com frequência, entretanto, podem ocasionar sintomas adversos perturbadores ou mesmo irreversíveis, como parkinsonismo, distonias, acatisia ou discinesia tardia, entre outros¹¹. Os antipsicóticos de segunda geração foram desenvolvidos com os objetivos de terem menos associações com sintomas extrapiramidais, hiperprolactinemia e/ou de possuir ação terapêutica sobre sintomas ditos negativos, como embotamento afetivo, diminuição da volição ou alteração na interação social¹².

A ação dos antipsicóticos de segunda geração sobre sintomas negativos revelou-se discreta, porém a eficácia terapêutica e a menor ocorrência de sintomas extrapiramidais fez com que o uso desses fármacos aumentasse. Atualmente, correspondem a mais de 90% dos antipsicóticos prescritos¹³.

O uso dos antipsicóticos atípicos tem sido associado ao aumento de risco cardiovascular, em virtude de complicações metabólicas, como ganho de peso, diabetes mellitus e dislipidemia. Essas alterações são frequentemente associadas a maior morbimortalidade e a gênese de seus mecanismos tem recebido crescente atenção⁹.

Serão descritos, a seguir, a farmacocinética e os principais efeitos colaterais metabólicos de três antipsicóticos de segunda geração, a risperidona, a olanzapina e a clozapina, que foram as drogas escolhidas para serem estudadas, por serem dentre aquelas que promovem ganho de peso, as mais utilizadas com pacientes psicóticos graves do nosso serviço.

1.2.1 Risperidona

A. Introdução

Entre os antipsicóticos atípicos, a risperidona é dos mais estudados e seu perfil farmacológico é dos mais simples¹⁰. Trata-se de um composto benzisoxazólico e sua ação terapêutica se deve ao potente e simultâneo antagonismo serotoninérgico (5-HT₂) e dopaminérgico (principalmente D₂ na via mesolímbica, embora também D₁>D₄>D₃), apesar de também ter ações anti alfa-1 e alfa2 adrenérgicas e anti-H₁ histamínicas, entre outras possíveis propriedades¹⁰⁻¹⁴. Suas características atípicas ocorrem especialmente em doses mais baixas, pois pode assemelhar-se aos antipsicóticos convencionais quando em altas doses, nas quais sintomas extrapiramidais adversos podem ser verificados¹⁵. O efeito terapêutico ocorre em uma a duas semanas após o início do uso¹⁰.

B. Farmacologia

A risperidona é bem absorvida pelo intestino e, em 92-94% dos caucasianos, é extensivamente metabolizada em 9-OH-risperidona no fígado, pelo complexo do citocromo 2D6, tendo uma meia vida de três horas. A 9-OH-risperidona é seu metabólito ativo na maioria dos pacientes¹⁶.

Drogas que induzem ou inibem os citocromos 2D6 podem alterar os níveis plasmáticos da risperidona, sendo necessário um acompanhamento cuidadoso

quando tais agentes são adicionados a pacientes em tratamento com esse fármaco¹⁷.

C. Efeitos adversos

A risperidona está associada com ganho de peso moderado e síndrome metabólica, em intensidade comparável à provocada por antipsicóticos típicos, porém menor do que aquela induzida pela clozapina e pela olanzapina¹⁵. Os mecanismos mediadores dessas alterações não são totalmente conhecidos. Quanto menor a idade e o peso antes do início do tratamento, maior tende a ser o ganho de peso¹⁸. Gênero masculino, eficácia e duração do tratamento e dose utilizada da risperidona parecem ser positivamente associadas à intensidade do ganho de peso¹⁵⁻⁻¹⁹. Tabagistas parecem ter maior propensão ao desenvolvimento de síndrome metabólica²⁰.

Há uma tendência maior de ocorrerem efeitos adversos extrapiramidais com a risperidona do que com quaisquer outros antipsicóticos atípicos, mas isso pode ser minimizado utilizando-se a menor dose com ação sobre os sintomas positivos e, se necessário, adicionando-se um medicamento anticolinérgico¹⁹. O uso combinado de antipsicóticos típicos com risperidona aumenta o risco dos efeitos extrapiramidais¹⁹. A risperidona não é bem tolerada por pacientes com doença de Parkinson¹⁹. Possivelmente, o risco de discinesia tardia em pacientes tratados com risperidona é menor do que com antipsicóticos típicos, especialmente nos idosos¹⁴.

1.2.2 Olanzapina

A. Introdução

A olanzapina é um antipsicótico atípico tienobenzodiazepínico. É eficaz no manejo de diversos transtornos psicóticos. Apesar de ter demonstrado eficácia um pouco maior do que outros antipsicóticos atípicos, também se associa a maior risco de ganho de peso e de distúrbios metabólicos²¹.

B. Farmacologia

A olanzapina possui ação bloqueadora dopaminérgica não seletiva, ou seja, age em receptores dopaminérgicos de D1 a D4. A ação sobre os receptores D2 reduz sintomas positivos da psicose e estabiliza os sintomas afetivos¹⁰⁻¹⁴.

Além disso, também bloqueia receptores de serotonina 2A, causando aumento da liberação de dopamina em certas regiões do cérebro, reduzindo efeitos colaterais motores e, possivelmente, agindo em sintomas cognitivos e afetivos¹⁰⁻¹⁴. A olanzapina também age em receptores colinérgicos, alfa-1 adrenérgicos e histamínicos, bloqueando-os²¹.

Sua meia-vida é de 33 horas, o que permite que seja tomada apenas uma vez ao dia; atinge o estado de equilíbrio com sete dias. Possui metabolismo hepático e seus metabólitos são pouco ativos. Liga-se a proteínas plasmáticas e é excretada por via renal²¹.

C. Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais comuns são: aumento de peso, aumento, usualmente transitório, das transaminases, sedação e sonolência²¹.

O bloqueio de receptores histamínicos associa-se à sedação. Ao bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos, pode causar tontura, sedação e hipotensão e a inibição muscarínica M1 pode causar boca seca, constipação e sedação. Os efeitos motores são mais raros²¹.

O ganho de peso, preocupação latente no uso dessa droga, talvez esteja relacionado às suas propriedades anti-histamínicas e antagonistas 5HT_{2C}: tal droga é das que tem maior afinidade pelo receptor histamínico. Ela está entre os antipsicóticos com os maiores índices de aumento ponderal e de riscos cardiometabólicos, sendo a média de ganho de peso em dez semanas de 3,51Kg. Estudos demonstram aumento dos níveis de triglicérides em jejum, do colesterol total e do LDL colesterol e aumento da resistência à insulina por um mecanismo farmacológico desconhecido. A olanzapina também está associada, raramente, com morte súbita e risco de vida por cetoacidose diabética²².

1.2.3 Clozapina

A. Introdução

A clozapina é também um antipsicótico atípico, do grupo dos dibenzodiazepínicos. Possui efeitos terapêuticos em pacientes que respondem mal ao tratamento com outros antipsicóticos e tem risco muito menor de efeitos colaterais extrapiramidas²¹. A superioridade terapêutica da clozapina sobre outros

antipsicóticos foi demonstrada em quatro aspectos: sintomas da esquizofrenia, ocorrência de recaídas, efeitos colaterais e grau de satisfação dos pacientes²¹.

A clozapina é indicada para redução do risco de comportamentos suicidas recorrentes em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e para o tratamento de esquizofrenia refratária. Também é aprovada para pacientes com resistência ao tratamento do transtorno bipolar e para pacientes agressivos/violentos com psicose²¹.

B. Farmacologia

O fármaco apresenta meia vida de 10-17 horas, o pico plasmático é atingido em uma a três horas e são necessários, aproximadamente, dez dias para a estabilização sérica. Apresenta metabolização hepática²¹. Age bloqueando receptores D2 de dopamina, reduzindo sintomas positivos da psicose e estabilizando os sintomas afetivos. Ao bloquear os receptores 2A de serotonina, causa aumento da liberação de dopamina em certas regiões do cérebro e, assim, reduz efeitos colaterais motores, possivelmente também contribuindo para a melhora de sintomas cognitivos e afetivos. O mecanismo de eficácia para pacientes psicóticos que não respondem a antipsicóticos convencionais é desconhecido¹⁰⁻¹⁴.

C. Efeitos adversos

Através do bloqueio de receptores de histamina, a clozapina pode causar sedação e ganho de peso; ao bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos, pode causar tontura, sedação e hipotensão; e, ao bloquear os receptores 1 muscarínicos, pode causar sialorréia, constipação e sedação. Outros efeitos colaterais são convulsões, com risco associado à dose, e síndrome neuroléptica maligna, mais provável quando a clozapina é utilizada com outro antipsicótico¹⁰⁻¹⁴.

A clozapina também pode ocasionar outros efeitos adversos: hiperglicemia, que, em alguns casos extremos, está associada a cetoacidose, coma hiperosmolar ou morte. Alterações de crase sanguínea não são comuns, mas, quando acontecem, pode ser fatais. Uma rara, mas potencialmente fatal discrasia sanguínea é a chamada agranulocitose. Ela pode ocorrer em cerca de 1,3% dos pacientes durante o primeiro ano da terapia com este fármaco. Outros efeitos sanguíneos, como neutropenia, podem acontecer. Os mecanismos responsáveis pelas alterações sanguíneas incluem efeitos tóxicos diretos sobre a medula óssea, a

formação de anticorpos contra precursores hematopoiéticos ou a destruição de células periféricas¹⁰⁻¹⁴⁻²².

O ganho de peso é frequente e pode ser bastante pronunciado. Uma média de 3,99kg após dez semanas de uso foi encontrada na literatura. Dos antipsicóticos existentes, é a que tem maior risco caádometabólicos, o que acontece em decorrência de aumento de triglicérides e da resistência à insulina por um mecanismo desconhecido, mas bastante postulado¹⁰⁻¹⁴⁻²².

1.3 Antipsicóticos e ganho de peso

O ganho de peso, em especial a adiposidade visceral, medida através da circunferência da cintura, é um dos componentes chave da síndrome metabólica. Essa é caracterizada, além da obesidade abdominal, por dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial sistêmica¹⁸. Os antipsicóticos, particularmente os de segunda geração, são associados à maior ocorrência de obesidade abdominal e síndrome metabólica²³.

Allison et al²². realizaram uma revisão da literatura, com metanálise, para estimar e comparar os efeitos de antipsicóticos convencionais e atípicos no ganho de peso. A partir desse estudo, as estimativas para ganho de peso em até dez semanas de tratamento foram: ziprasidona: 0,04 kg; risperidona: 2,10 kg; olanzapina: 4,15 kg; e clozapina: 4,45 kg. O estudo também indicou que os pacientes ganharam mais do que 5% de seu peso inicial e que o ganho de peso tornou-se mais pronunciado com o tempo²⁴.

Alméras et al., ao estudarem dados antropométricos e metabólicos associados ao tratamento com antipsicóticos, concluíram que pacientes tratados com risperidona ou olanzapina tiveram taxas de glicemia de jejum, concentrações de insulina e resistência à insulina mais elevados que controles²⁵.

O mecanismo pelo qual os antipsicóticos induzem o ganho de peso é complexo e multi-determinado²⁶. Uma série de sistemas mantém a homeostase energética, de modo que uma quantidade suficiente de energia esteja disponível e que a massa corporal permaneça estável²⁷. Através de fatores hormonais e sinais neurais aferentes, as informações sobre o estado nutricional são disponibilizadas para o sistema nervoso central, que as integra com informações cognitivas, visuais, olfatórias e gustatórias, e elabora respostas que mantêm essa homeostase ²⁸.

Neurônios presentes em diferentes núcleos do hipotálamo sintetizam substâncias orexígenas, que aumentam o apetite, e anorexígenas, que diminuem a sensação de fome. Os principais neuropeptídeos orexígenos são: o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado à cepa agouti (AgRP); os neuropeptídeos anorexígenos, por sua vez, compreendem a pró-ópio-melanocortina (POMC) e o fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente (CART)²⁹.

O NPY é abundantemente produzido e encontrado em várias regiões cerebrais. Os neurônios produtores desse neuropeptídeo projetam-se para outras áreas cerebrais, que contêm muitos receptores de leptina. As concentrações de leptina são, dessa forma, influenciadas pelo NPY³⁰. A redução das concentrações de leptina e insulina, como ocorre em casos de diminuição do peso corporal, aumenta a expressão de NPY no núcleo arqueado³¹. Isso promove aumento da tendência à ingestão alimentar, lipogênese e diminuição do gasto energético³².

O AgRP é um peptídeo que também tem sua produção influenciada pelas concentrações séricas de leptina e insulina, sendo a expressão do gene do AgRP inibida pela leptina. No entanto, sua ação é mais prolongada que a do NPY, tendo um potencial terapêutico nas doenças que cursam com anorexia e emagrecimento. O AgRP age, ainda, como um antagonista endógeno dos receptores de melanocortina, inibindo o efeito anorexígeno dessa e, desse modo, sua ação se reflete em aumento da ingestão alimentar²⁸.

A POMC é precursora de vários produtos, especialmente a melanocortina³³. Os efeitos anorexígenos da melanocortina são mediados por dois receptores, os receptores 3 e 4 de melanocortina, MC3R e MC4R, respectivamente. Em humanos, cerca de 5% dos casos de obesidade mórbida estão associados a mutações do gene do MC4R. Acredita-se que mutações do gene do MC3R também estejam associadas à obesidade e à resistência à insulina³⁴.

A presença do CART em várias regiões hipotalâmicas, hipofisárias e adrenais demonstra uma possível participação desse neuropeptídeo no controle neuroendócrino da alimentação, via eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e também na função sexual e no balanço de fluidos²⁹

Sabe-se que o aumento ponderal induzido por antipsicóticos tem considerável variabilidade individual, mesmo em indivíduos em uso do mesmo medicamento. Naturalmente, outros fatores, como diferenças de estilo de vida, alimentação e atividade física também influenciam no ganho de peso³⁵⁻³⁶.

Os efeitos relacionados com a modulação da sinalização hormonal da fome vem sendo apontados como fundamentais para o ganho de peso com antipsicóticos atípicos, sendo de grande importância as ações da leptina, do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), da adiponectina e de interleucinas inflamatórias. O impacto genético, particularmente dos genes do MC4R, do receptor de serotonina, da leptina, do neuropeptídeo Y e do receptor de canabinóide, também tem sido bastante estudado³⁷.

1.4 Inflamação e obesidade

A obesidade é reconhecida oficialmente como doença desde 1985³⁸. Tal condição patológica pode ser definida por acúmulo excessivo de gordura quando comparada com valores previstos para dada estatura, gênero e idade³⁹. Trata-se de uma doença complexa, de etiologia multifacetada, com sua própria fisiopatologia, comorbidades e capacidades desabilitantes⁴⁰.

O tecido adiposo atualmente é um dos principais focos das pesquisas em obesidade, a partir de uma revolução no entendimento da função biológica desse tecido. O órgão adiposo é composto por dois citotipos funcionalmente distintos: o tecido adiposo marrom (TAM) e o tecido adiposo branco (TAB)⁴¹.

Sabe-se que o tecido adiposo branco tem funções bem estabelecidas de estocar energia, proteger mecanicamente o organismo e regular a temperatura corporal. Além disso, é um órgão secretor, produz e libera vários fatores peptídicos e não peptídicos, que se relacionam com o sistema nervoso central, regulando o consumo e o gasto energético. Tais fatores são chamados de adipocinas⁴².

A obesidade foi associada à inflamação a partir da constatação de que muitas citocinas e proteínas, cujas concentrações aumentam em fases inflamatórias agudas (sendo, por isso, denominadas proteínas de fase aguda), apresentam-se elevadas também em pacientes obesos. Depois disso, provou-se que os adipócitos secretam várias dessas citocinas e proteínas de fase aguda que, direta ou indiretamente, elevam a produção e circulação de fatores relacionados com a inflamação⁴³⁻⁴⁴.

As adipocinas são hormônios protéicos tipicamente conhecidos como mediadores e reguladores de respostas imunes e inflamatórias. Outro efeito, como atuar no balanço energético, tem sido atribuído a elas. Dentre todas as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios, a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 10

(IL 10), a interleucina 1 beta (IL 1 β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a leptina e a adiponectina vem recebendo atenção especial na literatura especializada e terão suas ações pormenorizadas em seções subsequentes⁴⁵.

1.4.1 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma glicoproteína que possui predominantemente ação pró-inflamatória, porém apresenta também propriedades anti-inflamatórias, embora menos pronunciadas. Ela é um dos mais precoces e importantes mediadores das proteínas de fase aguda e é considerada pró-inflamatória por promover ativação de neutrófilos e macrófagos, além de maturação de linfócitos-T. Pode ser considerada como marcador do grau de lesões teciduais⁴⁶.

Na obesidade, sua concentração sérica está, de modo geral, aumentada, induzindo o fígado a produzir proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda que está diretamente ligada a processos aterogênicos, por causar disfunção endotelial. Outra ação da IL-6 cronicamente elevada é a redução da expressão de receptor da insulina, favorecendo diretamente a resistência insulínica⁴⁷.

A ação anti-inflamatória dessa citocina se dá por estímulo de outras duas citocinas anti-inflamatórias, a IL-1ra e a IL-10, que inibem a produção do TNF- α . A IL-6 também estimula diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando secreção de cortisol⁴⁸.

1.4.2 Interleucina 1 Beta (IL-1 β)

A família das IL-1 tem sido associada, mais do que qualquer outra família de citocinas, à patogênese de doenças inflamatórias agudas e crônicas⁴⁹. A IL-1 β , especificamente, é uma citocina fundamental na etiologia do diabetes tipo dois, pois tem sido associada à disfunção e morte das células beta do pâncreas, mecanismo fisiopatológico importante na etiologia dessa doença. O bloqueio da IL-1 β melhora a glicemia e a função secretora da célula beta em função da redução de marcadores de inflamação sistêmica. Por isso, essa citocina é tida como uma das responsáveis pelo aumento da glicemia e por alterações metabólicas⁵⁰.

1.4.3 Fator de necrose tumoral alfa (TNF α)

O polipeptídeo TNF- α é uma citocina pró-inflamatória. Inicialmente, foi denominado caquetina, pois foi identificado como produto de macrófagos durante

infecções, doenças neoplásicas, situações que contribuem para o desenvolvimento de caquexia⁴¹⁻⁴⁷. Em condições ditas fisiológicas, entretanto, é abundantemente produzido pelo tecido adiposo e associações positivas entre obesidade e concentrações plasmáticas de TNF- α são relatadas⁴¹.

O excesso de TNF- α está envolvido na resistência à insulina em indivíduos obesos⁴¹ e contribui para a redução de óxido nítrico, associando-se à disfunção endotelial e à aceleração de processos ateroscleróticos³¹. Possui ação de inibir a lipoproteína lipase e estimula a lipólise nos adipócitos, o que acarreta aumento da circulação de ácidos graxos⁵¹. Também é responsável por diminuir a expressão da adiponectina e por aumentar as concentrações de IL-6³¹.

1.4.4 Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 é um polipetídeo com clara função anti-inflamatória. Atua inibindo o TNF- α , a IL-6 e a IL-1; possuindo também efeitos supressivos importantes sobre linfócitos. Pode ser clinicamente útil para prevenir a rejeição de transplantes e tratar doenças autoimunes mediadas por células-T⁴⁷. Dados da literatura sugerem que a IL-10 possa ter um importante papel anti-inflamatório no sistema nervoso central, mais precisamente no hipotálamo, aumentando a sensibilidade deste à ação da leptina e da insulina. Desse modo, ocorreria uma tendência de diminuição da ingestão calórica e melhora no controle do balanço energético⁵²⁻⁵³.

1.4.5 Adiponectina

Conhecida por ser o mais abundante fator produzido exclusivamente pelo tecido adiposo, a adiponectina é um hormônio envolvido em diversas funções biológicas, na resposta inflamatória e na regulação do balanço energético⁵⁴.

Sobre o metabolismo lipídico, a adiponectina tem um papel estimulador da β -oxidação de ácidos graxos em vários tecidos, incluindo fígado e músculos. Estimula também a termogênese e o conseqüente aumento do gasto energético⁵⁵.

Sua ação anti-inflamatória se dá pela capacidade de regular negativamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente por se opor ao efeito do TNF- α e por inibir a expressão de IL-6. Além disso, induz a produção de IL-10 e possui outras características, como, por exemplo, ser antidiabética, aumentar a sensibilidade à insulina, ser antitumoral e antiaterogênica²⁹⁻⁴¹.

Ao contrário da maioria das adipocinas, a concentração plasmática de adiponectina em indivíduos obesos é menor do que a observada em eutróficos, sendo observada uma correlação negativa entre adiponectinemia e índice de massa corpórea. Homens possuem concentrações 40% menores de adiponectina que mulheres, possivelmente pelo fato de andrógenos inibirem a produção de adiponectina⁴¹.

1.4.6 Leptina

Descoberta em 1994, a leptina é um hormônio polipeptídico de 167 aminoácidos, codificado pelo gene *ob*, expresso principalmente nos adipócitos⁴¹. Sua atuação principal é fazer uma comunicação entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central (hipotálamo), regulando a ingestão alimentar, o gasto energético, a massa corporal e a adiposidade⁴¹⁻⁵⁶. Ela é transportada ativamente para o hipotálamo, onde atua inibindo neuropeptídeos relacionados ao apetite e a produção de substâncias anorexígenas³⁰⁻⁵⁶.

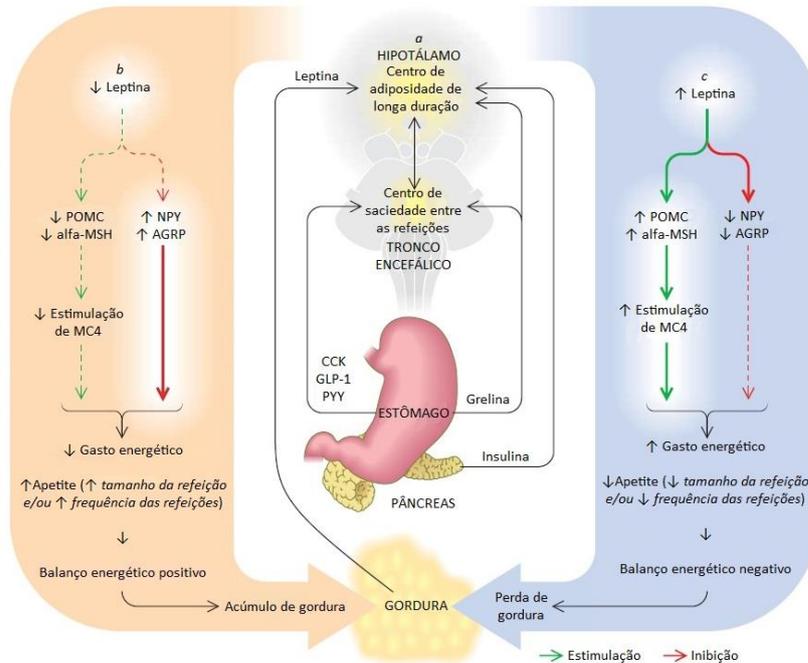
A leptina age em quatro peptídeos produzidos em neurônios do hipotálamo, mais especificamente do núcleo arqueado: o neuropeptídeo Y (NPY); o peptídeo relacionado à cepa agouti (AgRP); a pró-opiomelanocortina (POMC); e o fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente (CART). Embora seja um modelo incompleto, postula-se que a leptina suprima a atividade dos neurônios que produzem NPY/AGRP e que estimule a atividade de neurônios produtores de POMC ou CART⁵⁷.

A concentração sérica de leptina atua como sensor do equilíbrio energético, transmitindo ao hipotálamo informações referentes à energia acumulada no tecido adiposo. Se este acúmulo for alto, desencadeiam-se mecanismos necessários ao seu controle: diminuição do apetite e aumento do dispêndio energético. Em indivíduos obesos, todavia, estes mecanismos estão comprometidos, pois, embora tenham elevadas concentrações de leptina, ocorre resistência aos seus efeitos: é a chamada resistência a leptina⁵⁸⁻⁵⁹.

A leptina também exerce influência no sistema imune, pois aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias que, por sua vez, também aumentam a leptinemia⁴¹⁻⁵⁶. A concentração de leptina está relacionada diretamente com a quantidade de tecido adiposo⁵⁶. Estima-se que indivíduos obesos apresentem concentrações cinco vezes mais altas que sujeitos magros²⁹.

A figura 1 mostra, resumidamente, a ação da leptina na manutenção da homeostase energética

Figura 1: Leptina e o controle do sistema nervoso central sobre a homeostase energética⁶⁰



1.5 Esquizofrenia e inflamação

As causas da esquizofrenia ainda são desconhecidas. Dentre as explicações etiológicas, várias hipóteses que relacionam infecções e doenças autoimunes inflamatórias com sintomas psicóticos têm sido propostas⁶¹⁻⁶².

A hipótese de que uma disfunção imunológica faça parte da etiologia de quadros psicóticos é antiga⁵⁷. No século XIX, aproximadamente um terço dos pacientes com transtornos psiquiátricos da Europa tinham neurosífilis⁶³. No século XX, tornou-se evidente que infecções virais poderiam desempenhar um papel causal, em especial os vírus influenza, rubéola e pólio foram associados com transtornos mentais⁶³. O fato de mulheres com infecções virais ou bacterianas durante a gestação terem risco maior de ter filhos que desenvolvam esquizofrenia também corrobora essa hipótese⁶²⁻⁶⁴.

Concentrações anormais de proteínas de fase aguda e monócitos tem sido relatadas em pacientes com esquizofrenia. Observa-se, também, a razão CD4/CD8 reduzida, números anormais de linfócitos e aumento do estresse oxidativo nessa população⁶⁴. O aumento crônico de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) em pacientes com esquizofrenia levantou a hipótese da mudança no perfil de resposta imune desses indivíduos, de celular para humoral. A literatura mostra uma elevação nas concentrações níveis de citocinas pró-inflamatórias e de seus correspondentes receptores em soro de pacientes virgens de tratamento, em primeiro episódio de psicose. Concentrações mais elevadas de interleucina IL-1 β , e de receptores solúveis de IL- 2, IL- 6 , e TNF- α foram encontradas . Estas alterações inflamatórias têm se associado ao início da doença⁶⁵.

Existe, também, a hipótese de que, em pacientes com transtornos psicóticos, a micróglia ative macrófagos no sistema nervoso central, liberando citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) e radicais livres. Esse processo levaria a alterações na neurogênese, degradação neuronal e anormalidades na substância branca⁶²⁻⁶⁴.

O aumento de citocinas em indivíduos com esquizofrenia é bem descrito na literatura, porém há controvérsias entre estudos *in vivo* e *in vitro* e sobre quais substâncias estão ou não aumentadas. Miller et al⁶⁴- analisaram dados combinados de 40 estudos e encontraram claros aumentos em, pelo menos, nove citocinas pró-inflamatórias: IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-12, IL-1Ra (antagonista do receptor), TNF- α , fator-b, interferon-g, IL-2, além da diminuição de uma citocina anti-inflamatória, a IL-10. Estes resultados estiveram presentes tanto em pessoas cronicamente doentes com esquizofrenia quanto em pessoas durante um primeiro episódio psicótico, comparadas a controles.

O tratamento com antipsicóticos, embora estes não sejam drogas anti-inflamatórias, é capaz de reduzir marcadores de inflamação, especificamente IL-6, e equilibrar as respostas inflamatórias celular e humoral⁶³. Apesar disso, as concentrações de citocinas periféricas ainda podem ser elevadas em indivíduos com esquizofrenia, comparados a controles.

Deve-se considerar que os estudos diferem quanto ao tempo de doença dos sujeitos, tipo de antipsicótico utilizado no tratamento, uso concomitante de outros medicamentos, uso de substâncias, índice de massa corporal, ganho de peso durante o tratamento, sexo dieta e outros fatores confundidores que influenciam a imunidade⁶¹⁻⁶⁴. Medidas de inflamação, especificamente proteína C-reativa, IL-6 e

contagem de linfócitos, também são preditivas da síndrome metabólica e do risco cardiovascular, ocorrendo frequentemente em pessoas com esquizofrenia. Biomarcadores sanguíneos podem também ser úteis na detecção de risco de desenvolver outros problemas físicos e metabólicos graves em pessoas com esquizofrenia. Um dos desafios nesse campo é relacionar o perfil sanguíneo periférico, mais facilmente acessível, com outras anormalidades inflamatórias no cérebro, mais difíceis de serem acessadas⁶⁶.

1.6 Esquizofrenia, ganho de peso e qualidade de vida

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que atinge cerca de 1% da população. Seu início é normalmente antes dos 25 anos, persiste por toda a vida e afeta pessoas de todas as classes sociais. Os principais comprometimentos causados pela esquizofrenia são alteração significativa do pensamento, percepção, cognição e emoções⁶⁷.

A esquizofrenia é um transtorno de origem complexa e altamente hereditária, com um impacto significativo na saúde pública. No Brasil, os pacientes com esquizofrenia ocupam 30 % dos leitos em hospitais psiquiátricos, ou cerca de 100.000 leitos/dia. Além disso, a esquizofrenia é a quinta doença mais comum que leva as pessoas a candidatarem-se a benefícios na seguridade social por conta de incapacidade para o trabalho⁶⁸.

Qualidade de vida é definida pela Organização Mundial de Saúde como "a percepção de sua posição na vida no contexto dos sistemas de cultura e de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações dos indivíduos"⁶⁹. Nas últimas duas décadas, tem havido um interesse crescente na qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia, uma vez que essa é associada a disfunções sociais e ocupacionais graves, que persistem ao longo da vida⁷⁰.

Uma revisão sistemática da literatura sobre a qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia⁷⁰ demonstrou que os diferentes estudos nessa área possuem diferenças consideráveis nos métodos aplicados, tornando-se difícil estabelecer comparações. No entanto, pode-se concluir que a qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia é caracterizada, em geral, pelos seguintes aspectos:

- Ser pior do que a da população em geral e de outros pacientes fisicamente doentes;

- Jovens, mulheres, pessoas casadas, e aqueles com um baixo nível de instrução possuem melhor qualidade de vida;
- Quanto maior for a duração da doença, pior é a qualidade de vida;
- Sua psicopatologia, especialmente síndromes negativas e depressivas, correlaciona-se negativamente com a qualidade de vida;
- Os doentes integrados em programas de apoio à comunidade possuem uma melhor qualidade de vida do que aqueles que são institucionalizados;
- Efeitos colaterais menores e a combinação de tratamento farmacológico e psicoterapêutico melhoram a qualidade de vida.

Os antipsicóticos tem uma ampla gama de efeitos adversos, que podem afetar negativamente a qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia e sua adesão ao tratamento⁷⁰. Ritsner et al. realizaram estudo sobre a qualidade de vida de 161 pacientes com esquizofrenia estabilizados com o uso de antipsicóticos típicos e atípicos. Esse estudo demonstrou que os pacientes com eventos adversos relatavam significativamente menor satisfação com sentimentos subjetivos e atividades gerais do que pacientes sem eventos adversos⁷¹.

Dois estudos avaliaram especificamente o impacto do ganho de peso na qualidade de vida em pessoas com esquizofrenia. Ambos demonstraram que o ganho de peso estava relacionado com pior qualidade de vida⁷². Outro estudo⁷³ analisou a influência da síndrome metabólica sobre a qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia, revelando que os pacientes com síndrome metabólica obtiveram escores significativamente piores sobre a aspectos físicos da qualidade de vida do que aqueles pacientes sem síndrome metabólica.

O ganho de peso pode implicar em sofrimento psíquico e pior qualidade de vida, além de piorar a adesão à medicação⁷⁴⁻⁷⁵. Segundo uma revisão realizada por Perkins, 40 % dos pacientes tratados com antipsicóticos convencionais param de tomar o seu medicamento em um ano e cerca de 75 % param de tomar a medicação em dois anos. Um dos motivos mais frequentes para a não adesão é o ganho de peso⁷⁶.

Fakhouri apresentou dados indicando que, entre os pacientes que relataram ganho de peso como um efeito colateral de antipsicóticos, mais de 70 %

descrevem o ganho de peso como "extremamente angustiante". Esta percentagem, nesse estudo, foi maior do que para qualquer outro efeito secundário⁷⁷.

Ao se abordar qualidade de vida e esquizofrenia, é importante atentar para os cuidadores, normalmente familiares, de tais pacientes. O impacto dos transtornos psiquiátricos na família foi se acentuando devido ao processo de desinstitucionalização psiquiátrica, processo que teve sua origem na década de 80. A assistência às pessoas com transtornos psiquiátricos passou a se basear prioritariamente em serviços extra-hospitalares, resultando em um maior envolvimento das famílias nos cuidados cotidianos aos pacientes⁷⁸. Estudos indicam que a sobrecarga que os familiares enfrentam ao cuidar de um paciente com transtorno psiquiátrico é elevada. Pouco se sabe sobre quais os fatores familiares relacionados a maiores taxas de sobrecarga e sobre o impacto disso na qualidade de vida dos pacientes⁷⁹.

O ganho de peso como efeito colateral metabólico de antipsicóticos atípicos está muito bem estabelecido pela literatura atual. Os altos riscos de complicações clínicas, de baixa adesão ao tratamento e de baixa auto-estima, além de limitações para intervenções psicossociais decorrentes desse efeito colateral, motivam um campo amplo de estudos sobre quais são os fatores associados a ganho ou não de peso. Este estudo busca contribuir para a literatura nessa área.

1.7 Justificativas

O ganho de peso associado aos antipsicóticos de segunda geração, além das complicações clínicas, pode causar estigmas e dificuldades nas relações interpessoais, afetando a qualidade de vida dos pacientes esquizofrênicos.

Os mecanismos pelos quais os antipsicóticos de segunda geração levam ao ganho de peso são complexos e ainda não foram descritos em sua totalidade. O presente estudo pretende contribuir para ampliar o conhecimento nessa área.

Pesquisar possíveis fatores associados ao ganho ou não de peso com antipsicóticos pode contribuir para o desenvolvimento de práticas psiquiátricas personalizadas, maiores taxas de adesão ao tratamento, diminuição de comorbidades metabólicas e da mortalidade desses pacientes, além de promover melhor qualidade de vida.

Conhecer as alterações metabólicas decorrentes do uso de antipsicóticos pode ser um elemento importante para a identificação e redução de fatores de risco

para doenças físicas associadas à esquizofrenia e a seu tratamento, assim como de fatores que influenciam na redução da sobrevida da população de pessoas com transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia.

2- Objetivos

2.1 Objetivo geral

Avaliar fatores clínicos, metabólicos e inflamatórios associados ao ganho de peso de pacientes adultos, com transtornos mentais e comportamentais do espectro da esquizofrenia, em uso de um dos três antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina ou risperidona), atendidos no ambulatório de psicóticos e egressos de um serviço terciário.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Descrever o perfil sócio demográfico e sintomatológico dos pacientes atendidos no ambulatório de psicóticos e egressos do Hospital das Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP), assim como as diferenças desses dados entre pacientes que ganharam ou não peso com uso de antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina e risperidona);

2.2.2 Descrever os dados antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal, porcentagem de gordura) dos pacientes e comparar os grupos de indivíduos que ganharam ou não peso;

2.2.3 Avaliar a qualidade de vida, autoimagem corporal e valores da escala de compulsão alimentar dos pacientes da amostra e as diferenças dessas variáveis entre os que ganharam e não ganharam peso.

2.2.4 Descrever a sintomatologia psicótica dos pacientes antes do uso da medicação e no momento atual, através de escalas estruturadas;

2.2.5 Analisar as concentrações de adipocinas e de marcadores inflamatórios dos sujeitos da amostra, comparando-se aqueles que ganharam ou não peso.

3 Metodologia

3.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, transversal, que consistiu em descrever e analisar pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia quanto a fatores relacionados com ganho de peso, estado nutricional e *status* inflamatório.

3.2 Local de estudo

Ambulatório de psicóticos e egressos do HC – UNICAMP. Tal ambulatório é um serviço terciário, universitário com foco no atendimento de pacientes psicóticos graves ou em primeiro surto. Os sujeitos da pesquisa responderam aos instrumentos descritos a baixo nos dias de suas consultas clínicas, enquanto aguardavam tais consultas, ou após as mesmas.

3.3 Sujeitos, critérios de inclusão e exclusão

Os sujeitos foram pacientes atendidos no ambulatório de psicóticos e egressos do HC–UNICAMP. Os dados foram coletados por meio de entrevistas com os pacientes e pesquisas em seus prontuários médicos no período de março de 2014 a junho de 2015.

Critérios de Inclusão

- Pacientes de ambos os sexos, de 18 anos ou mais;
- Ter iniciado tratamento regular com risperidona, clozapina, ou olanzapina há, no mínimo, três meses, uma vez que o ganho mais significativo de peso com antipsicóticos de segunda geração se dá em aproximadamente 120 dias;
- Possuir diagnóstico atual estável e bem estabelecido de um transtorno psicótico do espectro da esquizofrenia, sendo esse estabelecido pelos médicos clínicos do

sujeito e corroborado pelo instrumento “Mini International Neuropsychiatric Interview Plus” explicitado a seguir

Crêterios de exclusão

- Possuir  ndice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30 kg/m² no início do uso do antipsicótico, uma vez que a obesidade nesse caso não estaria associada   medica o;
- Apresentar diagnóstico atual de síndrome de dependência a substâncias psicoativas, excetuando o tabaco;
- Possuir diagnóstico de deficiência intelectual moderada, grave ou profunda;
- No caso de mulheres, estar grávida ou amamentando;
- Ter doenças clínicas que interfiram no estado nutricional, sendo elas hipotireoidismo, diabetes, neoplasias ou aids;
- Utilizar, de modo regular, medicamentos que sabidamente tenham a o no peso.
- Utilizar, de modo regular, medica es antiinflamatórias.

Apenas pacientes que, em sua própria figura, compreenderam e concordaram em assinar o termo de consentimento aprovado pelo Comitê de  tica em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp participaram desta pesquisa.

Os participantes do estudo foram divididos em dois grupos: “Não Ganhou Peso” (NG) e “Ganhou Peso” (GP), sendo que foi considerado ganho de peso o aumento de cinco por cento ou mais do peso basal (aquele apresentado antes de utilizar o antipsicótico em questão) em pelo menos três meses.

O delta peso foi obtido levando-se em conta o peso do momento da coleta e o peso do paciente no início do uso do antipsicótico em questão. O valor inicial foi obtido através de dados dos prontuários – os pacientes são rotineiramente pesados, tanto na internac o na enfermaria quanto nas consulta ambulatoriais, o que permite saber inclusive qual o peso do sujeito no momento da troca da medica o.

O ganho de 5% de peso foi estabelecido como marco para determinar quais pacientes entrariam no grupo GP após revisão da literatura internacional, que usa os

valores de 5 a 7 % do peso de base para apontar que houve efeito colateral metabólico com os antipsicóticos utilizados⁸⁰⁻⁸¹⁻⁸²

3.4 Instrumentos para a pesquisa

Todos os indivíduos foram submetidos a análises psiquiátricas, clínicas e laboratoriais sanguíneas. Os seguintes dados foram avaliados:

3.4.1 Avaliação Psiquiátrica

- Entrevista para obtenção de dados sociodemográficos, de história psiquiátrica e hábitos de vida, como sexo, idade, uso de tabaco, religião, habitação, vínculo conjugal, grau de instrução de paciente e chefe da família e situação atual em relação ao trabalho, bem como informações relevantes para o estabelecimento do diagnóstico, realizada pelos psiquiatras autores do estudo;
- “*Mini International Neuropsychiatric Interview Plus*” (M.I.N.I. Plus) – versão brasileira⁸³ aplicado para confirmação do diagnóstico de transtorno psicótico do espectro da esquizofrenia, identificação de outros transtornos mentais comórbidos e de condições de exclusão do estudo. Tal instrumento constitui-se de uma entrevista diagnóstica padronizada, compatível com critérios do DSM-IV e para o qual os entrevistadores receberam treinamento especializado;
- “*Positive and Negative Syndrome Scale*”(PANSS)⁸⁴ utilizada para avaliação de gravidade dos sintomas psicóticos no momento da avaliação. Tal escala é dividida em escala positiva, que avalia os sintomas positivos da esquizofrenia, como alucinações e delírios, e cujo resultado varia de 7 a 49; escala negativa, que avalia sintomas negativos da doença, como embotamento afetivo, alteração de volição e iniciativa, e cujo escore também varia de 7 a 49; escala de psicopatologia geral, que tem como pontuação mínima 16 e máxima 112; e escala de agressividade, cujo resultado fica entre 3 e 21.

Para a pontuação de cada item, a seguinte legenda é seguida:

1. Sintoma, sinal ou vivência ausente;
2. Muito discreto;

3. Discreto;
4. Moderado;
5. Moderadamente grave;
6. Grave;
7. Extremamente grave.

Também foram revisados os prontuários dos pacientes para a identificação dos valores dessa mesma escala no início do tratamento, porém, nesses tempos, não constava a sub escala de agressividade, pois essa não era utilizada de maneira rotineira na clínica. A escala PANSS é aplicada rotineiramente na enfermaria de psiquiatria, pelo médicos residentes sob supervisão dos chefes da enfermaria. Normalmente a porta de entrada para o ambulatório no qual foi realizado a coleta de dados é alguma internação em tal serviço.

- "*Binge Eating Scale*" (Escala de Compulsão Alimentar) ⁸⁵⁻⁸⁶. Trata-se de um instrumento autoaplicável pelos pacientes. Essa é uma escala composta por 16 grupos de afirmações, cada grupo contém 3 ou 4 itens que dizem respeito ao comportamento alimentar. Ao ler o grupamento, o indivíduo assinala a alternativa com que mais se identifica. Ao final, o avaliador corrige os itens baseado numa grade de correção própria. O valor mínimo da escala é 0 e valor máximo 46. Resultados maiores do que 17 significam presença de transtorno de compulsão alimentar. No presente estudo, o objetivo foi analisar comportamentos relacionados ao comer compulsivo que pudessem influenciar no ganho de peso, e não realizar o diagnóstico desse outro transtorno mental;

- Questionário sobre satisfação com a forma corporal, com questões adaptadas dos instrumentos "*Body Shape Satisfaction Scale*" e "*Body Shape Questionnaire*" ⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹. O questionário é composto por 21 perguntas, com pontuação de 1 a 6, de acordo com a seguinte legenda:

1- Nunca

2- Raramente

3- Às vezes

4- Frequentemente

5- Muito frequentemente

6- Sempre

Ao final soma-se a pontuação. o máximo número possível de pontos obtidos são 126; quanto mais pontos, maior a preocupação com a imagem corporal.

• Questionário Internacional de Atividade Física - "*The International Physical Activity Questionnaire*" (IPAQ) ⁹⁰⁻⁹¹⁻⁹². Esse instrumento avalia as atividades praticadas em uma semana típica do indivíduo. A forma curta, utilizada no presente estudo, divide as atividades em três tipos:

1) Caminhadas

2) Atividades de intensidade moderada – que aumentam os batimentos cardíacos e peovocam cansaço moderado

3) Atividades de intensidade vigorosa – que aumentam em grande intensidade os batimentos cardíacos e levam à sensação de exaustão

A frequência em que a atividade se dá é fornecida em dias por semana e a duração, em minutos por dia.

A IPAQ possibilita ter seu escore calculado de duas maneiras:

a) Categorical:

* Muito ativo - Aquele indivíduo que realizou atividade física vigorosa ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 minutos por sessão; ou atividade física vigorosa ≥ 3 dias/semana e ≥ 20 minutos por sessão + atividades físicas moderadas ou caminhada ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 minutos por sessão.

* Ativo - Aquele indivíduo que realizou atividade física moderada ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 minutos por sessão; ou aquele que realizou atividade física vigorosa ≥ 3 dias/semana e ≥ 20 minutos por sessão.

* Insuficientemente ativo - Aquele indivíduo que realizou atividade física, porém insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as recomendações quanto a frequência ou duração.

* Sedentário- Aquele indivíduo que não realizou nenhuma atividade física moderada ou vigorosa por pelo menos 10 minutos.

b) Contínuo

Os dados fornecidos pela IPAQ podem ser posteriormente convertidos em “equivalentes metabólicos” (METs), unidade de medida utilizada para calcular a intensidade da atividade física realizada. Esse cálculo fornece uma variável contínua. Quanto maior a intensidade tolerada, menor o risco cardiovascular. Em 2000-2001, foi realizado um estudo de confiabilidade e passou-se a considerar os seguintes valores de METs, baseados nos dados da IPAQ⁹³:

* • Caminhada = 3,3 METs

* • Atividades moderadas = 4 METs

* • Atividades vigorosas = 8 METS

Em seguida, calcula-se: valor do MET x minutos da atividade x número de dias da semana.

No presente estudo, optou-se por agrupar os sujeitos em muito ativos, suficientemente ativos e inativos (insuficientemente ativos + sedentários, segundo a escala IPAQ).

• Escala de Qualidade de Vida para Pacientes com Esquizofrenia - “*The Quality of Life Scale*” (QLS -BR)⁹⁴⁻⁹⁵.

A QLS-BR é uma entrevista semiestruturada, na qual o paciente deve se basear nas três últimas semanas. É composta por 21 itens, divididos em três sub-escalas:

1) Rede social – composta por sete itens: avalia relações com familiares, colegas e amigos e funções psíquicas, como iniciativa, atividades sociais, rede de apoio envolvida;

2) Nível ocupacional – composta por cinco itens: avalia o aproveitamento do tempo, atividade profissional e realização com o trabalho;

3) Funções intrapsíquicas e relações interpessoais - composta por nove itens: avaliação de relações afetivas-sexuais, objetivos de vida e motivação, grau de atividade, práticas do cotidiano e objetos necessários para a socialização.

Cada um dos 21 itens pode ser quantificado em escore de 0 a 6, onde:

0 – 1- prejuízo grave

2 – 4 - prejuízo considerável

5 – 6 – funcionamento normal

A soma dos escores pode atingir uma pontuação máxima de 126 pontos, sendo que, quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida do paciente.

Dentro dessa escala, o item sobre relações familiares foi particularmente analisado, uma vez que seus resultados variaram muito entre os sujeitos da pesquisa. Para análises posteriores, os seus resultados foram divididos em inferior ou igual a mediana e superior a mediana. Tal item varia de 1 a 6 pontos.

3.4.2 Avaliação Clínica:

- Exame clínico geral: Medidas de peso (Kg), estatura em pé (m); circunferência da cintura (cm na cicatriz umbilical); circunferência de quadril; cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC é calculado dividindo-se o peso corporal pelo quadrado da altura e a partir do resultado, o sujeito pode ser classificado para o seu estado nutricional como abaixo do normal (IMC < 18,5 Kg/m²), eutrófico (IMC de 18,5 até 24,9 Kg/m²), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 Kg/m²) e em obesos (IMC > 30 Kg/m²)⁹⁶.

Neste estudo, os pacientes foram separados em eutróficos (IMC < 25 Kg/m²) e sobrepeso/obesos (IMC ≥ 25 Kg/m²).

A medida isolada da cintura foi realizada com os indivíduos na posição ortostática, com o abdome relaxado. A fita foi posicionada no plano horizontal, ao nível natural da cintura, que é a parte mais estreita do tronco. Essa medida foi utilizada para determinar quais pacientes apresentavam obesidade abdominal, que se correlaciona fortemente com o IMC e com tecido adiposo visceral⁹⁷. A tabela 1 mostra quais os valores de risco de acordo com o sexo.

Tabela 1. Circunferência da cintura de acordo com o sexo

| | Elevado | Muito Elevado |
|--------|----------------|----------------------|
| Homem | > 94 cm | > 102 cm |
| Mulher | > 80 cm | > 88 cm |

- Aferição de pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) seguindo as recomendações padronizadas⁹⁸.
- Realização de bioimpedância dos pacientes para determinar porcentagem de gordura corporal e massa magra dos mesmos. Essa foi realizada com o bioimpedômetro “*Body impedance analyzer – Data Input*” Nutribox®, conectado a um *notebook*. O indivíduo devia estar em jejum de sólidos e líquidos por, no mínimo, quatro horas, e deitado em maca apropriada, com os braços ao longo do corpo, sem portar objetos metálicos e sem sapatos. Após cinco minutos em repouso, eram colocados quatro eletrodos (dois em membro superior direito, dois em membro inferior direito), conectados ao aparelho. O *software* do aparelho solicita dados do paciente (idade, sexo, massa corpórea e altura), que considera para definir valores ideais para cada indivíduo⁹⁹.

Tanto a obtenção de medidas quanto a realização da bioimpedância foram feitos por profissional de enfermagem participante do projeto e com experiência na realização dos procedimentos.

3.4.3 Avaliação laboratorial sanguínea

Foram coletados 20 ml de sangue para dosagem TNF α e das interleucinas IL1 β , IL6 e IL10 – método ELISA (“*Enzyme linked immuno sorbent assay*” - *Phoenix*

Pharmaceuticals) conforme orientação do fabricante. As unidades de medida foram picogramas por mililitro (pg/ml). Foram coletados mais 10 ml de sangue para dosagem de leptina e adiponectina por ELISA (*Phoenix Pharmaceuticals*) conforme orientação do fabricante, sendo as unidades de medida, respectivamente, nanogramas por mililitros (ng/ml) e microgramas por mililitros (ug/ml).

As coletas de sangue foram realizadas após período mínimo de seis horas de jejum.

Dados necessários para se estabelecer o diagnóstico de síndrome metabólica, como glicemia e colesterol, não foram coletados para a pesquisa uma vez que necessariamente a coleta teria que ocorrer em locais diferentes, pois são processados em laboratórios diferentes, o que tornaria inviável para os pacientes a feitura de duas coletas seguidas de sangue, no mesmo período em que estavam aguardando para serem consultados.

3.5 Análise Estatística

Todos os dados coletados foram analisados utilizando-se o SPSS (*“Statistical Package for the Social Sciences”, IBM Co., Armonk, NY, USA*) versão 22.0. Inicialmente, foram feitas análises descritivas dos dados. Na sequência, para avaliação de possíveis associações entre as variáveis categóricas, utilizou-se os testes Qui-quadrado ou exato de Fisher. Para a avaliação de associações entre variáveis contínuas e categóricas, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. A análise multivariada teve como critério de seleção de variáveis o método *stepwise*.

As variáveis IL6, TNF α , IL10, IL β , adiponectina, leptina, IMC – inicial e final, água corporal, gordura corporal, porcentagem de gordura corporal, variação de peso no período, tempo de uso da medicação, dose equivalente em mg de clorpromazina, idade, número de moradores da casa, renda familiar, renda pessoal, idade do início dos sintomas, tempo de doença, tempo de internação hospitalar e as escalas de compulsão alimentar, PANSS – o total e as sub-escalas, tanto no momento da avaliação quanto as recuperados através do prontuário do início do tratamento, escala de qualidade de vida (QSL-BR), sub item da escala de qualidade de vida que investiga relações familiares, escala de imagem corporal e os METS, que são variáveis quantitativas de distribuição contínua, também foram analisadas de forma categorial, sendo previamente transformadas em variáveis categoriais dicotômicas,

de acordo com o valor de sua mediana (valores menores ou iguais à mediana e valores maiores que a mesma).

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

4 Resultados

Artigo original

Efeitos colaterais e metabólicos relacionados a ganho de peso em pacientes psicóticos em uso de antipsicóticos atípicos

Isabel de Andrade Amato¹ - Psychiatrist, MD student; Renato Oliveira e Silva¹ - Psychiatrist, MD student; Amilton dos Santos–Júnior¹ – Psychiatrist, PhD, Assistant Professor; Vanessa Cristina Dias Bobbo² – Nurse, MD, PhD student; Guilherme Augusto da Silva Nogueira³ – undergraduated in Biomedical Sciences, MD, PhD student; Licio Augusto Velloso³ – Endocrinologist, PhD, Full professor; Paulo Dalgalarrodo¹ - Psychiatrist, PhD, Full Professor

¹ Department of Psychiatry, Faculty of Medical Sciences - State University of Campinas

² Faculty of nursing - State University of Campinas

³ Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences - State University of Campinas

RESUMO

Os antipsicóticos atípicos (AA) frequentemente estão associados a efeitos adversos, destacando –se o ganho de peso e os efeitos metabólicos relacionados. A gênese desse aumento ponderal ainda não está bem estabelecida, mas estudos apontam para substâncias relacionadas ao controle de apetite e saciedade, além de fatores inflamatórios. **Os objetivos** foram: verificar se ocorreram diferenças nos níveis de adipocinas e marcadores inflamatórios entre os pacientes que ganharam ou não peso em uso de AA; avaliar qualidade de vida, autoimagem corporal, compulsão

alimentar e sua possível associação com ganho ponderal. **Método:** Estudo transversal, sendo os pacientes divididos em dois grupos, os que ganharam peso e os que não ganharam peso com uso de AA. Foram utilizadas escala para avaliação da sintomatologia psicótica – PANSS, escala de compulsão alimentar periódica – *Binge eating scale*, escala adaptada de imagem corporal, escala de qualidade de vida em esquizofrênicos – QLS-BR e questionário internacional de atividade física – IPAQ; foi realizada dosagem de adipocinas: TNF α , IL1b, IL6,IL10, adiponectina e leptina. Foi medida a bioimpedância de tais pacientes, além do cálculo de IMC. **Resultados:** De 52 sujeitos, 29 (55,8%) não ganharam peso e 23 (44,2%) ganharam peso. Após o uso da medicação 16 (30,8%) dos sujeitos estavam eutróficos, 25 (48,2) com sobrepeso e 10 (19,2%) obesos. Os homens foram maioria (37; 71,2%) e a média de idade foi de $33,8 \pm 12,0$ anos (IC 95%- 30,5- 37,1). Associou-se ao não-ganho de peso: tempo de uso de medicação, tempo de doença, uso de clozapina e adiponectina. Estiveram associados ao ganho de peso: mais elevada escolaridade do chefe da família, compulsões alimentares, melhor qualidade de vida, melhor qualidade das relações familiares e concentrações mais elevadas de leptina. **Conclusões:** Concentrações mais elevadas de leptina e menores de adiponectina se associaram significativamente com ganho de peso. Outros fatores inflamatórios, assim como atividade física, não apresentaram tal associação. Ao contrário do esperado, pacientes com maior ganho de peso pontuaram melhor em qualidade de vida, especificamente na qualidade das relações familiares e seus familiares possuíam maior escolaridade.

ABSTRACT

Background/Objectives: Atypical antipsychotics (AA) are currently the mainstay for the pharmacological therapy of psychotic disorders. However, the occurrence of adverse effects is frequent, including weight gain and metabolic changes. The genesis of weight gain is not well established, but studies point to factors related to appetite control and to inflammatory markers. Aims: : to determine whether there were differences in the levels of adipokines and inflammatory markers among patients who gained weight using AA and those who did not; to assess possible associations of weight gain with quality of life, body self-image and binge eating. **Subjects/Methods:** This is a cross-sectional study, conducted with psychotic

outpatients using AA (risperidone, olanzapine or clozapine); subjects were divided into two groups, those who gained weight and those who did not. The instruments used were: sociodemographic questionnaire; scale of psychotic symptoms (PANSS); Binge Eating Scale; adapted scale of body image; scale of Quality of Life for patients with Schizophrenia (QLS-BR); and the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). The following adipokines were measured: TNF α , IL1 β , IL6, IL10, adiponectin and leptin. **Results:** There were included 52 subjects, among which 23 (44.2%) had gained weight. Subjects were mostly men (37; 71.2%) and the mean age was 33.8 ± 12.0 years. Variables associated with not gaining weight gain were: duration of drug treatment, time since the first symptoms, use of clozapine and adiponectin levels. Variables associated with weight gain were: higher education of the household head, presence of food cravings, better quality of life and family relationships and higher leptin levels. **Conclusions:** higher concentrations of leptin and lower of adiponectin seemed to be important in the genesis of weight gain. Differently from what was expected, better quality of life, better relationship between patients and relatives, and higher degree of education of the householder were associated with weight gain.

Introdução

Os antipsicóticos são a base do manejo medicamentoso dos transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia. Estes fármacos se dividem em típicos, ou de primeira geração, e atípicos, ou de segunda geração¹. Esses últimos foram desenvolvidos com os objetivos de terem menos associações com sintomas extrapiramidais, hiperprolactinemia e/ou de possuir ação terapêutica sobre sintomas negativos². A ação sobre sintomas negativos revelou-se modesta, porém a eficácia terapêutica e a menor ocorrência de sintomas extrapiramidais fez com que, atualmente, correspondam a mais de 90% dos antipsicóticos prescritos³.

O uso dos antipsicóticos atípicos tem sido associado ao aumento de risco cardiovascular, em virtude de complicações metabólicas, como ganho de peso, diabetes melito, obesidade abdominal e dislipidemia. Essas alterações são frequentemente relacionadas a maior morbimortalidade e a gênese de seus mecanismos tem recebido crescente atenção⁴.

Os mecanismos pelos quais os antipsicóticos induzem o ganho de peso são complexos e possivelmente multi- determinados⁵. Neurônios presentes em

diferentes núcleos do hipotálamo sintetizam substâncias orexígenas (que aumentam o apetite) e anorexígenas (diminuem a sensação de fome e/ou induzem saciedade)⁶. O sistema nervoso central é influenciado pelo tecido adiposo que, dentre outras funções, produz e libera vários fatores peptídicos e não peptídicos que se relacionam com o sistema nervoso central, regulando o consumo e o gasto energético. Tais fatores são chamados de adipocinas⁷.

As adipocinas são hormônios protéicos tipicamente conhecidos como mediadores e reguladores de respostas imunes e inflamatórias. Dentre todas as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios, a Interleucina 6 (IL-6), a Interleucina 10 (IL 10), a interleucina 1 beta (IL 1 β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a leptina e a adiponectina vem recebendo atenção da literatura especializada⁸.

A Leptina, descoberta em 1994, apresenta papel particularmente importante na gênese da obesidade⁹. Ela é transportada ativamente para o hipotálamo, onde atua inibindo neuropetídeos relacionados ao apetite e à produção de substâncias anorexígenas¹⁰⁻¹¹. Os indivíduos obesos apresentam alterações nos mecanismos de regulação da leptina, pois, embora com elevados níveis dessa substância, resistem aos seus efeitos – trata-se da chamada *resistência a leptina*¹²⁻¹³. Estima-se que indivíduos obesos apresentem níveis cinco vezes maiores de leptina que sujeitos magros⁶.

Além dos fatores hormonais descritos acima, as diferenças de estilo de vida, alimentação e atividade física influenciam o ganho de peso¹⁴⁻¹⁵. O ganho de peso associado aos antipsicóticos de segunda geração, além das complicações clínicas, pode causar estigmatização e dificuldades nas relações interpessoais, afetando a qualidade de vida dos pacientes esquizofrênicos e sua adesão ao tratamento¹⁶

O presente estudo pretende contribuir para ampliar o conhecimento nessa área, tendo como objetivo avaliar possíveis fatores clínicos, sócio demográficos, diferenças nas concentrações de adipocinas e marcadores inflamatórios associados ao ganho de peso em pacientes do espectro da esquizofrenia, em uso de três antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina e risperidona), atendidos no ambulatório de psicóticos e egressos do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, assim como avaliar qualidade de vida, imagem corporal, compulsão alimentar e sua possível associação com ganho ponderal em tais pacientes.

Material e Métodos:

Tipo de estudo

O estudo é do tipo transversal

Seleção dos sujeitos e local do estudo

Os sujeitos do estudo foram atendidos no ambulatório de pacientes com transtornos psicóticos e egressos do HC – UNICAMP entre os meses de março de 2014 a junho de 2015. Seus dados foram coletados através de consulta ao prontuário desses e entrevistas com pesquisadores treinados.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: “ Não Ganhou Peso” (NG) e “Ganhou Peso” (GP). Foi considerado ganho de peso aquele superior a 5% do peso de base, após pelo menos 3 meses de uso da medicação.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos na pesquisa pacientes de ambos os sexos, de 18 anos ou mais; que haviam iniciado tratamento regular com risperidona, clozapina, ou olanzapina há, no mínimo, três meses (período suficiente para a avaliação de ganho ponderal³⁶); e que possuíam diagnóstico estável e bem estabelecido de um transtorno do espectro da esquizofrenia.

Foram critérios de exclusão: possuir índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30 kg/m² no início do uso de antipsicótico, apresentar diagnóstico atual de síndrome de dependência a substâncias psicoativas (com exceção ao tabaco), apresentar diagnóstico de deficiência intelectual moderada, grave ou profunda. No caso de mulheres, estar grávida ou amamentando, ter doença clínica que interferisse no estado nutricional ou utilizar, de modo regular, outros medicamentos que sabidamente tenham ação no peso ou antiinflamatórios.

Aspectos Éticos

Apenas pacientes que, em sua própria figura compreenderam e concordaram em assinar o termo de consentimento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (TCLE) participaram desta pesquisa.

O protocolo de aprovação do TCLE é 309.774 e esse foi aprovado em 20 de junho de 2013.

Instrumentos

Todos os indivíduos foram submetidos a avaliações psiquiátricas por instrumentos padronizados, avaliações clínicas e laboratoriais sanguíneas. Os seguintes instrumentos foram utilizados:

- Entrevista para obtenção de dados sociodemográficos, de história psiquiátrica e hábitos de vida, como sexo, idade, uso de tabaco, religião, habitação, vínculo conjugal, grau de instrução de paciente e chefe da família e situação atual em relação ao trabalho, bem como informações relevantes para o estabelecimento do diagnóstico, realizada pelos psiquiatras autores do estudo;
- “*Mini International Neuropsychiatric Interview Plus*” (M.I.N.I. Plus) – versão brasileira¹⁷ aplicado para confirmação do diagnóstico de transtorno psicótico do espectro da esquizofrenia, identificação de outros transtornos mentais comórbidos e de condições de exclusão do estudo. Tal instrumento constitui-se de uma entrevista diagnóstica padronizada, compatível com critérios do DSM-IV e para o qual os entrevistadores receberam treinamento especializado;
- “*Positive and Negative Syndrome Scale*”(PANSS)¹⁸⁻¹⁹ utilizada para avaliação de gravidade dos sintomas psicóticos no momento da avaliação. Tal escala é subdividida em sintomas positivos, sintomas negativos, sintomatologia geral e agressividade. Também foram revisados os prontuários dos pacientes para a identificação dos valores dessa mesma escala no início do tratamento, porém, nesses não constava a sub escala de agressividade, pois essa não era utilizada de maneira rotineira na clínica.
- “*Binge Eating Scale*” (Escala de Compulsão Alimentar)²⁰⁻²¹. Trata-se de um instrumento auto-aplicável, composto por 16 grupos de afirmações, cada grupo contém 3 ou 4 itens que dizem respeito ao comportamento alimentar. O valor mínimo da escala é 0 e valor máximo 46. Resultados maiores do que 17 significam presença do Transtorno de Compulsão Alimentar. Em tal estudo o objetivo foi analisar

comportamentos relacionados ao comer compulsivo que pudessem influenciar no ganho de peso e não realizar o diagnóstico desse outro transtorno mental;

- Questionário sobre satisfação com a forma corporal, com questões adaptadas dos instrumentos “*Body Shape Satisfaction Scale*” e “*Body Shape Questionnaire*”²²⁻²³⁻²⁴. Ao final soma-se a pontuação, o máximo possível de ser obtido são 126 pontos; quanto mais pontos, maior a preocupação com a imagem corporal.

- Questionário Internacional de Atividade Física - “*The international physical activity questionnaire*” (IPAQ)²⁵⁻²⁶. Esse instrumento avalia as atividades praticadas em uma semana típica do indivíduo. A forma curta, utilizada no presente estudo, divide as atividades em três tipos:

- 1) Caminhadas

- 2) Atividades de intensidade moderada – que aumentam os batimentos cardíacos e trazem um cansaço moderado

- 3) Atividades de intensidade vigorosa – que aumentam em grande intensidade os batimentos cardíacos e levam à sensação de exaustão. A frequência em que a atividade se dá é fornecida em dias por semana e a duração em minutos por dia. A IPAQ possibilita ter seu score calculado de duas maneiras: categorial - Muito ativo, Ativo, Insuficientemente ativo e Sedentário – ou contínua, quando os dados fornecidos pela IPAQ são convertidos em “equivalentes metabólicos” (METs), utilizado para calcular a intensidade da atividade física realizada.

- Escala de Qualidade de Vida para Pacientes com Esquizofrenia - “*The Quality of Life Scale*” (QLS – versão Brasileira)²⁷⁻²⁸. A QLS-BR é uma entrevista semiestruturada, baseada nas 3 (três) últimas semanas. É composta por 21 itens, divididos em três sub-escalas: Rede social – avalia relações com familiares, colegas e amigos e funções psíquicas como iniciativa, atividades sociais, rede de apoio envolvida; Nível ocupacional –avalia o aproveitamento do tempo, atividade profissional e realização com o trabalho; Funções intrapsíquicas e relações interpessoais - avaliação de relações afetivas-sexuais, objetivos de vida e motivação, grau de atividade, práticas do cotidiano e objetos necessários para a socialização. A soma dos escores pode atingir uma pontuação máxima de 126 pontos, sendo quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida do paciente.

Avaliação Clínica:

- Exame clínico geral: Medidas de peso (Kg), estatura em pé (m); circunferência da cintura (cm na cicatriz umbilical); circunferência de quadril; cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC é calculado dividindo-se o peso corporal pelo quadrado da altura e a partir do resultado, o sujeito pode ser classificado para o seu estado nutricional como abaixo do normal (IMC < 18,5), eutrófico (IMC de 18,5 até 24,9), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) e em obesos (IMC > 30)²⁹.
- Aferição de pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg) seguindo as recomendações padronizadas³⁰.
- Realização de bioimpedância dos pacientes para determinar porcentagem de gordura corporal e massa magra dos mesmos. Essa foi realizada com o bioimpedômetro “*Body impedance analyzer – Data Input*” Nutribox®, conectado a um *notebook*. O indivíduo devia estar em jejum de sólidos e líquidos de no mínimo quatro horas e deitado em maca apropriada, com os braços ao longo do corpo, sem portar objetos metálicos e sem sapatos. Após cinco minutos em repouso, foram colocados quatro eletrodos (dois em membro superior direito, dois em membro inferior direito), conectados ao aparelho. O *software* do aparelho solicita dados do paciente (idade, sexo, massa corpórea e altura), que considera para definir valores ideais para cada indivíduo³¹.

Tanto a obtenção de medidas quanto a realização da bioimpedância foram feitas por profissional de enfermagem participante do projeto e com experiência na realização dos procedimentos.

Avaliação laboratorial sanguínea

Foram coletados 20 ml de sangue para dosagem TNF α e das interleucinas IL1 β , IL6 e IL10 – método ELISA (“*Enzyme linked immuno sorbent assay*” - Phoenix Pharmaceuticals) conforme orientação do fabricante. As unidades de medida foram picogramas por mililitro (pg/ml).

Foram coletados mais 10 ml de sangue para dosagem de leptina e adiponectina por ELISA (Phoenix Pharmaceuticals) conforme orientação do

fabricante, sendo as unidades de medida respectivamente nanogramas por mililitros (ng/ml) e microgramas por mililitros (ug/ml).

As coletas de sangue foram realizadas após período mínimo de 6 horas de jejum

Análise Estatística

Todos os dados coletados foram analisados utilizando-se o SPSS (*“Statistical Package for the Social Sciences”*, IBM Co., Armonk, NY, USA) versão 22.0. Inicialmente foram feitas análises descritivas dos dados. Na sequência, para avaliação de possíveis associações entre as variáveis categóricas, utilizou-se o teste Qui-quadrado ou exato de Fisher. Para a avaliação de associações entre variáveis contínuas e categóricas utilizou-se o teste Mann Whitney. Testes de regressão linear múltipla, para avaliação de fatores independentes associados à variação no peso corporal além de Testes de regressão logística, para avaliação de fatores independentes associados a uma maior probabilidade de se pertencer ao grupo em que houve ganho de peso também foram realizados. O teste de Wilcoxon foi utilizado para determinar se os sintomas psicopatológicos melhoraram com o tratamento, comparando os valores iniciais e finais da Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS) A análise multivariada teve como critério de seleção *stepwise*.

As variáveis IL6, TNF α , IL10, IL β , adiponectina, leptina, IMC – inicial e final, água corporal, gordura corporal, porcentagem de gordura corporal, variação de peso no período, tempo de uso da medicação, dose equivalente em mg de clorpromazina, idade, números de moradores da casa, renda familiar, renda pessoal, idade do início dos sintomas, tempo de doença, tempo de internação hospitalar e as escalas de compulsão alimentar, PANSS – o total e as sub-escalas, tanto no momento da avaliação quanto as recuperados através do prontuário do início do tratamento, escala de qualidade de vida (QSL-BR), sub item da escala de qualidade de vida que investiga relações familiares, escala de imagem corporal e os METS, que são variáveis quantitativas de distribuição contínua, também foram analisadas de forma categorial, sendo previamente transformadas em variáveis categoriais dicotômicas, de acordo com o valor de sua mediana (valores menores ou iguais à mediana e valores maiores que a mesma).

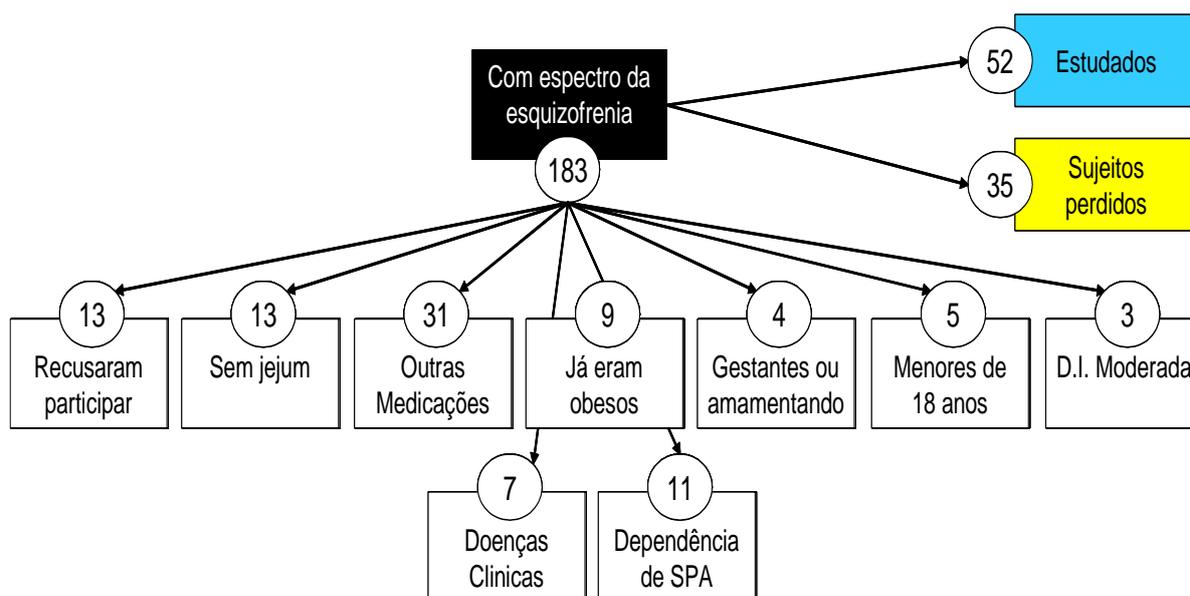
O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Foram incluídos no estudo 52 sujeitos, os quais estavam em uso de um dos três fármacos: risperidona (sete; 13,5%), clozapina (22; 42,3%) e olanzapina (23; 44,2%). Esses foram divididos em dois grupos: “Não Ganhou Peso” (NG) e “Ganhou Peso” (GP), compostos por 29 (55,8%) e 23 (44,2%) indivíduos, respectivamente.

O fluxograma 1 resume quais são os sujeitos atendidos no ambulatório de psicóticos e egressos e quais os motivos da não inclusão da totalidade deles

Fluxograma 1. Pacientes atendidos no Ambulatório de Psicóticos e Egressos, quais os excluídos, quais os incluídos e os perdidos



A seguinte distribuição do estado nutricional dos participantes foi encontrada: eutróficos – 16 (30,8%), sobrepeso – 25 (48,1 %) e obesos - 10 (19,2%). Devido à sintomatologia da psicose um paciente se recusou a ter sua altura aferida, o que impossibilitou que fosse analisado o seu estado nutricional por meio do IMC.

A média de variação de peso da amostra foi de $5,96 \pm 10,01$ kg (IC 95%: -13kg a +30kg) enquanto que os pacientes que ganharam peso em média aumentaram em $14,3 \pm 7,9$ kg (IC 95%: 11 a 17,7kg) o peso de base. O grupo que

não ganhou peso teve uma média de $-1,2 \pm 4,5$ kg (IC 95%: -2,9 a $-0,5$ kg), ou seja, os membros deste grupo perderam peso no período de uso de determinado antipsicótico. Os índices de massa corpórea no início do tratamento com antipsicóticos não foram significativamente diferentes entre os dois grupos ($p = 0,7$), após o tratamento o grupo que ganhou peso apresentou mais pacientes obesos/sobrepeso do que os que não ganharam peso ($p < 0,001$).

A amostra foi constituída em grande parte por homens (37 - 71,2%). A média de idade foi de $33,79 \pm 12,0$ anos (IC 95% 30,45 a 37,13). Sujeitos sem filhos foram a grande maioria – 44 (84,6%). Apenas Dez (19,2%) indivíduos eram tabagistas.

Outros dados sócio demográficos estão na tabela 1 a seguir:

Tabela 1. Perfil sociodemográfico do grupo estudado.

| Variáveis Sociodemográficas | | Frequência | Percentual |
|---------------------------------------|-------------------------|------------|------------|
| Religião | evangélica | 27 | 51,9 |
| | Católica | 15 | 28,8 |
| | Espírita | 1 | 1,9 |
| | Judaica | 1 | 1,9 |
| | não tem religião | 8 | 15,4 |
| Habitação | Própria | 32 | 61,5 |
| | Alugada | 10 | 19,2 |
| | Cedida | 10 | 19,2 |
| Vínculo Conjugal | nunca se casou | 39 | 75 |
| | separado | 9 | 17,3 |
| | casado/amasiado | 4 | 7,7 |
| Grau de instrução do paciente | sem escolaridade formal | 1 | 1,9 |
| | ensino fundamental | 18 | 34,6 |
| | ensino médio | 25 | 48,1 |
| | ensino superior | 8 | 15,4 |
| Grau de instrução do chefe da família | sem escolaridade formal | 7 | 13,5 |
| | ensino fundamental | 27 | 51,9 |
| | ensino médio | 10 | 21,1 |
| | ensino superior | 8 | 15,4 |
| Situação atual quanto ao trabalho | nunca trabalhou | 12 | 23,5 |
| | desempregado | 14 | 27,4 |
| | trabalho informal | 8 | 15,6 |
| | trabalho formal | 8 | 15,6 |
| | afastado | 5 | 9,8 |
| | aposentado | 4 | 7,8 |

Dados da população estudada relacionados às características dos transtornos mentais e de seu acompanhamento estão na tabela 2.

Tabela 2 .Características do transtorno mental que acomete o sujeito e das intervenções terapêuticas aplicadas

| Características dos transtornos e das intervenções terapêuticas | | Média | Desvio-padrão | Pontuação Máxima |
|---|--|-------|---------------|------------------|
| Dados Clínicos | Dose de clorpromazina equivalente à dose do antipsicótico utilizado (mg) | 4,1 | 2 | NA |
| | Tempo de uso da medicação (meses) | 46,7 | 42 | NA |
| | Idade de início dos sintomas (anos) | 22,6 | 9,5 | NA |
| | Tempo de doença (meses) | 115,9 | 115,3 | NA |
| | Número de internações psiquiátricas prévias | 2,6 | 3,2 | NA |
| | Tempo total de internação (meses) | 5,2 | 8,1 | NA |
| | Número de tentativas de suicídio | 0,4 | 0,9 | NA |
| Sub – itens da PANSS | PANSS Positiva no início do tratamento | 29,4 | 6,6 | 49 |
| | Total PANSS Positiva no momento da avaliação | 14,5 | 6,1 | 49 |
| | PANSS Negativa no início do tratamento | 28,2 | 9,2 | 49 |
| | Total PANSS Negativa no momento da avaliação | 24 | 10,3 | 49 |
| | PANSS Psicopatologia Geral no início do tratamento | 50,7 | 12,6 | 112 |
| | Total PANSS Psicopatologia Geral no momento da avaliação | 42 | 13 | 112 |
| | Total PANSS Agressividade no momento da avaliação | 4,8 | 3,5 | 3 |

NA: Não aplicável

O teste de Wilcoxon foi aplicado para determinar se os sintomas dos sujeitos no início do uso da droga em questão diminuiriam significativamente quando comparados à sintomatologia atual. Houve melhora sintomatológica nos três domínios: sintomas positivos, negativos e escala de psicopatologia geral ($p < 0,001$; $p = 0,002$; $p < 0,001$ – respectivamente). Os sintomas negativos, em comparação com os demais, foram os que menos responderam com a medicação, mas mesmo assim evoluíram satisfatoriamente.

A mediana das escalas de compulsão alimentar e imagem corporal foram, respectivamente: cinco, 32,5 pontos. O valor médio da amostra na escala de compulsão alimentar foi $6,9 \pm 6,3$ pontos (IC 95%: 5,1-8,6 pontos), sendo seu valor

máximo igual a 46 pontos. Na escala de imagem corporal a média foi $38,1 \pm 21,0$ pontos (IC 95%: 32,3-44,0 pontos), sendo o seu valor máximo 126 pontos.

A escala de qualidade de vida apresentou mediana de 54 pontos, média de resultado total igual a $53,56 + 24,58$ pontos (IC 95%: 46,7-60,4 pontos); a média por domínios foi: Função Intrapsíquica: $20,4 + 9,0$ pontos (IC 95%: 17,9-22,9 pontos); Relações Interpessoais: $16,71 + 9,71$ (IC 95%: 14-19,42); Atividades Instrumentais: $7,65 + 7,1$ (IC 95%: 5,68 – 9,63); Objetos e Atividades Comuns: $9,19 + 3,45$ (IC 95%: 8,23-10,15). O valor máximo dessa escala é 126 pontos. A média e a mediana do item da escala que avalia relações familiares foram em ambos os casos 3, sendo o desvio padrão de $\pm 1,6$ pontos, (IC 95% 2,5-3,4 pontos).

A atividade física mensurada pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) indicou que 32 (61,5%) sujeitos eram inativos ou sedentários, apenas 7 (13,5%) suficientemente ativos e 13 (25%) muito ativos.

As análises de associação entre as variáveis dicotômicas mostraram diferenças estatísticas entre os grupos “não ganhou peso” (NG) e “ganhou peso” (GP), as quais estão demonstradas na tabela 3

Tabela 3 .Variáveis categóricas associadas significativamente com o ganho de peso

| Variáveis | | Não ganhou peso | Ganhou peso | Valor de p |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-------------|------------|
| Estado nutricional | Eutrófico | 15 - 93,8% | 1 - 6,3% | <0,001# |
| | Sobrepeso/obeso | 14 - 40% | 21 - 60% | |
| Tempo de uso de antipsicótico | Até 3 anos | 10 -35,7% | 18 - 64,3% | 0,002* |
| | Mais de 3 anos | 19 - 79,2% | 5 - 20,8% | |
| Escolaridade do chefe da família | Analfabeto a fundamental completo | 24 - 70,6% | 10 - 29,4% | 0,003* |
| | Além de fundamental completo | 5 - 27,8% | 13 - 72,2% | |
| Tempo de doença | 7 anos ou menos | 10 - 37% | 17 - 63% | 0,005* |
| | Mais de 7 anos | 19 - 76% | 6 - 24% | |
| Binge eating | escore até a mediana | 21 - 72,4% | 8 - 27,6% | 0,007* |
| | escore maior do que a mediana | 8 - 34,8% | 15 - 65,2% | |
| Obesidade abdominal | Não | 18 - 72% | 7 - 28% | 0,023* |
| | Sim | 11 - 40,7% | 16 - 59,3% | |
| Total da escala QLS - BR | Escore até a mediana | 19 - 70,4% | 8 - 29,6% | 0,028* |
| | Escore maior que a mediana | 10 - 40% | 15 - 60% | |
| Qualidade das relações familiares | Até a mediana | 20 - 69% | 9 - 31% | 0,031* |
| | Maior que a mediana | 9 - 39,1% | 14 - 60,9% | |
| Clozapina | Não | 12 - 40,0% | 18 - 60,0% | 0,008* |
| | Sim | 17 - 77,3% | 5 - 22,7% | |

* Teste Qui-quadrado

Teste Exato de Fisher

Na comparação entre os grupos NG e GP com as variáveis analisadas de forma contínua, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes demonstradas na tabela 4.

Tabela 4 .Variáveis contínuas associadas significativamente ao ganho de peso

| Variáveis | Grupo de Pesquisa | n | Média | Ranque médio | Valor de p** |
|----------------------------------|-------------------|----|-------|--------------|--------------|
| Adiponectina | Não ganhou peso | 27 | 2,4 | 27,56 | 0,015 |
| | Ganhou peso | 19 | 1,74 | 17,74 | |
| Leptina | Não ganhou peso | 27 | 8,45 | 18,5 | 0,003 |
| | Ganhou peso | 19 | 22,53 | 30,61 | |
| IMC | Não ganhou peso | 29 | 25,52 | 21,45 | 0,007 |
| | Ganhou peso | 23 | 28,11 | 32,87 | |
| Gordura corporal | Não ganhou peso | 29 | 14,33 | 22,64 | 0,039 |
| | Ganhou peso | 23 | 20,87 | 31,37 | |
| Circunferência abdominal | Não ganhou peso | 29 | 82,95 | 20,93 | 0,003 |
| | Ganhou peso | 23 | 96,44 | 33,52 | |
| Circunferência do quadril | Não ganhou peso | 29 | 23,65 | 19,69 | <0,001 |
| | Ganhou peso | 23 | 32,3 | 35,09 | |
| Quanto de peso ganhou no período | Não ganhou peso | 29 | -1,14 | 15 | <0,001 |
| | Ganhou peso | 23 | 14,91 | 41 | |

** Teste de Mann-Whitney

Após as análises de associação, foram realizadas análises de regressão logística e linear daquelas variáveis que haviam apontado para relação com ganho de peso, descritas respectivamente nas tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Relação das variáveis versus ganho de peso (categorial) - regressão logística univariada e multivariada.

| VARIÁVEL | N | CATEGORIA | P-VALOR* | OR** |
|--|----|------------------|---------------|--------|
| Análise univariada | | | | |
| Clozapina | 52 | sim (REF) x | 0.0427 | 1,000 |
| | | Não | | 3,856 |
| Escolaridade chefe da família | 52 | até fund (REF) x | 0.0024 | 1,000 |
| | | acima fund | | 14,510 |
| Gênero | 52 | masc (REF) | 0,8438 | 1,000 |
| | | Fem | | 1,137 |
| Idade | 52 | var. numérica | 0,1671 | 0,956 |
| Adiponectina | 46 | var. numérica | 0,1146 | 0,492 |
| Leptina | 46 | var. numérica | 0,0423 | 1,051 |
| IMC | 52 | var. numérica | 0,4236 | 1,038 |
| PANSS geral ent. | 52 | var. numérica | 0,6989 | 1,010 |
| QV rel. famil. | 52 | var. numérica | 0,1633 | 1,316 |
| QLSBR escore | 52 | var. numérica | 0,1525 | 1,018 |
| VARIÁVEL | N | CATEGORIA | P-VALOR* | OR** |
| Análise multivariada | | | | |
| Escolaridade do chefe da família | 46 | até fund (REF) x | 0.0023 | 1,000 |
| | | acima fund | | 50,710 |
| * análise ajustada para o tempo de tratamento. | | | | |
| **razão de chances para o ganho de peso. | | | | |

Tabela 6. Relação das variáveis versus ganho de peso (num.) - regressão linear: análise univariada e multivariada

| VARIÁVEL* | N | P-VALOR** | |
|--|----|------------------|---|
| Análise univariada | | | |
| Clozapina | 52 | 0,0027 | (ganho maior para os que não fizeram uso) |
| Escolaridade chefe fam. | 52 | 0,0007 | (ganho maior para os que tem escolaridade acima do fund. compl) |
| Sexo | 52 | 0,5806 | |
| Idade | 52 | 0,9276 | |
| Adiponectina | 46 | 0,2939 | |
| Leptina | 46 | 0,0238 | (ganho de peso maior para valores maiores de leptina) |
| IMC | 52 | 0,3285 | |
| PANSS geral ent. | 52 | 0,5676 | |
| QV rel. fam. | 52 | 0,1650 | |
| QLSBR SCORE | 52 | 0,2878 | |
| VARIÁVEL* | | P-VALOR** | |
| Análise multivariada - critério de seleção: <i>stepwise</i> (n=46) | | | |
| Clozapina | | 0.0008 | (ganho maior para os que não fizeram uso) |
| Escolaridade chefe fam. | | <.0001 | (ganho maior para os que tem escolaridade acima do fund. compl) |
| * variável transformada em postos (<i>ranks</i>). | | | |
| ** análise ajustada para o tempo de tratamento. | | | |

Discussão

O presente estudo teve como objetivo descrever e associar aspectos sócio demográficos e sintomatológicos dos paciente que ganharam ou não peso com uso de risperidona, olanzapina e clozapina; verificar se haviam diferenças nas concentrações de adipocinas e marcadores inflamatórios entre pacientes que ganham ou não peso com o uso de antipsicóticos; e avaliar qualidade de vida, imagem corporal, compulsão alimentar e sua possível associação com ganho ponderal.

Esperava-se que os sujeitos do grupo GP apresentassem valores de IMC significativamente maiores dos que os do grupo NG, o que de fato ocorreu, ($p= 0,02$). Porém, essa diferença não foi observada ao analisarmos o IMC inicial - antes do uso do antipsicótico em questão ($p=0,70$). Tal dado sugere que o IMC inicial não teve

implicação em o paciente ganhar ou não peso, o que reforça a relação já bem estabelecida de que o ganho de peso está diretamente relacionado à ação dos antipsicóticos³²⁻³³⁻³⁴.

Um efeito colateral grave do uso dos antipsicóticos atípicos é o aumento do risco cardiovascular, decorrente não somente de possíveis arritmias, como também secundariamente à síndrome metabólica¹⁶. Para pesquisar a ocorrência dessa Síndrome é necessário analisar não apenas a obesidade abdominal, mas também índices de colesterol, triglicérides, glicemia de jejum e hipertensão³⁵. O fato de índices como gordura corporal, circunferência abdominal e obesidade abdominal serem significativamente maiores nos indivíduos que ganharam peso do que nos que não ganharam peso na nossa população de estudo apontam para chances maiores de esses pacientes desenvolverem síndrome metabólica e, conseqüentemente, terem maior risco cardiovascular³⁶. Outro fator importante associado ao risco cardio – vascular é o tabagismo³⁶; em nossa amostra a porcentagem de pacientes tabagistas foi menor que o esperado (19,2%), o que é resultado de um importante trabalho realizado na enfermaria de psiquiatria da UNICAMP, que é 100% livre de tabaco. Isso reforça a necessidade de tratamento dessa patologia e os resultados positivos que pode acarretar.

O antipsicótico utilizado se mostrou um fator importante na associação com o ganho de peso. Sabe-se que 30% dos pacientes psicóticos são refratários ao uso de pelo menos dois antipsicóticos, em doses terapêuticas e em períodos adequados, e que a primeira opção para esses pacientes é o uso de clozapina em monoterapia³⁷. Na presente amostra, 22 (42,3 %) participantes estavam em uso de tal medicação, taxa maior que a da literatura, o que pode ser explicado pela gravidade dos pacientes atendidos em ambulatório especializado, de um hospital universitário, de nível terciário.

Segundo a literatura, o ganho de peso com a clozapina não é significativamente menor do que com outros antipsicóticos³³, fato que ocorreu em nossa amostra: pacientes que não ganharam peso utilizavam mais clozapina do que os demais antipsicóticos ($p= 0,008$). Tal fato pode ser explicado por não se tratar de um estudo de primeiro episódio psicótico. Os pacientes atendidos apresentavam tempo médio de doença de 115,9 meses, já tendo sido tratados antes do uso da Clozapina com outras drogas, como por exemplo, a própria olanzapina. Ao analisar o ganho de peso específico com a clozapina, ele não foi tão grande, uma vez que

haveria ocorrido, possivelmente, maior aumento ponderal com as primeiras medicações utilizadas.

Sabe-se que o ganho de peso é mais significativo no início do uso de antipsicótico, ocorrendo em até 16 semanas³⁴ e, por conta disso, apenas pacientes com no mínimo 3 meses de tratamento foram incluídos. Embora muitos pacientes permaneçam em sobrepeso/obesidade após muitos meses, muitos dos que já utilizam a medicação há mais tempo podem parar de ganhar peso com a adoção de hábitos de vida mais saudáveis, prática de atividades físicas e pelo próprio mecanismo de ação dos antipsicóticos³⁸, o que justificaria o fato de o tempo de uso se relacionar negativamente com o ganho de peso.

Muitos estudos recentes demonstram que pacientes do espectro da esquizofrenia quando virgens de tratamento não apresentam aumento de adipocinas³⁸. Por outro lado, pacientes em uso de antipsicóticos atípicos apresentam aumento de tais marcadores inflamatórios quando comparados a controles, o que levou à hipótese de que o ganho de peso observado com o uso de antipsicóticos de segunda geração possa ter relação com as vias da inflamação e a sua genética³⁹⁻⁴⁰.

Marcadores inflamatórios como TNF α , IL1, IL6, IL β e leptina, geralmente possuem concentrações aumentadas em pacientes obesos, enquanto que a IL10 e a adiponectina, que são substâncias anti – inflamatórias, comumente apresentam-se diminuídas¹⁰. Os valores de adiponectina e de leptina foram os únicos pesquisados que apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos GP e NG, no grupo GP as concentrações de adiponectina foram menores e de leptina foram maiores do que no grupo NG, o que pode apontar para a implicação de tais substâncias no processo (e talvez na gênese) do ganho de peso induzido por antipsicóticos.

A entrada da leptina no sistema nervoso central acontece através de um sistema de transporte saturável, uma vez que os índices hematoencefálicos dessa substância estão aumentados nos obesos em comparação com os não obesos, mas não na mesma proporção que seus índices sanguíneos. Isso sugere que a capacidade da leptina de se transportar para o sistema nervoso central é menor em indivíduos obesos do que nos eutróficos e pode ser uma das chaves para a resistência leptínica⁴¹⁻⁴²⁻⁴³.

Muitas das drogas utilizadas por indivíduos do espectro da esquizofrenia como olanzapina, clozapina, quetiapina e antipsicóticos típicos de baixa potência

estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso⁴⁴⁻⁴⁵. Na mesma linha, conforme era esperado, pacientes com maiores pesos apresentam níveis menores de adiponectina, uma vez que essa é responsável pela sensação de saciedade⁴⁵.

Uma metanálise recente de Potvin et al. achou uma relação inversa entre idade e concentrações de leptina⁴⁰. Uma explicação para isso é o fato de que a elevação da leptina seria mais pronunciada no início do tratamento em pacientes que nunca haviam tomado qualquer antipsicótico e que por sua vez são mais jovens. Esse achado também ajuda a explicar porque nesse estudo pacientes com mais tempo de doença e de tratamento ganharam menos peso, relacionando índices maiores de leptina no início do tratamento com menos sensação de saciedade e mais ganho de peso nos primeiros meses.

As análises de possíveis associações de gravidade sintomatológica psiquiátrica inicial e atual, com dados sobre compulsão alimentar, imagem corporal e qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia, uso de AA e ganho de peso são escassas na literatura. Tais dados raramente são associados a ganho ou não de peso com o uso de antipsicóticos. O fato de pacientes que ganharam peso terem pontuado mais do que os que não ganharam peso na escala de compulsão alimentar, fala a favor de que o aumento de apetite, que pode levar a comportamentos relacionados a “binge” alimentar, faça parte da gênese do ganho de peso⁴³. Apesar de haver essa diferença entre os grupos, a amostra no geral não preencheu critérios para transtorno de compulsão alimentar, pontuando relativamente pouco nessa escala.

Pacientes que não ganharam peso não apresentaram índices maiores de atividades físicas, dado surpreendente, mas que corrobora que apenas indicar tal atividade não é suficiente para o controle do ganho ponderal. Atividades físicas supervisionadas tendem a ter melhores resultados. A ausência da atividade física por si só não explica o ganho de peso com o uso dos antipsicóticos.¹⁴⁻¹⁵. Os sujeitos em questão eram em sua maioria (61,5%) inativos, taxa maior do que o da população geral.

Os dados encontrados que associam melhor qualidade de vida e, especificamente relações familiares mais próximas, com ganho de peso, vão no sentido contrário da literatura, que demonstra uma piora da qualidade de vida e

consequentemente das relações interpessoais com o ganho ponderal¹⁶⁻⁴⁶. As análises estatísticas de regressão linear múltipla e de regressão logística, para avaliação de fatores independentes associados à variação no peso corporal e a uma maior probabilidade de se pertencer ao grupo que ganhou peso, além de corroborarem a associação positiva da leptina como ganho ponderal e a associação negativa entre o uso de clozapina e tal ganho, trouxeram um resultado surpreendente: associação positiva entre maior escolaridade do chefe da família e ganho de peso.

A maior qualidade de vida, mais especificamente a melhor qualidade das relações familiares, e escolaridade maior do chefe da família associados a ganho de peso, podem ser avaliados em conjunto. A associação de maior escolaridade do chefe da família com ganho de peso pode sugerir que tais pacientes são assistidos com maior proximidade por parte de seus responsáveis, que possuem mais informações sobre a patologia e são mais hábeis em identificar os primeiros sintomas de recaída, também levando a maiores taxas de adesão e conseqüente melhora sintomatológica e de qualidade de vida.⁴⁷⁻⁴⁸.

Estudos que analisam ganho de peso na população geral de países desenvolvidos mostram uma relação inversa entre situação sócio-econômica, definida por renda, ocupação e escolaridade, e ganho de peso. Os dados de alguns países em desenvolvimento, porém, apesar de serem escassos, mostram uma relação oposta, na qual uma melhor situação econômica pode estar relacionada a maiores taxas de obesidade⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹. Trabalhos que analisam separadamente índices educacionais e atividades ocupacionais também são escassos, mas uma relação entre trabalhos “mais leves”, ou seja, com menor necessidade de esforço físico, ligados a maior nível educacional, têm sido relacionados com maior ganho de peso na idade adulta⁵². No caso dos pacientes com transtornos psicóticos, a sua própria situação ocupacional é precária e não difere entre os grupos, sendo os pacientes em ambos os grupos muito dependentes de seus familiares, o que pode levar a grande importância da situação social desses para o ganho ponderal dos sujeitos da pesquisa.

Outra possível hipótese para tal dado clínico é que familiares com maiores índices de escolaridade tenham uma visão de doença mais objetiva, menos culpabilizante do paciente, com isso pode ocorrer uma tendência à “super proteção”

destes, manifestando –se o cuidado através da provisão de alimentação, sem que essa seja feita de uma maneira saudável⁵³.

Tentativas medicamentosas voltadas para a redução do ganho de peso com antipsicóticos vêm mostrando dados controversos, apontando que as intervenções psicoeducacionais devem ser o principal objetivo atual dos clínicos⁵⁴. A relação positiva entre escolaridade do chefe da família e ganho de peso demonstram que esse não é um assunto relacionado apenas à educação formal. Investimentos em psicoeducação dos familiares podem ser promissores nessa área, visando a uma mudança dos hábitos alimentares de pacientes e familiares.

Dentre as limitações deste estudo, ressalta-se que seu desenho é transversal, o que não permite identificar medidas de causa e efeito. Por se tratar de um estudo que envolve pacientes crônicos, medicados há longo prazo, os resultados verificados não podem ser expandidos para pacientes em vigência de um primeiro episódio.

Estudos longitudinais, coortes, que comparem pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia virgens de tratamento com indivíduos saudáveis, e que descrevam a evolução das variáveis avaliadas neste estudo a partir do início do uso de antipsicóticos atípicos, devem ser realizados para esclarecer se as alterações encontradas são secundárias ao uso de antipsicóticos, ao consequente ganho de peso ou à elementos intrínsecos dos processos fisiopatológicos associados ao espectro da esquizofrenia.

Pacientes que mesmo em uso de tais drogas não apresentaram ganho ponderal significativo ou que, ao contrário, perderam peso com a medicação, devem ser melhor estudados, com ênfase também para diferenças genéticas. Dados sobre qualidade de vida e como os familiares de paciente psicóticos vêm a questão da alimentação precisam ser melhor esclarecidos.

Conclusão

Concentrações mais elevadas de leptina e menores de adiponectina foram os únicos marcadores inflamatórios a apresentarem diferenças estatísticas entre pacientes que ganharam ou não peso. Outros fatores inflamatórios, assim como atividade física, não apresentaram tal associação, apontando para uma possível relevância da leptina e da adiponectina no processo de ganho ponderal acarretado pelo uso de antipsicóticos atípicos. Ao contrário do esperado, pacientes com maior

ganho de peso pontuaram melhor em qualidade de vida, especificamente na qualidade das relações familiares e seus familiares possuíam maior escolaridade. Estudos que abordem comportamento alimentar familiar e psicoeducação parecem ser promissores para o melhor controle de ganho de peso de pacientes psicóticos graves.

Conflitos de interesses:

Todos os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse com o trabalho apresentado

Referências

- 1- Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7(1):9-37.
- 2- McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(3):465–71.
- 3- Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, Lisker A, Singh D, Souza RP et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNRI) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:1315-24.
- 4- Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobato MI, Abreu PB. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev. Psiqu. Clín.* , 2007; 34, supl 2; 184-188
- 5- Alvarez-Jimenez M, Gonzales-Blanch C, Crespo-Facorro B. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders. A systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008; 22 (7): 547-62
- 6- Mello MT. *Psicobiologia Do Exercício* 1. ed. Atheneu, 2013
- 7- Tschop M, Morrison KM. Weight loss at high altitude. *Adv Exp Med Biol.* 2001;502:237-47.
- 8- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21:697-738

- 9- Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2009; 15(5): 378-383.
- 10- Boguszewski MC, de Zegher F, Albertsson-Wikland K. Serum leptin in short children born small for gestational age: dose-dependent effect of growth hormone treatment. *Horm Res*, 2000; 54(3): 120-5
- 11- Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr., Campinas* 2006; 19(1):85-91.
- 12- Margetic S, Gazzola C, Pegg G, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interaction. *International Journal of obesity* November 2002;26 (11): 1407-1433
- 13- Dos Santos-Júnior A, Henriques TB, Mello MP, Della Torre OH, Paes LA, Ferreira-Neto AP *et al.* Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Endocrinology* 2016; Article ID 5872423, 10 pages.
- 14- Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2013;35(3):227-240. doi:10.4103/0253-7176.119471.
- 15- Greenway F, Smith R. The future of obesity research. *Nutrition*. 2000;16:976-82.
- 16- Bobes J., Garcia-Portilla MP. Quality of life in schizophrenia. In: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N, eds. *Quality of Life in Mental Disorders*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2005:153–168

- 17- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatria* 2000; 22(3): 106-15.
- 18- Chaves AC, Shirakawa I. Escala das síndromes negativa e positiva-PANSS e seu uso no Brasil. *Rev Psiquiatr Clin*. 1998;25:337-43.
- 19 - Kay, SR., Fiszbein, A., Opfer, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 1987; 13(2), 261.
- 20- Gormally J, Black J, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav* 1982;7:47-55.
- 21- Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; 23(4):215-20.

- 22- Pingitore R, Bonnie S, David G. Gender differences in body satisfaction. *Obes Res.* 1997; 5:402-9.
- 23- Cooper PJ, Taylor MJ, Cooper Z, Fairbum CG. The development and validation of the body shape questionnaire. *Int J Eat Disord* 1987; 6(4):485-594.
- 24- Cordás TA, Neves JEP. Escalas de avaliação de transtornos alimentares. *Rev Psiq Clin* 1999; 26(N. Esp.1):41-48.
- 25- Marshall A, Bauman A. The international physical activity questionnaire: summary report of the reliability & validity studies. Document of IPAQ Executive Committee, 2001.
- 26- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC *et al* Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física & Saúde.* 2011; 6(2): 5-18.
- 27- Heinrichs DW, Hanton TE, Carpenter WJ. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bull* 1984;19: 388-98.
- 28- Cardoso CS, Bandeira M, Caiaffa W, Fonseca JOP. Escala de qualidade de vida para pacientes com esquizofrenia QLSBR: Adaptação transcultural para o Brasil. *J Bras Psiquiatr* 2002; 51(1): 31-8.
- 29- Dos Santos DM, Sichieri R. Índice de massa corporal e indicadores antropométricos de adiposidade em idosos. *Rev Saúde Pública* 2005; ,39(2): 163-8
- 30- Lohman TJ, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standartization reference manual. Illinois: Human Kinetics Books; 1988.
- 31- Rodrigues NCL. Análise do desempenho de bioimpedância elétrica e somatória de pregas cutâneas na avaliação da composição corporal em pacientes renais dialíticos. São Paulo, 2011 Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Universidade São Paulo
- 32- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F. *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis *Lancet* Sep 14; 382(9896):951-62
- 33- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah GRA, Hayden DL, Schoenfeld DA *et al.* Clozapine, Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Lipid Abnormalities: A Five – Year Naturalistic Study. *The American Journal of Psychiatry* 200; 157 (6):975-981.
- 34- Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 21):20-4

- 35- Volp AP, Alfenas RCG, Costa NB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2008; 52(3): 537-549.
- 36- De Hert MD, Vancampfort CU, Correll V, Mercken J, Peuskens K, Smeets RW *et al.* Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *The British Journal of Psychiatry* 2011;199: 99–105.
- 37- Meltzer H, Kostacoglu A. Treatment-resistant schizophrenia. In: Lieberman J, Murray R, editors. *Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management*. London: Martin Dunitz; 2001; 181-203
- 38- Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):252-60.
- 39- Bartoli F, Lax A, Crocarno C, Clerici M, Carrá G. Plasma adiponectin levels in schizophrenia and role of second-generation antipsychotics: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 56: 179-189
- 40- Potvin S, Stip E, Sepehry A.A, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biol Psychiatry* 2008;63:801–808
- 41- Singh P, Sharma P, Sahakyan KR, Davison DE, Sert-Kuniyoshi FH, Romero-Corral A. *et al.* Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity – *International Journal of Obesity* (16 September 2015); | doi:10.1038/ijo.2015.181
- 42- Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K. *et al.* Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):106-10
- 43- Rocha FF, Sousa KCA. Alterações metabólicas pelo uso de antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos: considerações moleculares e neuroendócrinas. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2006; 28(3), 359-360
- 44- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schuld A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients.
- 45- Guimarães DE, Duque S, Fátima LC, Mizurini DM, Carmo MGT, Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de Nutrição*, 2007; 20(5): 549-559.

- 46- Ritsner M., Gibel A., Perelroyzen G., Kurs R., Jabarin M., Ratner Y. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice. A naturalistic comparative study. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:582–591.
- 47- Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychiatry* 199; 60(suppl 21):25–30.
- 48- Chue P. The relationship between patient satisfaction and treatment outcomes in schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2006; 20(6 Suppl):38-56.
- 49 - Loman T, Lallukka T, Laaksonene M, Rahkonen O, Lahelma E. Multiple socioeconomic determinants of weight gain: the Helsinki Health Study. - *BMC Public Health* BMC series – 2013 13:259 DOI: 10.1186/1471-2458-13-259;
- 50- Ball K, Crawford D. Socio-economic factors in obesity: a case of slim chance in a fat world? *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15 (Suppl1):15-20;
- 51 –Craawfors KD. Socioeconomic status and weight change in adults: a review. *Social Science & Medicine*, May 2005; 6: 1987–2010.
- 52 - Bell AC, Ge K, Popkin BM. Weight gain and its predictors in Chinese adults. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* . Jul2001; 25(7):1079 - 1087.
- 53 -Kleinman A. Patients and healers in the context of culture. Berkeley:University of California Press;1980;
- 54 - Faulkner G, Soundy AA, Lloyd K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. *Acta Psychiatr Scand* 2003: 108: 324–332.

5 Discussão Geral

O presente trabalho verificou que 35 (67,3%) dos participantes do estudo estavam acima do peso, sendo que, destes, dez (19,2%) eram obesos, ressaltando-se que ser obeso antes do uso de antipsicótico havia sido um fator de exclusão. Outro estudo nacional¹⁰⁰, que avaliou o estado nutricional de pacientes assistidos por um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), encontrou uma taxa de 67,1% de pacientes acima do peso, sendo que 32,9% destes eram obesos. Nesse estudo, não foram excluídos pacientes que já eram obesos antes do início do tratamento, o que talvez se associe com a maior taxa de obesidade.

Segundo pesquisa realizada em 2013 pela Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico)¹⁰¹, 50,8% dos brasileiros estão acima do peso ideal e, desses, 17,5% são obesos. As taxas de sobrepeso encontradas na amostra em questão foram superiores às da população geral, o que é corroborado pela literatura. A taxa de obesidade também foi discretamente maior que a da população geral. A obesidade costuma estar mais presente em pacientes com diversos distúrbios psiquiátricos, particularmente em pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia. Nesses, a relação do ganho de peso com o uso de antipsicóticos, principalmente os de segunda geração, também é bem estabelecida¹⁰².

Os sujeitos do grupo GP apresentaram valores de IMC significativamente maiores dos que os do grupo NG ($p= 0,02$) e essa diferença não foi observada ao analisarmos o IMC inicial - antes do uso do antipsicótico em questão ($p=0,70$), o que sugere que o IMC inicial não teve implicação em o paciente ganhar ou não peso. Tal dado reforça a relação já bem estabelecida de que o ganho de peso está diretamente relacionado à ação dos antipsicóticos^{103- 104-105}.

Outra variável clínica que é considerada um efeito colateral grave do uso dos antipsicóticos atípicos é o aumento do risco cardiovascular, decorrente não apenas de possíveis arritmias, como também secundariamente à síndrome metabólica⁷⁰. Para pesquisar a ocorrência dessa síndrome, é necessário analisar não somente a obesidade abdominal, mas também índices de colesterol, triglicérides, glicemia de jejum e hipertensão¹⁸. O fato de índices como gordura corporal, circunferência abdominal e obesidade abdominal serem significativamente maiores nos indivíduos que ganharam peso do que nos que não ganharam peso na amostra

estudada corroboram a chance aumentada desses pacientes de desenvolverem síndrome metabólica e, conseqüentemente, de terem maior risco cardiovascular⁴⁷.

Uma vez demonstrado que os efeitos colaterais metabólicos foram significativos nos sujeitos estudados, serão analisadas as características dos transtornos e dos tratamentos dos indivíduos da amostra, assim como os dados sociodemográficos desta e sua possível relação com ganhar ou não peso ao tomar antipsicótico atípico.

Um dos diferenciais dos sujeitos analisados é o alto número de pacientes em uso de clozapina. Sabe-se que 30 % dos pacientes com transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia são refratários ao uso de, pelo menos, dois antipsicóticos, em doses terapêuticas e em períodos adequados, e que a primeira opção para esses pacientes é o uso de clozapina em monoterapia¹⁰⁶. Na presente amostra, 22 (42,3%) participantes estavam em uso de tal medicação, o que pode estar associado com a gravidade dos pacientes atendidos por um ambulatório especializado, em um hospital universitário de nível terciário, o que também significa que esses pacientes eram crônicos e que já haviam utilizado ao menos um outro antipsicótico atípico anteriormente.

O maior ganho de peso com antipsicóticos atípicos costuma ocorrer nas primeiras 16 semanas¹⁰⁵ e, por conta disso, apenas pacientes com no mínimo três meses de tratamento foram incluídos.. Embora muitos pacientes permaneçam em sobrepeso/obesidade após muitos meses, muitos dos que já utilizam a medicação há mais tempo podem normalizar seu peso com a adoção de hábitos de vida mais saudáveis¹⁰⁷, o que justificaria o fato de o tempo de uso de medicação ter se associado negativamente com o ganho de peso, assim como o tempo de doença.

Outra especificidade da amostra é o fato de que os sujeitos, apesar de jovens, média de idade de 33,8 anos, tinham mais de 10 anos de doença, uma vez que a média de idade do início dos sintomas foi 22,6 anos. Isso aponta para uma população que, muitas vezes, pode já ter feito uso de outras drogas antipsicóticas, além da atual. A partir dos dados, encontrados podemos levantar a hipótese de que o uso de clozapina não está associado a um novo ganho de peso significativo, quando utilizada após outras drogas, como a olanzapina, por exemplo. O sujeito pode ter ganhado peso com algum outro antipsicótico e pode não ter aumento ponderal significativo ao trocar a medicação para clozapina.

Dados de literatura demonstram que o ganho de peso aumenta as taxas de morbimortalidade e compromete a adesão ao tratamento, que diminui com o passar do tempo⁷⁶. A hipótese de que os indivíduos que utilizam o antipsicótico há mais tempo tenham taxas maiores de abandono do tratamento e que, por isso, estejam associados a menor ganho de peso, também deve ser considerada.

Outros dados, como dose da medicação, internações psiquiátricas e tentativas de suicídio, idade, sexo, religião, grau de instrução do paciente não foram associados com ganhar ou não peso. A maior escolaridade do chefe da família foi, todavia, surpreendentemente associada a ganho ponderal. Esse dado foi reforçado pelas análises estatísticas de regressão linear múltipla e de regressão logística para avaliação de fatores associados à variação no peso corporal e a uma maior probabilidade de se pertencer ao grupo que ganhou peso, respectivamente.

Outros achados surpreendentes foram a associação de melhor qualidade de vida e, especificamente, ter relações familiares mais próximas, com ganho de peso. Ambos contrastam com dados da literatura, que demonstra uma piora da qualidade de vida e, conseqüentemente, das relações interpessoais com o ganho ponderal⁷¹⁻⁷⁶. A maior qualidade de vida, a melhor qualidade das relações familiares e a maior escolaridade do chefe da família associadas a ganho de peso, podem ser avaliados em conjunto.

A associação de maior escolaridade do chefe da família com ganho de peso pode sugerir que tais pacientes são assistidos com maior proximidade por parte de seus responsáveis, que possuem mais informações sobre a patologia e são mais hábeis em identificar os primeiros sintomas de recaída, com maiores taxas de adesão e conseqüente melhora sintomatológica, de qualidade de vida e maiores taxas de efeitos colaterais⁷⁶⁻¹⁰⁸.

Estudos que analisam ganho de peso na população geral de países desenvolvidos mostram uma relação inversa entre situação socioeconômica, definida por renda, ocupação e escolaridade, e ganho de peso. Os dados de alguns países em desenvolvimento, porém, apesar de serem escassos, mostram uma relação oposta¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁻¹¹¹. Trabalhos que analisam separadamente índices educacionais e atividades ocupacionais são poucos, mas uma relação entre trabalhos “mais leves”, ou seja, com menor necessidade de esforço físico, ligados a maior nível educacional, têm sido relacionados com maior ganho de peso na idade adulta¹¹⁰. No caso dos pacientes com transtornos psicóticos, sua própria situação

ocupacional é precária e não difere entre os grupos, sendo os pacientes em ambos os grupos muito dependentes de seus familiares, o que pode apontar para a grande importância da situação social desses para o ganho ponderal dos sujeitos da pesquisa.

Outra possível hipótese para tal dado clínico é que familiares com maiores índices de escolaridade tenham uma visão de doença mais objetiva, menos culpabilizante do paciente. Isso pode favorecer uma tendência à “superproteção” destes, manifestando –se o cuidado através do provimento de alimentação, sem que essa seja feita de uma maneira saudável¹¹².

Estudos que investigam as relações estabelecidas entre familiares e indivíduos com transtornos psicóticos revelam que, dentre os chamados encargos subjetivos do processo de cuidado, aqueles relacionados com as mudanças familiares e o desgaste emocional foram os mais citados como dificuldades. Estes são mais prevalentes nas respostas das mães dos pacientes, mais do que encargos objetivos, como o ônus financeiro, por exemplo, mais abordado pelos pais dos pacientes. A culpa, a superproteção, a infantilização e o medo foram as reações mais presentes nas mulheres da família, o que pareceu estar relacionado ao fato de os cuidadores terem pouca confiança na autonomia de seus familiares acometidos de sofrimento mental¹¹³⁻¹¹⁴.

Pesquisa do IBGE 'Estatísticas de Gênero - Uma análise dos resultados do Censo Demográfico 2010 - revelou que a escolaridade das mulheres aumentou em relação à dos homens. As Estatísticas evidenciam que, no ensino médio, houve aumento da frequência escolar feminina de 9,8% em relação à masculina no período considerado. A taxa feminina foi de 52,2%, para uma taxa masculina de 42,4%. Já no ensino superior elas representavam 57,1% do total de estudantes na faixa etária¹¹⁵.

A associação entre superproteção e alimentação é comum nas famílias latinas¹¹⁶. Entrevistas abordando especificamente esse tema, assim como considerar a diferença de sexo dos cuidadores, são fundamentais para corroborar a hipótese de que cuidadoras mulheres, que, por sua vez, tem maiores níveis de escolaridade, acabam alimentando mais os pacientes, levando ao ganho de peso.

Tentativas medicamentosas voltadas para a redução do ganho de peso com antipsicóticos vêm mostrando resultados controversos, apontando que as intervenções psicoeducacionais devem ser o principal objetivo atual dos clínicos⁹². A

relação positiva entre escolaridade do chefe da família e ganho de peso demonstra que esse não é um assunto relacionado apenas à educação formal. Investimentos em psicoeducação dos familiares podem ser promissores nessa área, visando a uma mudança dos hábitos alimentares de pacientes e familiares.

As análises psiquiátricas da gravidade sintomatológica inicial e atual demonstraram que as sintomatologias positiva, negativa e geral diminuíram com o tratamento, mostrando a eficácia dos antipsicóticos e justificando o seu uso, apesar dos riscos clínicos. O grupo de sintomas com diminuição mais discreta foram os negativos, conforme o esperado. Não houve associação entre sintomas negativos e ganho de peso, como poderia se supor.

Os pacientes que ganharam peso tiveram maior pontuação do que os que não ganharam peso na escala de compulsão alimentar, o que fala a favor do aumento de apetite. Este, por sua vez, pode precipitar comportamentos relacionados a “binge” alimentar, fazendo parte da gênese do ganho de peso¹¹⁷.

Muitas das drogas utilizadas por indivíduos com transtornos do espectro da esquizofrenia, como olanzapina, clozapina, quetiapina e antipsicóticos típicos de baixa potência, estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Resultados obtidos na escala de imagem corporal não tiveram diferenças significativas entre os dois grupos. Não há na literatura uma escala de imagem corporal específica para pacientes com transtornos psicóticos. As alterações cognitivas que podem coexistir com os sintomas psicóticos, bem como a sintomatologia negativa inerente ao transtorno mental estudado, podem ter influenciado em dados não muito relevantes sobre como o paciente com sintomas psicóticos vê o seu próprio corpo e a relação disso com o ganho de peso.

Em todas as análises realizadas, a variável referente ao tabagismo não foi significativa ou seja, fumar ou não fumar não teve relação significativa com ganho de peso, estado nutricional ou marcadores inflamatórios. Isso pode estar relacionado com a baixa porcentagem de sujeitos fumantes da amostra: 19,2%. Na população geral, essa taxa é ainda menor, de acordo com o mais recente Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), inquérito promovido anualmente pelo Ministério da Saúde. Em 2013, o Vigitel registrou que 11,3% da população brasileira fuma, enquanto em 2006 o índice era

de 15,7%. Pacientes com transtornos psicóticos, entretanto, sempre apresentaram taxas maiores de tabagismo¹⁰¹. Um estudo de Porto Alegre¹¹⁹ demonstrou prevalência de 54,3% de tabagistas em unidade de internação. A baixa taxa da amostra deve-se a estratégias locais, como o espaço de tratamento ser um hospital livre do tabaco, inclusive nas unidades de internação psiquiátrica, e a estratégias de prevenção e tratamento do tabagismo.

Outro objetivo do estudo era verificar se pacientes com ganho de peso apresentavam mais atividade inflamatórias e quais os fatores metabólicos estariam associados a tal efeito colateral. Muitos estudos recentes demonstram que pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia, quando virgens de tratamento, não tem aumento de adipocinas⁹⁵. Por outro lado, pacientes em uso de antipsicóticos atípicos possuem aumento de tais marcadores inflamatórios, quando comparados a controles, o que levou à hipótese de que o ganho de peso observado com o uso de antipsicóticos de segunda geração possa ter relação com as vias da inflamação e a aspectos genéticos³⁷⁻¹²⁰

Marcadores inflamatórios, como TNF α , IL1, IL6, IL β e leptina, tem concentrações aumentadas em pacientes obesos, enquanto a IL10 e a adiponectina, que são substâncias anti-inflamatórias, comumente apresentam-se diminuídas⁴¹. Os valores de adiponectina e leptina foram os únicos dentre os pesquisados que tiveram diferenças estatísticas significativas entre os grupos GP e NG. No grupo GP, as concentrações de adiponectina foram menores e as de leptina foram maiores do que no grupo NG, o que pode apontar para a implicação de tais substâncias no processo, e, talvez, na gênese, do ganho de peso induzido por antipsicóticos. A entrada da leptina no sistema nervoso central acontece através de um sistema de transporte saturável, uma vez que os índices hematoencefálicos dessa substância estão aumentados nos obesos, em comparação com os não obesos, mas não na mesma proporção que seus índices sanguíneos. Isso sugere que a capacidade da leptina de se transportar para o sistema nervoso central é menor em indivíduos obesos que nos eutróficos e pode ser uma das chaves para a compreensão da resistência leptínica nesses indivíduos¹¹⁸⁻¹²¹⁻¹²².

Na mesma linha, conforme era esperado, pacientes com maior peso tiveram concentrações menores de adiponectina, uma vez que essa é responsável pela sensação de saciedade⁵⁴.

Uma metanálise recente de Potvin et al. achou uma relação inversa entre idade e concentrações de leptina⁶¹. Uma explicação para isso é o fato de que a elevação da leptina seria mais pronunciada no início do tratamento, em pacientes que nunca haviam tomado qualquer antipsicótico e que, por sua vez, tendem a ser mais jovens. Esse achado também ajuda a explicar porque, no presente estudo, pacientes com mais tempo de doença e de tratamento ganharam menos peso, relacionando índices maiores de leptina no início do tratamento com menos sensação de saciedade e mais ganho de peso nos primeiros meses.

O fato de as outras interleucinas inflamatórias não diferirem entre os grupos pode levar à hipótese de que a inflamação presente em pacientes psicóticos, descrita em diversos estudos⁶²⁻⁶⁴⁻⁶⁵, estaria mais ligada à própria doença do que ao efeito metabólico dos antipsicóticos atípicos.

A associação do baixo nível de atividade física com ganho de peso não pôde ser feita através dos dados aqui apresentados. O instrumento utilizado foi validado para pacientes com esquizofrenia com resultados semelhantes aos da população geral, porém não é totalmente fiel, uma vez que embora a atividade física tenda a ser relativamente estável ao longo do tempo, pode ser difícil distinguir se as diferenças entre a realidade e o relatado devem-se a problemas com o questionário, ao fator memória ou a diferenças reais na atividade física ao longo do tempo⁹². Além disso o instrumento não leva em consideração se o exercício é ou não regular, se há variações de intensidade, e, em apenas um dos casos da amostra, a atividade era realizada com auxílio de profissional, fatores essenciais para a eficácia da atividade física¹²³.

5.1 Limitações

Dentre as limitações deste estudo, ressalta-se que seu desenho é transversal, o que não permite identificar medidas de causa e efeito. Por se tratar de um estudo que envolve pacientes crônicos, medicados há longo prazo, os resultados verificados não podem ser expandidos para pacientes em vigência de um primeiro episódio.

Não foram entrevistados todos os pacientes do ambulatório, uma vez que o tempo total demandado para a aplicação das escalas é longo e que as especificidades dos pacientes psicóticos prejudicam seus níveis de concentração e suas disponibilidades para responderem escalas, incluindo as autoaplicáveis.

Uma variável importante e que pode ajudar na análise da relação entre escolaridade do chefe da família e ganho de peso é a dieta da família, dado esse não explorado em nosso estudo

Novos estudos longitudinais, caso-controle que comparem pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia virgens de tratamento com indivíduos saudáveis, e que descrevam a evolução das variáveis a partir do início do uso de antipsicóticos atípicos, devem ser realizados para melhor esclarecer se as alterações encontradas são secundárias ao uso de antipsicóticos, ao consequente ganho de peso ou à própria doença do espectro da esquizofrenia.

6 Conclusão

Conforme esperado, pacientes que ganharam peso com o uso dos antipsicóticos estudados tiveram resultados de índice de massa corporal, gordura corporal e obesidade abdominal significativamente maiores que os indivíduos sem ganho de peso. Os sujeitos não diferiram quanto ao IMC inicial, dose de medicação e atividade física, sugerindo que tais variáveis não possuíam papel fundamental no ganho de peso secundário ao uso dos antipsicóticos.

A gênese do ganho de peso ainda permanece desconhecida em sua totalidade, mas teorias que associam os efeitos dos antipsicóticos com as vias das adipocinas vêm se tornando cada vez mais fortes. Indivíduos do grupo GP apresentaram, dentre outras substâncias inflamatórias pesquisadas, concentrações significativamente mais elevadas de leptina e menos elevadas de adiponectina, quando comparados aos sujeitos que não ganharam peso. Tal fato aponta para a importância da adiponectina e da leptina no aumento de peso decorrente do uso de antipsicóticos de segunda geração.

Pacientes que, a despeito do uso de tais drogas, não tiveram ganho ponderal significativo ou que, ao contrário, perderam peso com a medicação, devem ser melhor estudados, com ênfase também para diferenças genéticas.

Ao contrário do esperado, pacientes com maior ganho de peso pontuaram melhor em qualidade de vida, especificamente na qualidade das relações familiares, e seus familiares possuíam maior escolaridade. Investimentos de pesquisas sobre quem são os cuidadores dos pacientes, detalhando-se como os pacientes se alimentam e quais os fatores que influenciam tal alimentação, precisam ser melhor

esclarecidos. De acordo com dados do presente estudo, em pacientes crônicos e graves, a atividade física e a autoimagem corporal não foram tão relevantes para o ganho de peso. Abordagens mais focadas em comportamento alimentar familiar e em psicoeducação parecem ser promissoras para o melhor controle de ganho de peso de pacientes com transtornos psicóticos graves.

7 Referências Bibliográficas

- 1- Kay SR., Flszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 1987; 13(2), 261.
- 2- Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobato MI,, Belmonte-de-Abreu P. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia - *Rev. Psiq. Clín.* 2007; 34, supl 2; 184-188.
- 3- Allison DB., Mackell JA., McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2003;54:565–567.
- 4- American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- 5- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, 4th ed.* Washington DC (USA): American Psychiatric Association; 1994.
- 6- Del-Ben CM, Rufino ACTBF, Azevedo-Marques JM, Menezes PR. Differential diagnosis of first episode psychosis : Importance of optimal approach in psychiatric emergencies. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32(S2):S78-S86
- 7- Gelder MG, Andreasen NC, López Ibor Jr JJ, Geddes JR. *New Oxford textbook of psychiatry*, 2nd ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 2009
- 8- Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000 May; 22 (suppl1): 15-17.
- 9- Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobato MI, Abreu PB. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev. Psiq. Clín.* , 2007; 34, supl 2; 184-188
- 10- Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.
- 11- Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7(1):9-37.

- 12- McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev.* 2011;31(3):465–71.
- 13- Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, Lisker A, Singh D, Souza RP et al. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNRI) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:1315-24.
- 14- Stahl SM. *The prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology.* 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2009.
- 15- Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT et al. Risperidone-related weight gain: Genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26:128-34.
- 16- Huang, ML, Van Peer A, Woestenborghs R, De Costger R, Heykants J, Jansen AAI, Zylick Z, Visscher HW, Jonkman JHG. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54:247-68.
- 17- Bazire S. *Psychotropic Drug Directory.* London, UK: HealthComm; 2009.
- 18- Deepak TS, Raveesh BN, Parashivamurthy BM, Narendra Kumar MS, Majgi SM, Nagesh HN. Clinical Assessment of Weight Gain with Atypical Antipsychotics - Blonanserin vs Amisulpride. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015 Jun, Vol-9(6): FC07-FC10.
- 19- Hong C-J, Liou Y-J, Bai YM, Chen T-T, Wang Y-C, Tsai S-J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenetics Genomics.* 2010; 20:359–66.
- 20- Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside JV, Reynolds GP. Influence of 5-HT_{2C} receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008; 192(6):424–8.
- 21- Cordioli AV. *Psicofármacos: Consulta rápida.* 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- 22- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis. *American Journal of Psychiatry* 1999 156:11, 1686-1696

- 23- Kang SH, Lee JI. Metabolic Disturbances Independent of Body Mass in Patients with Schizophrenia Taking Atypical Antipsychotics. *Psychiatry Investigation*. 2015;12(2):242-248. doi:10.4306/pi.2015.12.2.242.
- 24- Kannabiran M, Singh V. Metabolic syndrome and atypical antipsychotics: A selective literature review. *German J Psychiatry* 2008;11(3):111–122
- 25- Alméras N, Després JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MC, Cadrin C, et al. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):557-564
- 26-21- Alvarez-Jimenez M, Gonzales-Blanch C, Crespo-Facorro B. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders. A systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008; 22 (7): 547-62
- 27-Simpson KA, Martin NM, Bloom SR. Hypothalamic regulation Of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2009 Mar; 53 (2) 120-8.
- 28- Morton GI Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006 Sep 21;443(7109); 289-95
- 29- Mello MT. *Psicobiologia Do Exercício* 1. ed. Atheneu, 2013
- 30- Boguszewski MC, de Zegher F, Albertsson-Wikland K; Nordic Study Group for Growth Hormone Treatment in SGA Children and the Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. Serum leptin in short children born small for gestational age: dose-dependent effect Of growth hormone treatment. *Horm Res*, 2000; 54(3); 120-5
- 31- Leite LD, Brandão Neto J. Integração neuroendócrina na regulação da ingestão alimentar. *Neurobiologia*, 2009; 72(2): 127-143
- 32- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2008; 18(2):158-68
- 33- Damiani D, Damiani D, Menezes Filho HC. Controle do apetite: mecanismos metabólicos e cognitivos. *Pediatria* 2012; 32(3):211-22
- 34- Lee YS, Poh LK, Loke KY. A novel melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87(3): 1423-6.
- 35- Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in schizophrenia. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2013;35(3):227-240. doi:10.4103/0253-7176.119471.

- 36- Milano W. De Rosa M. Milano L. Capasso A. Antipsychotic Drugs Opposite to Metabolic Risk: Neurotransmitters, Neurohormonal and Pharmacogenetic Mechanisms Underlying with Weight Gain and Metabolic Syndrome. *The Open Neurology Journal*, 2013; 7: 23-31
- 37- Himmerich H. Minkwitz J. Kirkby KC. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(4):252-60.
- 38- Greenway F. Smith R. The future of obesity research. *Nutrition*. 2000;16:976-82.
- 39- Marti A. Marcos A. Martinez J. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev*. 2001;2:131-40.
- 40- Conway B. Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev*. 2004;5:145-51.
- 41- Prado WL. Lofrano MC. Oyama LM. Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2009; 15(5): 378-383.
- 42- Tschop M. Morrison KM. Weight loss at high altitude. *Adv Exp Med Biol*. 2001;502:237-47.
- 43- Bullo M. Garcia-Lorda P. Megias I. Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res*. 2003;11:525-31.
- 44- Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev*. 2007;8(S1):41-4.
- 45- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738
- 46- Oliveira CMB. Sakata RK. Issy AM. Gerola LR. Salomão R. Citocinas e Dor. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61: 2: 255-265.
- 47- Volp AP. Alfenas RCG. Costa NB. Minim VPR. Stringueta PC. Bressan, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2008; 52(3): 537-549.
- 48- Prestes J. Donatto FF. Dias R. Frollin AB. Cavaglieri CR. Papel da Interleucina-6 como um sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico *Fitness & performance journal*, 2006 ;6: 348-3
- 49- Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011; 117: 3720–3732.

- 50- Larsen CM. Faulenbach M. Vaag A. Vølund A. Ehres JA. Seifert B. Mandrup-Poulsen T. Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 2007; 356: 1517–1526.
- 51- Gehrke J. Pereira RZ. Associação do fator de necrose tumoral – alfa (TNF- α) com a obesidade. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento* 2007; 1 (1): 1-10.
- 52- Speretta GFF. Leite RD. Duarte ACGO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF – alfa e IL – 10. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014; 13 (1): 61-69.
- 53- Ropelle ER. Flores MB. Cintra DE. Rocha GZ. Pauli JR. Morari J. Souza CT. Moraes JC. Prada PO. Guadagnini D. Marin RM. Oliveira AG. Augusto TM. Carvalho HF. Velloso LA, Saad MJA. IL-6 and IL-10 Anti-Inflammatory Activity Links Exercise to Hypothalamic Insulin and Leptin Sensitivity through IKK β and ER Stress Inhibition. *PLoS Biol* 2010; 8(8): e1000465.
- 54- Guimarães DE. Duque S. Fátima LC. Mizurini DM. Carmo, MGT Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Revista de Nutrição*, 2007; 20(5): 549-559.
- 55- Díez JJ. Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology* 2003; 14(8): 293–300
- 56- Romero CEM. Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr., Campinas* 2006; 19(1):85-91.
- 57- Schwartz MW. Woods SC. Porte D. Seeley RJ. Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2002; 404: 661-671
- 58- Martins MC. Faleiro L.L. Fonseca A. Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica numa amostra da população adulta. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(11):711---719
- 59- Dos Santos-Júnior A. Henriques TB. Mello MP. Della Torre OH. Paes LA Ferreira-Neto AP Sewaybricker LE Fontana TS Celeri EHRV Guerra-Júnior G Dalgalarondo P. Pharmacogenetics of Risperidone and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology 2016; Article ID 5872423, 10 pages.
- 60- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443:289–95.

- 61- Potvin S. Stip E. Sepehry A.A. Gendron A. Bah R. Kouassi E. Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biol Psychiatry* 2008;63:801–808
- 62- Keller WR. Kum LM. Wehring HJ. Koola MM. Buchanan RW. Kelly DL. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia. *J.Psychopharmacol* 2013; 27: 337 343
- 63- Leonard EB. Is There an Immunologic basis for schizophrenia? *Expert Re. Clin. Immunol* 2005; 1 (1): 103-112
- 64- Miller BJ. Buckley P. Seabolt W. Mellor A. Kirkpatrick B. Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects *Biol Psychiatry*. 2011; 70(7): 663–671
- 65- Noto C, Ota VK, Gouvêa ES, Rizzo LB, Spindola LMN, Honda PHS, et al. Effects of Risperidone on Cytokine Profile in Drug-Naïve First-Episode Psychosis *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015, 1–8
- 66- Weickert CS, Weickert TW. What's Hot in Schizophrenia Research? - *Psychiatr Clin N Am* 39 (2016) 343–351 <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.011>
- 67- Kaplan H. Sadock B. Grebb J. *Compêndio de Psiquiatria: ciência, comportamento e psiquiatria clínica*. 9a Edição, Porto Alegre: Artes Médicas, 1997
- 68- Padua AC, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu OS. Esquizofrenia: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico. In: Cordioli AV, editor. *Psicofarmacos: consulta rápida*. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2005: 343.3.
- 69- The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (the WHOQOL): position paper from the World Health Organisation. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403–1409.
- 70- Bobes J., Garcia-Portilla MP. Quality of life in schizophrenia. In: Katschnig H, Freeman H, Sartorius N, eds. *Quality of Life in Mental Disorders*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2005:153–168
- 71- Ritsner M., Gibel A., Perelroyzen G., Kurs R., Jabarin M., Ratner Y. Quality of life outcomes of risperidone, olanzapine, and typical antipsychotics among schizophrenia patients treated in routine clinical practice. A naturalistic comparative study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:582–591.
- 72- Strassnig M., Brar JS., Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62:73–76.

- 73- Meyer JM., Nasrallah HA., McEvoy JP., et al. The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: Clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res.* 2005;80:9–18.
- 74- Fontaine KR, Bartlett SJ, Barofsky I: Health-related quality of life among obese persons seeking and not currently seeking treatment. *International Journal of Eating Disorders* 2000; 27:101–105.
- 75- Weiden PJ, Mackell J, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. Presented at the Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Conference, Boca Raton, Fla, May 30 to June 2, 2000
- 76- Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychiatry* 199; 60(suppl 21):25–30.
- 77- Fakhouri W. Extent of distress caused by adverse experiences associated with antipsychotic treatment. Presented at the European College of Neuropsychopharmacology Congress, London, United Kingdom, Sept 21–25, 1999.
- 78- World Health Organization (WHO). Consumer's and caregiver's satisfaction with mental health services: a multisite study. Geneva: World Health Organization; 1996(Who-Satis)
- 79- Tessler RC, Gamache GM. Family experiences with mental illness. Westport: Auburn House; 2000
- 80- Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D, Vieweg V, Higgins P, Downs M. Clozapine-induced weight gain: Prevalence and clinical relevance. *American Journal of Psychiatry* (1992)149, 68-72.
- 81- Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Canadian Journal of Psychiatry*(2006), 51, 480-491.
- 82- Thakore JH, Leonard BE Metabolic Effects of Psychotropic Drugs. 2009 Karger.
- 83- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatria* 2000; 22(3): 106-115.
- 84- Chaves AC, Shirakawa I. Escala das síndromes negativa e positiva-PANSS e seu uso no Brasil. *Rev Psiquiatr Clin.* 1998;25:337-43.
- 85- Gormally J, Black ., Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav* 1982;7:47-55.
- 86- Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Ver Bras Psiquiatr* 2001; 23(4):215-20.

- 87- Pingitore R. Bonnie S. David G. Gender differences in body satisfaction. *Obes Res.* 1997; 5:402-9.
- 88- Cooper PJ. Taylor MJ. Cooper Z. Fairbum CG. The development and validation of the body shape questionnaire. *Int J Eat Disord* 1987; 6(4):485-594.
- 89- Cordás TA, Neves JEP. Escalas de avaliação de transtornos alimentares. *Rev Psiq Clin* 1999; 26(N. Esp.1):41-48.
- 90-- Marshall A. Bauman A. The international physical activity questionnaire: summary report of the reliability & validity studies. Document of IPAQ Executive Committee, 2001.
- 91- Matsudo S. Araújo T. Matsudo V. Andrade D. Andrade E. Oliveira LC. Braggion G. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física & Saúde.* 2011; 6(2): 5-18.
- 92- Faulkner G, Cohn T, Remington G. Validation of a physical activity assessment tool for individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 82 (2006) 225–231226
- 93- Ainsworth BE. Haskell W L. Whitt, MC Irwin, ML. Swartz AM. Strath SJ. Jacobs DR. et al Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and science in sports and exercise* 2010; 32(9; SUPP/1):498-504.
- 94- Heinrichs DW. Hanton TE. Carpenter WJ. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bull* 1984;19: 388-98.
- 95- Cardoso CS. Bandeira M. Caiaffa WT. Fonseca JOP. Escala de qualidade de vida para pacientes com esquizofrenia QLSBR: Adaptação transcultural para o Brasil. *J Bras Psiquiatr* 2002; 51(1): 31-8.
- 96- Dos Santos DM. Sichieri R. Índice de massa corporal e indicadores antropométricos de adiposidade em idosos. *Rev Saúde Pública* 2005; ,39(2): 163-8
- 97- Pitanga FJG Lessa I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador-Bahia. *Arq Bras Cardiol*,2005; 85(1): 26-31.
- 98- Lohman TJ. Roche AF. Martorell R. Anthropometric standartization reference manual. Illinois: Human Kinetics Books; 1988.
- 99- Rodrigues NCL. Análise do desempenho de bioimpedância elétrica e somatória de pregas cutâneas na avaliação da composição corporal em pacientes renais

dialíticos. São Paulo, 2011 Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Universidade São Paulo

100- Peralta JS. Associação entre o tempo de exposição aos medicamentos antipsicóticos e medidas de estado nutricional em pacientes esquizofrênicos. Porto Alegre, 2010 Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Programa de Pós Graduação em Medicina Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

101- Ministério da Saúde. VIGITEL Brasil 2013 Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico- Estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográficas de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 201, 1ª ed. Brasília, 2014.

102- Lopresti AL. Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Aug 1;45:92-9.

103- Leucht S, Cipriani A. Spineli L. Mavridis D. Orey D. Richter F. et al Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62

104- Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah GRA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Clozapine, Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Lipid Abnormalities: A Five – Year Naturalistic Study. *The American Journal of Psychiatry* 200; 157 (6):975-981.

105- Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 21):20-4

106- Meltzer H. Kostacoglu A. Treatment-resistant schizophrenia. In: Lieberman J, Murray R, editors. *Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management*. London: Martin Dunitz; 2001; 181-203

107- De Hert MD. Vancampfort CU. Correll V. Mercken J. Peuskens K. Sweers RW. Mitchell AJ. Guidelines for screening and monitoring of cardiometabolic risk in schizophrenia: systematic evaluation. *The British Journal of Psychiatry* 2011;199: 99–105.

108- Chue P. The relationship between patient satisfaction and treatment outcomes in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2006;;20(6 Suppl):38-56.

109- Loman T, Lallukka T, Laaksonene M, Rahkonen O, Lahelma E. Multiple socioeconomic determinants of weight gain: the Helsinki Health Study. - *BMC Public Health BMC series* – 2013 13:259 DOI: 10.1186/1471-2458-13-259;

- 110- Ball K, Crawford D. Socio-economic factors in obesity: a case of slim chance in a fat world? *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15 (Supp1):15-20;
- 111- Craawfors KD. Socioeconomic status and weight change in adults: a review. *Social Science & Medicine*, May 2005; 6: 1987–2010.
- 112- Kleinman A. Patients and healers in the context of culture. Berkeley:University of California Press;1980;
- 113- Rocha THR, Silva MR A estrutura familiar e a infantilização no cuidado de sujeitos psicóticos; *Analytica | São João del-Rei | v. 1 | n. 2 | p. 117-141 | janeiro/junho de 2013*
- 114- Albuquerque EPT, Sobrecarga de familiares de pacientes psiquiátricos: estudo de diferentes tipos de cuidadores São João del-Rei PPGPSI-UFSJ 2010
- 115- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Estatísticas de gênero: uma análise dos resultados do censo demográfico 2010, Rio de Janeiro/ IBGE
- 116 – Aznar AS, Castanon DG, Quality of life from the point of view of Latin American families: a participative research study – 2005
- 117- Zimmermann U. Kraus T. Himmerich H. Schuld A. Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res.* 2003;37(3):193- 220.
- 118- Rocha FF. Sousa KCA. Alterações metabólicas pelo uso de antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos: considerações moleculares e neuroendócrinas. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2006;, 28(3), 359-360
- 119 - De Boni RB, Pechansky F, Prevalência de tabagismo em uma unidade de internação psiquiátrica de Porto Alegre – *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul.* Vol. 25 n.3 (set/dez. 2003), 475-478.
- 120- Bartoli F.Lax A. Crocamo C. Clerici M.Carrá G. Plasma adiponectin levels in schizophrenia and role of second-generation antipsychotics: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 56: 179-189
- 121- Singh P, Sharma P, Sahakyan KR, Davison DE, Sert-Kuniyoshi FH, Romero-Corral A. et al. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity – *International Journal of Obesity* (16 September 2015); | doi:10.1038/ijo.2015.181

122- Murashita M. Kusumi I. Inoue T. Takahashi Y. Hosoda H. Kangawa K. Koyama T. Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):106-10

123- Ferrari De Lima D., Levy RB, Olinda E, Luiz, C. Investigación original / Original research Recomendações para atividade física e saúde: consensos, controvérsias e ambiguidades. *Rev Panam Salud Publica Pan American Journal of Public Health Lima DF Rev Panam Salud Publica*, 2014 - 3636(33), 164–70.

8 Apêndices

8.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – paciente

PROJETO: Efeitos metabólicos e a farmacogenética dos antipsicóticos risperidona, olanzapina e clozapina em pacientes com quadros psicóticos do espectro da esquizofrenia

PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

Isabel Amato, Renato Oliveira e Silva, Amilton dos Santos Júnior, Clarissa de Rosalmeida Dantas, Lício Augusto Velloso, Paulo Dalgalarondo.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo

ENDEREÇO:

Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP

Cidade Universitária - Campinas - SP - CEP 13081-970

Fone: 19-3521-7206

e-mail: pdalga@fcm.unicamp.br

IDENTIFICAÇÃO DO(A) PACIENTE:

Nome:

Registro do Hospital:

Nome do responsável:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

UF:

CEP:

Fone:

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____,
R.G.: _____, entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética da FCM-UNICAMP, envolvendo pacientes que fazem uso de antipsicóticos atípicos. O sigilo será mantido por meio da identificação das pacientes por um código.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que, se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores envolvidos farão perguntas a respeito de meus antecedentes médicos e familiares, bem como avaliação de aspectos importantes de meu acompanhamento psiquiátrico, por meio de instrumentos padronizados para utilização em pesquisa. Também serei submetido(a) a uma avaliação clínica com medidas antropométricas e de composição corporal, na presente data e em avaliações subsequentes. Serão também coletadas amostras de sangue periférico para análises laboratoriais, na presente data (60 ml) e em avaliações subsequentes (60 mL em cada): após 3, 6 e 12 meses. **Tal procedimento não apresenta risco importante. Estou também ciente que a coleta de sangue necessária para a avaliação de meus perfis laboratoriais será realizada junto com outras coletas que rotineiramente são feitas para o meu acompanhamento médico neste serviço.** As pesquisas laboratoriais utilizando a amostra de sangue poderão ser feitas durante um período indeterminado. Terei ajuda de custo para as minhas despesas com transporte e alimentação nos dias em que comparecer para as coletas e entrevistas.

RISCO E DESCONFORTO:

Para a realização dos exames de sangue serão necessários cerca de 20 ml de sangue venoso, obtidos em uma única coleta. Os riscos associados a esse procedimentos são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou manchas rochas (equimoses) no local da coleta de sangue. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta será realizada de veia do braço, por profissional treinado e devidamente habilitado para realizá-la.

VANTAGENS:

Benefícios diretos: A participação no estudo terá a vantagem de se avaliarem periodicamente dados antropométricos, exames de bioquímica e de fisiologia dos indivíduos sujeitos da pesquisa. Tais aferições, embora úteis no seguimento clínico de rotina, nem sempre são avaliadas de forma sistematizada. Além disso, caso se detectem alterações indicativas de efeitos adversos nessas aferições, os médicos psiquiatras responsáveis pela condução de meu seguimento serão informados para reverem as condutas clínicas e farmacológicas. Serei orientado(a) pela equipe médica sobre como proceder para diminuir ou controlar o risco de doença cardiovascular com o tratamento.

Benefícios indiretos: Eu entendo que obterei com minha participação no estudo a vantagem de permitir que o medicamento que utilizo em meu seguimento médico-psiquiátrico seja pesquisado quanto a seu perfil de efeitos adversos potenciais, como obesidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e resistência insulínica, entre outros, os quais podem estar associados a complicações de meu tratamento farmacológico.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados desse projeto de pesquisa, farão parte de meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do Hospital, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será mencionado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais referentes ao estudo a qualquer momento. O pesquisador responsável, fone (19)35217514, estará disponível para responder às minhas questões e preocupações.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que minha participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e que posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue), sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro. Caso opte por interromper a pesquisa poderei ter acesso aos resultados de exames de sangue que já foram realizados. Eu reconheço também que os pesquisadores deste estudo podem interromper minha participação a qualquer momento caso eu venha a preencher o(s) critério(s) de exclusão explicado(s) pelo pesquisador, por exemplo: dependência de álcool ou outras drogas ilícitas; gestação ou amamentação; desenvolvimento de alguma condição médica que curse com alterações hormonais ou metabólicas (aumento de prolactina sérica, uso de estabilizadores do humor, como lítio ou ácido valpróico, etc)

Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - UNICAMP, e-mail: cep@fcm.unicamp.br Telefone: 19-3521-8936.

Nome do (a) participante:

Assinatura do(a) participante:

Nome do(a) responsável:

Assinatura do(a) responsável:

Local e Data:

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei à _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento à participante.

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador:

Local e Data:

8.2 Instrumentos

18.2.1 Dados sócio demográficos

ENTREVISTA – DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

I - Dados da Entrevista

Entrevistador: B.R.B. C.R.D. Outro:

Data:

Horário de início

Horário de término:

Procedência do paciente

HC-UNICAMP

CAPS Campinas:

Outro local:

| |
|--|
| Há acompanhante na entrevista? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Nome do acompanhante: |
| Vínculo do acompanhante com o paciente: |

II – Identificação do paciente. Dados sócio-demográficos.

| | |
|---|---|
| 1. Nome: | |
| 2. Registro no serviço: | 3. Gênero: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino |
| 4. Data de nascimento: | 5. Idade: |
| 6.1. Cidade onde nasceu: | 6.2. Estado: |
| 7.1. Cidade onde mora: | 7.2. Estado: |
| 8. Há quanto tempo mora nessa cidade (anos, meses ou dias): | |

| | |
|---|--|
| 9. Situação quanto a vínculos conjugais: | |
| <input type="checkbox"/> nunca se casou/amasiou | <input type="checkbox"/> casado(a)/amasiado(a) |
| <input type="checkbox"/> separado(a) | <input type="checkbox"/> viúvo(a) |
| | <input type="checkbox"/> outra resposta: |
| 10.1 Tem filhos ? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim | 10.2 Quantos? |

| | |
|---|---|
| 11. Habitação: | 12. Número de pessoas que coabitam: |
| <input type="checkbox"/> própria <input type="checkbox"/> alugada <input type="checkbox"/> cedida | 13. Quem são as pessoas com as quais vive/mora (quais os vínculos)? |
| <input type="checkbox"/> morador de instituição <input type="checkbox"/> morador de rua | |
| <input type="checkbox"/> outra: | |

| | |
|--|--|
| 14. Grau de instrução do chefe da família: | 15. Grau de instrução do paciente |
| <input type="checkbox"/> Sem escolaridade formal | <input type="checkbox"/> Sem escolaridade formal |
| <input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto | <input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto |
| <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo | <input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo |
| <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto | <input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto |
| <input type="checkbox"/> Ensino médio completo | <input type="checkbox"/> Ensino médio completo |
| <input type="checkbox"/> Superior incompleto | <input type="checkbox"/> Superior incompleto |
| <input type="checkbox"/> Superior completo | <input type="checkbox"/> Superior completo |
| <input type="checkbox"/> Pós-graduação | <input type="checkbox"/> Pós-graduação |
| 16. Anos de estudo completados com sucesso: | 17. Anos de repetência ou abandono escolar: |
| 18. Situação atual quanto ao trabalho: | |
| <input type="checkbox"/> Nunca trabalhou. | |
| <input type="checkbox"/> Desempregado. | Há quanto tempo? |
| <input type="checkbox"/> Trabalhos eventuais, “bicos”. | Fazendo o quê? |
| <input type="checkbox"/> Trabalho regular, mas informal. | Fazendo o quê? |
| <input type="checkbox"/> Trabalho formal (“registrado”). | Fazendo o quê? |
| <input type="checkbox"/> Afastado do trabalho. | Há quanto tempo? |
| <input type="checkbox"/> Aposentado | <input type="checkbox"/> Por invalidez. Relacionada à saúde mental? <input type="checkbox"/> Sim |
| | <input type="checkbox"/> Não |
| Há quanto tempo? | <input type="checkbox"/> Por tempo de serviço |
| <input type="checkbox"/> Outra situação quanto ao | Especificar: |

trabalho.

19. Renda pessoal

20. Renda familiar

21. Índice de Posição social de Dois Fatores de Hollingshead. Usar as informações obtidas acima para preencher as escala abaixo. Fazer perguntas adicionais se necessário.

| Escala de Ocupação (Peso 7) - Descrição | Pontos |
|--|---------------|
| Altos executivos, grandes proprietários, grandes empresários, industriais, profissionais maiores, etc. | 1 |
| Administradores de negócios, proprietários de médios negócios, médicos, engenheiros, professores universitários; postos superiores na administração pública: juízes, promotores, delegados, etc. | 2 |
| Profissional administrativo, donos de pequenos negócios, professores de ensino fundamental e médio, profissionais de médio porte, etc. | 3 |
| Vendedores qualificados, técnicos, donos de micro-negócios, etc. | 4 |
| Trabalhadores manuais qualificados, torneiro mecânico, montadores de equipamentos elétricos, vendedores menos qualificados, auxiliares de enfermagem, etc. | 5 |
| Operadores de máquinas e trabalhadores semiquilificados, pedreiros, pintores, garçons, porteiros, etc. | 6 |
| Trabalhadores não-qualificados, servente de pedreiro, ajudante geral, etc. | 7 |

| Escala de Educação (Peso 4) - Descrição | Pontos |
|---|---------------|
| Graduação e pós-graduação (<i>lato sensu ou estrito sensu</i>). | 1 |
| Graduações de longa duração (direito, engenharia, psicologia, etc.) | 2 |
| Um a três anos de faculdade ou graduações de duração mais curta. | 3 |
| Ensino médio completo mais curso técnico | 4 |
| Dez a onze anos de escolaridade (ensino médio completo) | 5 |
| Sete a nove anos de escolaridade | 6 |
| Menos que sete anos de escolaridade | 7 |

| | Sistema de classificação | |
|--|---------------------------------|-----------------------------|
| | Descrição | Intervalo de escores |
| (Pontos obtidos na escala de ocupação) X 7 | Alta | 11-17 |
| + | Média-alta | 18-31 |
| (Pontos obtidos na escala de educação) X 4 | Média | 32-47 |
| = | Média-baixa | 48-63 |
| Score total | Baixa | 64-77 |

Religiosidade

| | |
|--|---|
| <p>22. Acredita em Deus?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Tem dúvidas sobre a existência de Deus.</p> <p><input type="checkbox"/> Não crê em Deus.</p> <p><input type="checkbox"/> Outra resposta:</p> | <p>23. Acredita que exista o Diabo (capeta/satanás/demônio)?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim.</p> <p><input type="checkbox"/> Tem dúvidas.</p> <p><input type="checkbox"/> Acredita em “forças maléficas” não personalizadas.</p> <p><input type="checkbox"/> Não acredita</p> <p><input type="checkbox"/> Outra resposta:</p> |
| <p>24. Qual é sua</p> | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| religião? <input type="checkbox"/> Católica <input type="checkbox"/> Religiões orientais (Budista, Taoísta, etc.) | <input type="checkbox"/> Evagélica/Protestante <input type="checkbox"/> Não tem religião <input type="checkbox"/> Outras: | <input type="checkbox"/> Espírita <input type="checkbox"/> Judaica | <input type="checkbox"/> Afro-brasileiras (Umbanda/Candomblé) |
| 25. É praticante dessa religião? (Se for o caso) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> “Mais ou menos” <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Outra resposta: | 26. Considera-se uma pessoa religiosa, com que intensidade? <input type="checkbox"/> Considera-se muito religioso(a) <input type="checkbox"/> Considera-se moderadamente religioso(a) <input type="checkbox"/> Considera-se pouco religioso(a) <input type="checkbox"/> Não se considera religioso(a) <input type="checkbox"/> Outra resposta: | | |

III – História psiquiátrica.

| | |
|--|--|
| 27. Idade do paciente quando os sintomas começaram: | 28. Tempo de doença mental: |
| 29. O paciente já teve internações psiquiátricas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se sabe | 30.1 Número de internações: |
| 30.2 Há quanto tempo teve alta da última internação? | 31. Estimar quanto tempo de sua vida (semanas ou meses) o paciente passou internado: |
| 32. Já foi internado involuntariamente? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se sabe <input type="checkbox"/> Outra resposta: | |
| 33. Já foi contido fisicamente? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se sabe <input type="checkbox"/> Outra resposta: | |
| 34. Já teve contato com psicoterapia? (Desconsiderar atendimentos realizados durante uma internação integral). <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe | <input type="checkbox"/> Sim, fez no passado. <input type="checkbox"/> Sim, faz atualmente. |
| 35. Que tipo de atendimento recebe/recebia? <input type="checkbox"/> Individual <input type="checkbox"/> Grupoterapia <input type="checkbox"/> Ambos <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/> Outra resposta: | 36. Tempo total de atendimento em psicoterapia (especificar em meses ou semanas): |
| | 37. Frequência das sessões (média por mês): |
| 38. Tem antecedentes familiares de transtornos psicóticos? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Outra resposta: | |
| 39. Quem é (são) o(s) familiar(es) acometido(s)? | |
| 40. Tem antecedentes familiares de outros transtornos mentais? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não sabe <input type="checkbox"/> Provavelmente sim <input type="checkbox"/> Outra resposta: | |
| 41.1 Transtorno mental: | 41.2 Familiar(es) acometido(s): |
| | |
| | |

| | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|---|
| | | | |
| Tabagismo | | | |
| 42.1 Fuma atualmente? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | 42.2 Há quanto tempo? |
| | | | 42.3 Quantos cigarros por dia? |
| 43.1 Já fumou (e não fuma mais)? | <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim | 43.2 Por quanto tempo? |
| | | | 43.3 Há quanto tempo parou? |
| | | | 43.4 Quantos cigarros por dia, em média? |

Aplicação do M.I.N.I. Plus

Após a aplicação do MINI plus responder às questões seguintes:

| |
|---|
| 44. Houve tentativa de suicídio ao longo da vida? <input type="checkbox"/> Não. <input type="checkbox"/> Sim. Quantas: |
| 45. Classifique o subtipo de esquizofrenia (segundo o DSM IV) apresentado pelo paciente: <input type="checkbox"/> Paranóide <input type="checkbox"/> Catatônico <input type="checkbox"/> Indiferenciado <input type="checkbox"/> Desorganizado <input type="checkbox"/> Residual <input type="checkbox"/> (Duvidoso ou não identificado) |
| 46. Quais outros diagnósticos tiveram critérios preenchidos pelo paciente? |
| 47. Observações adicionais: |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| G13 - Distúrbio de volição | <input type="checkbox"/> |
| G14 - Mau controle de impulso | <input type="checkbox"/> |
| G15 – Preocupação | <input type="checkbox"/> |
| G16 - Esquiva social ativa | <input type="checkbox"/> |

A gravidade do sintoma/comportamento deve ser avaliada de acordo com sua proeminência, sua extensão e, acima de tudo, com seu impacto no cotidiano e no funcionamento do paciente. A avaliação deve ser feita após entrevista clínica com o paciente, mas pode também utilizar informações da equipe de saúde e de familiares.

Escola de Psicopatologia Geral: _____

Tipo sintomático:

- Positivo (3 ou mais sintomas com o escore > ou = 4 na escala positiva e menos de 3 sintomas com escore > ou = 4 na escala negativa);
- Negativo (3 ou mais sintomas com o escore > ou = 4 na escala negativa e menos de 3 sintomas com escore > ou = 4 na escala positiva);
- Misto (3 ou mais sintomas com o escore > ou = em ambas as escalas);
- Nenhum tipo (quando não se aplica os critérios anteriores).

| Escola de Agressividade* | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Raiva/Irritabilidade | <input type="checkbox"/> |
| Dificuldade em lidar com as frustrações | <input type="checkbox"/> |
| Labilidade afetiva/Impulsividade | <input type="checkbox"/> |

Escore da Escola Risco de Agressividade (3 – 2 1): _____

***Pontuação:** 1. Sintoma, sinal ou vivência ausente; 2. Muito discreto; 3. Discreto; 4. Moderado; 5. Moderadamente grave; 6. Grave; 7. Extremamente grave.

8.2.3 Escala de Compulsão Alimentar

BES (Escala de compulsão alimentar periódica)

Lista de verificação dos hábitos alimentares

Instruções:

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

- () 1. Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas.
 () 2. Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
 () 3. Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a).
 () 4. Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, freqüentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento.

2

- () 1. Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada.
 () 2. Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais.
 () 3. Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois.
 () 4. Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastiga-la. Quando isto acontece, em geral me sinto desconfortavelmente empanturrado(a) por ter comido demais.

3

- () 1. Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero.
 () 2. Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas.
 () 3. Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer.
 () 4. Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle.

4

- () 1. Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a).
 () 2. Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, freqüentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida.
 () 3. Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida.
 () 4. Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito.

5

- () 1. Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome.
 () 2. De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome.
 () 3. Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida.
 () 4. Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha "fome na boca", em seguida eu o cuspo, assim não ganharei peso.

6

- () 1. Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
 () 2. De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.
 () 3. Quase o tempo todo sinto muita culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais.

7

- () 1. Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais.
 () 2. Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais.
 () 3. Freqüentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): "agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim". Quando isto acontece, eu como ainda mais.
 () 4. Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser "uma festa" ou "um morrer de fome".

8

- () 1. Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois.
 () 2. Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a).
 () 3. Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches.
 () 4. Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a).

9

- () 1. Em geral, minha ingesta calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos.
 () 2. Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingesta calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri.
 () 3. Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite.
 () 4. Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo uma vida de "festa" ou de "morrer de fome".

#10

- () 1. Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando "já chega".

- () 2. De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar.
- () 3. Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não sou capaz de controlar, mas, em outras ocasiões, posso controlar meus impulsos para comer.
- () 4. Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria

#11

- () 1. Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a).
- () 2. Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, comer demais me deixa desconfortavelmente empanturrado(a).
- () 3. Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição.
- () 4. Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento.

#12

- () 1. Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a).
- () 2. Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar.
- () 3. Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar.
- () 4. Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais que escolho horas para comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer.

#13

- () 1. Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições.
- () 2. Eu faço três refeições ao dia mas, normalmente, também lancho entre as refeições.
- () 3. Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares.
- () 4. Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas.

#14

- () 1. Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer.
- () 2. Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão "pré-ocupados" com tentar controlar meus impulsos para comer.
- () 3. Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais.
- () 4. Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado(a) estão "pré-ocupadas" por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer.

#15

- () 1. Eu não penso muito sobre comida.
- () 2. Eu tenho fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos períodos de tempo.
- () 3. Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida.
- () 4. Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar "pré-ocupados" com comida. Sinto como se eu vivesse para comer.

#16

- () 1. Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer.
- () 2. De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer.
- () 3. Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não teria idéia alguma de qual seria a quantidade "normal" de comida para mim.

8.2.4 Questionário de imagem corporal

Questionário de Imagem Corporal

Gostaríamos de saber como você vem se sentindo em relação à sua aparência nas últimas quatro semanas. Por favor leia cada questão e faça um círculo apropriado. Use a legenda abaixo:

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Frequentemente
- Muito Frequentemente
- Sempre

Por favor, responda a todas as questões.

Nas últimas quatro semanas:

1. Você tem estado tão preocupado com a aparência de seu corpo a ponto de sentir que deveria fazer dieta?
1 2 3 4 5 6
2. Você tem sentido medo de ficar gordo(a) (ou mais gordo(a))?
1 2 3 4 5 6
3. Você já se sentiu tão mal a respeito do seu corpo que chegou a ficar muito triste ou chorar?
1 2 3 4 5 6
4. Você já evitou correr pelo fato de que seu corpo poderia balançar?
1 2 3 4 5 6
5. Estar com pessoas magras faz você se sentir preocupado(a) em relação ao seu físico?
1 2 3 4 5 6
6. Você tem reparado no físico de outras pessoas e, ao se comparar, sente-se em desvantagem?
1 2 3 4 5 6
7. Estar nu(a), por exemplo, durante o banho, faz você se sentir gordo(a)?
1 2 3 4 5 6
8. Você tem evitado usar roupas que o(a) fazem notar as formas do seu corpo?
1 2 3 4 5 6
9. Você se imagina mudando partes do seu corpo para parecer mais magro(a) (ex: lipoaspiração, cirurgia plástica ou para redução de estômago)?
1 2 3 4 5 6
10. Você deixou de participar de eventos sociais (como, por exemplo, festas) por sentir-se mal em relação ao seu físico?
1 2 3 4 5 6
11. Você se sente excessivamente grande, cheio(a)?
1 2 3 4 5 6
12. Você já teve vergonha do seu corpo?
1 2 3 4 5 6

13. A preocupação com o seu físico te leva a fazer dieta?
1 2 3 4 5 6
14. Você se preocupa com o fato de outras pessoas poderem estar vendo dobras na sua cintura ou estomago?
1 2 3 4 5 6
15. Quando acompanhado, você fica preocupado(a) em estar ocupando muito espaço (por exemplo, sentado(a) em um sofá ou no banco de um ônibus)?
1 2 3 4 5 6
16. Ver seu reflexo (por exemplo, em um espelho ou na vitrine de uma loja) faz você sentir-se mal em relação ao seu físico?
1 2 3 4 5 6
17. Você evita situações nas quais as pessoas possam ver seu corpo (por exemplo, vestiários ou banhos de piscina)?
1 2 3 4 5 6
18. A preocupação com seu físico te faz sentir que deveria fazer exercícios?
1 2 3 4 5 6
19. Sua forma física (a forma de seu corpo) faz você pensar que vale menos que os outros (ficar com baixa auto-estima)?
1 2 3 4 5 6
20. Sua forma física (a forma de seu corpo, ter ganhado peso) tem feito você se sentir mais cansado(a) ou com menos disposição?
1 2 3 4 5 6
21. Sua forma física (a forma de seu corpo, ter ganhado peso) tem diminuído sua agilidade física (dar exemplos)?
1 2 3 4 5 6

8.2.5 Instrumento para avaliar atividade física – IPAQ

QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA (IPAQ)

Forma curta

Data: ___/___/_____ Idade: Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. As

perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL, USUAL ou HABITUAL. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Obrigado pela sua participação.

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou que aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim, como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade

que faça você suar leve ou aumentem moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NAO INCLUA CAMINHADA)

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanta tempo no total você gasta caminhando **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia de semana?

Horas: _____ Minutos: _____

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?

Horas: _____ Minutos: _____

8.2.6 Instrumento de Qualidade de Vida – QLS - BR

1- AVALIAR RELACIONAMENTOS ÍNTIMOS COM MEMBROS DA CASA

*NOTA: Este item deve receber a **nota técnica (9)** se o sujeito vive sozinho e sem a família imediata perto.*

Para avaliação do fator e da escala global, este item deverá receber um escore equivalente à média dos itens 2 a 7, que compõem o Fator Rede Social.

Este item visa avaliar relacionamentos íntimos, que envolvem participação e cuidados mútuos, com a família imediata ou com membros da residência onde o paciente vive atualmente.

Perguntas sugeridas:

Você se dá bem com todas as pessoas com quem você atualmente mora ou com sua família imediata?

Com que frequência você tem conversado com eles?

Você pode conversar assuntos íntimos com eles?

Eles podem conversar assuntos íntimos com você?

Como é o relacionamento com essas pessoas?

Dê exemplos de coisas que vocês têm feito juntos.

Quando você está em casa, você fica junto com sua família ou prefere ficar sozinho?

0 - Praticamente nenhuma intimidade.

1 -

2 - Apenas interações íntimas escassas e intermitentes.

3 -

4 - Algumas interações íntimas consistentes, mas reduzidas em extensão ou intensidade; ou intimidade apenas presente imprevisivelmente.

5 -

6 - Envolvimento apropriado em relações íntimas com membros da casa ou família próxima.

9 - *Fazer a contagem aqui se o sujeito vive sozinho e sem a família imediata perto.*

2 - AVALIAR RELACIONAMENTOS COM AMIGOS ÍNTIMOS

Este item visa avaliar relacionamentos com amigos íntimos, envolvendo participação e cuidados mútuos, com pessoas que não sejam da família imediata do paciente. Excluir relacionamentos com trabalhadores da saúde mental.

Perguntas sugeridas:

Além da sua família, você tem amigos a quem você é especialmente chegado?

Quantos amigos você tem?

Você pode conversar assuntos pessoais com eles?

Eles podem conversar assuntos pessoais com você?

Com que frequência você tem falado com eles?

Como está o seu relacionamento com esses amigos?

0 - Praticamente ausente.

1 -

2 - Apenas relações esparsas ou intermitentes.

3 -

4 - Algumas relações íntimas consistentes mas reduzidas em número ou intensidade; ou intimidade apenas presente imprevisivelmente.

5 -

6 - Envolvimento apropriado com relacionamento íntimo com mais de uma pessoa

3 - AVALIAR RELACIONAMENTOS ATIVOS COM COLEGAS.

Este item visa avaliar relacionamentos com outras pessoas, onde há uma apreciação mútua e compartilhamento de interesses ou atividades em comum, mas sem o investimento emocional íntimo do item anterior. Excluir relacionamento com trabalhadores de saúde mental e outros membros da casa.

Perguntas sugeridas:

Além de amigos pessoais mais próximos, existem colegas ou conhecidos com os quais você tem tido o prazer de fazer coisas?

Quantos?

Você tem se encontrado com eles ?

Com que frequência?

Que tipo de coisas vocês têm feito juntos?

Você tem encontrado com pessoas em lugares como clubes, igrejas, bares, danceterias?

Você tem tido encontros com colegas, tais como irem lanchar ou saírem juntos?

0 - Praticamente ausente.

1 -

2 - Poucas relações ativas com colegas e apenas contato infrequente.

3 -

4 - Algumas relações ativas com colegas em desenvolvimento, mas com contato reduzido e limitada atividade compartilhada.

5 -

6 - Envolvimento apropriado em relações ativas com colegas.

4 - AVALIAR NÍVEL DE ATIVIDADE SOCIAL

Este item visa avaliar o envolvimento do paciente em atividades realizadas com outras pessoas, com o objetivo de diversão. Excluir atividades sociais que tenham outros objetivos, por exemplo, trabalho e escola. Excluir a psicoterapia.

Perguntas sugeridas:

Você costuma sair com outras pessoas para se divertir?

Quem são essas pessoas?

Que tipo de coisas vocês costumam fazer?

Você participa de clubes ou outros grupos sociais (associação de bairro, coral, grupo de jovens e outros)?

0 - Praticamente ausente.

- 1 -
- 2 - Atividade social ocasional, mas prescinde de um padrão regular de tal atividade, ou limita-se apenas a atividade com a família imediata ou membros da casa.
- 3 -
- 4 - Alguma atividade social regular, mas reduzida em frequência ou diversidade.
- 5 -
- 6 - Nível apropriado de atividade social regular.

5 - AVALIAR A REDE SOCIAL ENVOLVIDA

Este item visa avaliar até que ponto as outras pessoas se preocupam com o paciente, se interessam por sua vida ou conhecem as suas atividades. Excluir os funcionários de Serviços de Saúde Mental.

Perguntas sugeridas:

Existem pessoas que têm estado preocupadas com sua felicidade e seu bem estar?

Quantas?

Quem são essas pessoas?

De que forma demonstram isto?

Se alguma coisa importante lhe acontecesse, a quem você contaria?

Existem pessoas que lhe oferecem apoio emocional?

Existem pessoas que lhe ajudam nos assuntos do dia-a-dia e a tomar decisões na vida prática?

Se fosse preciso pedir ajuda, a quem você pediria?

0 - Praticamente ausente.

1 -

2 - Mínima em número ou grau de envolvimento, e/ou limitada à família imediata.

3 -

4 - Presença de alguma rede social envolvida, mas reduzida em grau de envolvimento.

5 -

6 - Adequada rede social envolvida, em extensão e grau de envolvimento.

6 - AVALIAR INICIATIVAS SOCIAIS

Este item visa avaliar em que grau a pessoa toma a iniciativa de direcionar suas interações sociais. Avaliar: o quê? Quanto? E com quem?

Perguntas sugeridas:

Você tem sempre realizado coisas sozinho ou com outras pessoas?

Com quem?

O que vocês fazem?

De que maneira você procura as pessoas?

Você costuma falar com pessoas pelo telefone ou pessoalmente?

É você quem convida as pessoas ou são elas que convidam você para fazer as coisas?

Você já desistiu de sair para se divertir por achar difícil convidar outras pessoas?

- 0 - Atividade social quase sempre dependente da iniciativa de outros.
- 1 -
- 2 - Iniciativa social esporádica, porém vida social significativamente empobrecida, devido à forma de passividade social ou iniciativa limitada à família imediata.
- 3 -
- 4 - Evidência de alguma redução da iniciativa social, mas com apenas mínimas consequências adversas sobre a atividade social.
- 5 -
- 6 - Iniciativa social adequada.

7 - AVALIAR AFASTAMENTO SOCIAL

Este item visa avaliar em que grau a pessoa evita as interações sociais, devido ao seu desconforto ou desinteresse.

Perguntas sugeridas:

- Você tem se sentido incomodado com pessoas?
- Você tem recusado convites para fazer coisas junto com outras pessoas?
- Você tem recusado esses convites mesmo quando você não tem nada para fazer?
- Você tem evitado atender ao telefone ou evitado atender pessoas?
- Você tem lidado com pessoas somente quando você precisa delas?
- Você tem evitado companhia em casa?
- Você tem preferido estar sozinho?
- O fato de você querer ficar sozinho tem interferido em sua vida?

- 0 - Evitação ativa de praticamente todo contato social.
- 1 -
- 2 - Tolera aquele contato social exigido para atender a outras necessidades, mas tem muito pouco contato social pelo próprio contato; ou falta de afastamento apenas com a família imediata.
- 3 -
- 4 - Algum engajamento social agradável e satisfatório, porém reduzido devido a evitação.
- 5 -
- 6 - Nenhuma evidência de afastamento social significativo.

8 - AVALIAR RELAÇÕES AFETIVO- SEXUAIS

Este item visa avaliar a capacidade para relações íntimas maduras e atividade sexual satisfatória. A formulação das questões presume uma orientação heterossexual da pessoa. Em casos evidentes de preferência homossexual constante, reformular adequadamente as questões e avaliar estas mesmas capacidades.

Perguntas sugeridas se solteiro:

- Suas atividades sociais têm envolvido mulheres/homens?
- Tem tido encontros íntimos?
- Te incomoda ou aborrece ter relacionamentos mais íntimos?
- Teve um (a) ou mais namorados (as)? E atualmente?

Os relacionamentos têm sido agradáveis?
 Você já gostou ou esteve apaixonado por alguém?
 Você demonstra carinho, tais como abraçar e beijar?
 Está mantendo relações sexuais?
 São satisfatórias?

Sugestões se casado ou morando com alguém:

Você está feliz no seu relacionamento com seu parceiro?
 Vocês fazem muitas coisas juntos?
 Que tipo de coisas vocês fazem juntos?
 Vocês conversam muito juntos?
 Vocês podem conversar assuntos íntimos?
 Vocês brigam muito?
 Você demonstra carinho, tais Como abraçar e beijar? Sua vida sexual tem sido satisfatória?

0 - Nenhum interesse sexual, ou evitação ativa.

1 -

2 - Algum contato sexual limitado mas superficial com evitação de intimidade; ou atividade sexual apenas como liberação física sem envolvimento emocional; ou relacionamentos marcados por rompimento grave e crônico, insatisfação ou caos afetivo.

3 -

4 - Relacionamento com alguma intimidade e envolvimento emocional, predominantemente satisfatório, e, talvez alguma expressão sexual ou sinais físicos de afeição.

5 -

6 - Normalmente tem relacionamentos satisfatórios, emocionalmente ricos e expressão sexual íntima e adequada e sinais físicos de expressão.

9 – AVALIAÇÃO DO FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

Este item visa avaliar em que grau a pessoa está tentando desempenhar um papel ocupacional e não se ela o faz de forma completa ou bem sucedida. Para os que dirigem um lar, considerar se para uma pessoa com eficiência normal as responsabilidades assumidas representariam trabalho em tempo integral ou parcial. Se desempregado, considerar o tempo gasto em atividades apropriadas de procura de emprego.

Perguntas sugeridas para quem trabalha:

Você atualmente está empregado?
 Quantas horas por dia você trabalha?
 Quais atividades você realiza?
 Você também é responsável por alguma atividade no lar, além de seu trabalho?

Perguntas sugeridas para quem estuda:

Você estuda?
 O que você estuda?
 Quanto tempo a escola toma por dia?
 Você também é responsável por alguma atividade no lar, além de seu estudo?

Perguntas sugeridas para responsáveis pelo lar.

Quais são suas tarefas em casa?

Você precisa da ajuda de alguém?
 Você recebe ajuda de alguém?
 Quanto tempo você gasta para realizar essas atividades?

- 0 - Praticamente nenhuma atividade ocupacional.
- 1 -
- 2 - Atividade ocupacional esporádica.
- 3 -
- 4 - Atividade ocupacional regular, porém menos do que tempo integral.
- 5 -
- 6 - Atividade ocupacional adequada, em tempo integral ou mais.

10 - AVALIAR O NÍVEL DE REALIZAÇÃO

Este item visa avaliar o nível de sucesso e realização que a pessoa tem alcançado no papel que ela está tentando desempenhar.

Para trabalhadores

Você é bem sucedido no seu trabalho?
 Seu trabalho exige muita responsabilidade?
 Você acha que você realiza bem suas atividades?
 Você recebe elogios pelo seu trabalho?
 As pessoas fazem críticas ou reclamam de seu trabalho?
 Você já recebeu promoção no seu trabalho? E rebaixamento?
 Você está satisfeito com seu desempenho no trabalho ou você acha que poderia fazer melhor?

Para estudantes.

Você vai frequentemente às aulas?
 Quais as disciplinas em que você tem mais dificuldade?
 Você recebe crítica por parte dos professores? E por parte dos colegas?
 Você se dá bem com seus colegas de classe?
 Você faz trabalhos em grupos?
 Você está satisfeito com seu desempenho no estudo ou você acha que poderia fazer melhor?

Para outras atividades.

Você está satisfeito com as tarefas que você realiza?
 Você realiza essas tarefas porque você gosta ou por outro motivo?
 As pessoas o criticam ou elogiam pelo seu trabalho?
 Você está satisfeito com o seu desempenho nas tarefas ou você acha que poderia fazer melhor?
 Você tem interesse em fazer as atividades da melhor maneira ou você prefere fazer de qualquer forma para ficar livre logo?

- 0 - Não está desenvolvendo nenhuma função, ou está desempenhando em nível tão precário a ponto de ameaçar a habilidade de continuar naquele papel.
- 1 -

- 2 - Funcionando apenas no nível suficiente para manter a posição em um nível de realização muito baixo.
- 3 -
- 4 - Desempenho geralmente adequado.
- 5 -
- 6 - Muito bom desempenho com evidência de realização nova ou progressiva e/ou muito bom desempenho em algumas áreas.

11 - AVALIAR O GRAU DE SUB-EMPREGO

Este item visa avaliar até que ponto o grau de realização da pessoa no desempenho do papel ocupacional reflete uma completa utilização de suas potencialidades e das oportunidades disponíveis para a pessoa. Considerar habilidades inatas, deficiência física, educação, fatores culturais, econômicos e sociais. Obviamente, limitações refletindo diretamente qualquer doença mental ou desordem de personalidade não devem ser consideradas na estimativa do potencial da pessoa.

Perguntas sugeridas:

Este item exige um julgamento complexo. Fazer perguntas adicionais necessárias para esclarecer habilidade e oportunidades.

Relacionado ao trabalho, o que você sabe fazer?

Você gostaria de saber fazer outras coisas?

Te incomoda não estar trabalhando?

Se incomoda, o que você tem feito para conseguir trabalho?

O que você está fazendo no trabalho corresponde à sua capacidade ou expectativa?

0 - Não consegue concretizar potenciais.

1 -

2-Significativo sub-aproveitamento de habilidades, ou desempregado, mas está ativamente procurando por trabalho.

3 -

4 - Um pouco abaixo da capacidade da pessoa.

5 -

6 - Desempenho do papel proporcional às habilidades e oportunidades da pessoa

12 - AVALIAR A SATISFAÇÃO COM O FUNCIONAMENTO OCUPACIONAL

NOTA: Este item deve ser avaliado com a nota técnica (9) se o item 9 (Avaliação do funcionamento ocupacional) tiver sido avaliado com o escore 3 ou abaixo de 3. Para a avaliação deste fator e para a avaliação do escore global, tirar a média dos itens 9, 10, 11 e 17.

Este item visa avaliar até que ponto a pessoa se sente confortável com a sua escolha ocupacional, com o seu desempenho nesta ocupação e com a situação na qual ela é

desempenhada. Destina-se também a avaliar até que ponto esta escolha lhe propicia satisfação, prazer e realização.

Perguntas sugeridas:

Você gosta do seu trabalho e/ou escola ou atividades?

Você preferia estar fazendo algo diferente?

Você se sente feliz ou realizado com o seu trabalho?

O seu trabalho e/ou escola ou atividades o faz se sentir bem?

Você está entusiasmado com o seu emprego ou atividades?

Você espera com prazer o momento de ir para o trabalho ou o momento de realizar as suas atividades?

Você planeja uma mudança? Por quê?

0 - Infelicidade e insatisfação generalizadas com o papel ocupacional.

1 -

2 - Alguma evidência definida de infelicidade ou insatisfação, o papel ocupacional não propicia nenhum prazer positivo ou preenchimento. Talvez o tédio seja evidente.

3 -

4 - Pouco ou nenhum descontentamento e algum prazer limitado com trabalho.

5 -

6 - Senso de realização e satisfação acentuadamente consistente, talvez com algumas queixas limitadas.

9 - Não aplicável se o paciente não está envolvido em nenhum desempenho de papel ocupacional.

13 - AVALIAR SENTIDO DE OBJETIVOS DE VIDA

Este item visa avaliar em que grau a pessoa coloca metas realistas e integradas para sua vida. Se a vida atual reflete tais objetivos, não é necessário que ela (ele) esteja planejando uma mudança de vida, para se avaliar que possui um bom sentido de objetivos de vida.

Perguntas sugeridas:

Você pensa muito sobre o futuro?

O que você planeja para a sua vida futura?

Tem alguma coisa em sua vida que você ainda não realizou, mas que gostaria de realizar?

Existe alguma coisa que faz a vida valer a pena para você?

0 - Nenhum plano, ou planos são bizarros, ilusórios ou irrealistas.

1 -

2 - Tem planos, mas eles são vagos, um tanto irrealistas, precariamente integrados uns com os outros, ou de pouca consequência para a vida da pessoa.

3 -

4 - Planos realistas e concisos, mas com pouca integração.

5 -

6 - Planos realistas, concisos e integrados.

14 - AVALIAR O GRAU DE MOTIVAÇÃO

Este item visa avaliar em que grau a pessoa é incapaz de iniciar ou manter atividades dirigidas para um objetivo, devido à sua falta de motivação.

Perguntas sugeridas:

Você tem se esforçado para atingir seus objetivos ou planos?

Você já conseguiu realizar algum plano ou objetivo que você tinha para sua vida?

Você tem encontrado muita dificuldade para realizar seus planos ou tarefas?

Você tem conseguido resolver essas dificuldades?

Esta experiência de não resolver a dificuldade tem interferido muito na sua vida?

Você tem tido muito entusiasmo, animação, energia e ânimo para fazer as coisas?

Em quais atividades lhe falta ânimo ou motivação para realizar?

Você costuma deixar sempre as coisas para fazer depois?

Você tem interrompido suas atividades por falta de persistência, animação ou falta de incentivo?

0 - A falta de motivação interfere significativamente na rotina básica.

1 -

2 - Capaz de atender às demandas básicas de manutenção da vida, mas a falta de motivação prejudica significantemente qualquer progresso ou realização.

3 -

4 - Capaz de atender às exigências rotineiras da vida, mas a falta de motivação resulta em realização deficiente em algumas áreas.

5 -

6 - Nenhuma evidência de falta de motivação significativa

15 - AVALIAR A CURIOSIDADE

Este item visa avaliar até que ponto a pessoa está interessada no que ocorre ao seu redor e faz perguntas sobre as coisas que ela não entende. Excluir interesse em alucinações e ilusões ou outros produtos psicóticos. Entretanto, preocupações patológicas com produtos psicóticos ou outros temas podem limitar a curiosidade ou interesse em outras coisas.

Perguntas sugeridas:

Você se considera uma pessoa curiosa?

Que tipos de coisas te deixam curioso?

Você tem feito alguma coisa para aprender mais sobre elas? Por favor, especifique.

Você tem lido jornais, ou ouvido as notícias na TV ou no rádio?

0 - Nenhuma curiosidade ou interesse em novos tópicos ou acontecimentos.

1 -

- 2 - Alguma curiosidade esporádica, mas não perseguida em pensamento ou ação.
- 3 -
- 4 - Alguma curiosidade e tempo gasto pensando sobre tópicos ou interesses e algum real esforço para aprender mais sobre eles.
- 5 -
- 6 - Curiosidade sobre vários tópicos e algum esforço para aprender mais sobre alguns deles, tais como leitura, fazer perguntas, e observação planejada.

16 - AVALIAR ANEDONIA (INCAPACIDADE DE SENTIR PRAZER NA VIDA)

Este item visa avaliar a capacidade da pessoa em experimentar prazer e humor. Não avaliar anedonia resultante de síndrome depressiva observável e clara, por exemplo, agitação, choro, acentuados sentimentos de desamparo e inutilidade, etc. Entretanto, deve-se avaliar anedonia, quando acompanhada de apatia e afastamento, dos quais pode-se inferir a depressão. Fazer quaisquer perguntas necessárias para determinar a presença de depressão e seus efeitos sobre a capacidade de sentir prazer. Deve-se distinguir este aspecto de anedonia da capacidade de demonstrar afeto, o que não é avaliado aqui.

Perguntas sugeridas:

Você tem conseguido se divertir?

Você costuma obter satisfação ou prazer em coisas que você faz?

Que tipo de coisa faz você rir ou se divertir?

Já aconteceu de você não conseguir se divertir em coisas que pareciam ser divertidas?

Outras pessoas parecem ser mais alegres ou divertidas do que você?

Você frequentemente passa a maior parte do dia entediado ou desinteressado pelas coisas?

0 - Inabilidade quase completa de experimentar prazer ou humor.

1 -

2 - Algumas experiências esporádicas e limitadas de prazer e humor, mas uma predominante falta dessas capacidades.

3 -

4 - Algumas experiências regulares de prazer e humor, mas reduzidas em extensão e intensidade.

5 -

6 - Nenhuma evidência de incapacidade de sentir prazer ou esta incapacidade pode ser explicada completamente pela depressão ou ansiedade concomitantes.

17 - AVALIAR UTILIZAÇÃO DO TEMPO

Este item visa avaliar a quantidade de tempo gasto pela pessoa em inatividade sem objetivo: dormir durante o dia, ficar deitado na cama, sentar-se aqui e ali, sem fazer nada ou em frente da TV ou rádio, quando a pessoa não está particularmente interessada por tais atividades.

Perguntas sugeridas:

O que você faz no seu dia-a-dia?

Você costuma desperdiçar o seu tempo?
 Você gasta muito tempo não fazendo nada, sentado aqui e ali ou na cama?
 Você passa muito tempo assistindo TV ou ouvindo música?
 Você realmente se interessa pôr isto ou apenas não tem nada melhor para fazer?
 Você dorme muito durante o dia? Quanto?
 De um modo geral, todos os seus dias são passados dessa forma?

- 0 - Gasta grande parte de seus dias em inatividade infrutífera.
- 1 -
- 2 - Gasta cerca de metade de seus dias em inatividade infrutífera.
- 3 -
- 4 - Alguma inatividade infrutífera excessiva, mas menos do que a metade do dia.
- 5 -
- 6 - Nenhuma inatividade infrutífera excessiva além do normal exigido para relaxamento.

18- AVALIAR OBJETOS COMUNS

Este item presume que a participação nesta cultura quase sempre requer que uma pessoa possua certos objetos.

Perguntas sugeridas:

Para esta questão, perguntar sobre cada um dos 12 itens abaixo relacionados.

Você está usando ou portando o seguinte:

- 1 - Uma carteira ou bolsa
- 2 - Chaves
- 3 - Algum dinheiro
- 4 - Um relógio
- 5 - Algum documento pessoal
- 6 - O número do telefone ou o endereço de alguém

Você tem na sua casa o seguinte:

- 1 - Um lugar para guardar seus objetos pessoais
- 2 - Seu próprio despertador
- 3 - Um pente ou escova de cabelo
- 4 - Escova de dente
- 5 - Algum aparelho eletrônico para entretenimento
- 6 - Espelho ou aparelho de barbear.

- 0 - Ausência de todos os objetos comuns. (item 0)
- 1 -
- 2 - Grande déficit de objetos comuns (3-4 itens)
- 3 -
- 4 - Um déficit moderado (7-8 itens)

5 -

6 - Pequeno ou nenhum déficit (11-12 itens)

19- AVALIAR ATIVIDADES COMUNS

Este item presume que a participação básica nesta cultura quase sempre requer que a pessoa se engaje em alguma atividade.

Perguntas sugeridas:

Para este item, perguntar sobre cada um dos 12 itens mencionados abaixo. Dos seguintes, o que você fez nas três semanas passadas.

1 - Leu ou assistiu jornal

2 - Pagou uma conta

3 - Deu algum recado

4 - Foi ao cinema ou a um show de música, danceteria

5 - Dirigiu um carro ou viajou em transporte público sozinho

6 - Fez compras de alimentos

7 - Fez compras de outros itens

8 - Comeu em um restaurante ou lanchonete

9 - Recebeu seu próprio dinheiro

10- Participou de um encontro público

11- Compareceu a um evento esportivo

12- Visitou um parque público ou outro estabelecimento recreativo.

0 - Ausência de todas atividades (0 item)

1 -

2 - Grande déficit (3-4 itens)

3 -

4 - Déficit moderado (7-8 itens)

5 -

6 - Pouco ou nenhum déficit (11-12 itens)

20 - AVALIAR A CAPACIDADE DE EMPATIA

Este item visa avaliar a capacidade da pessoa em considerar e apreciar a situação de uma outra pessoa como sendo diferente da sua própria situação: apreciar diferentes perspectivas, estados afetivos e pontos de vista. Isto se reflete na descrição que a pessoa faz das suas interações com outras pessoas e de como ela vê tais interações.

Perguntas sugeridas:

Considerando alguém com quem você tenha relacionamento estreito ou com quem passa muito tempo.

Existe alguma coisa neles que o irrita ou o incomoda?
 O que em você irrita ou incomoda os outros?
 Você sabe o que eles gostam?
 O que você faz para agradá-los?
 Quando você os vê tristes ou chateados, o que você faz?
 Se você tem algum desentendimento com eles, como é que você reage?
 Você é normalmente sensível aos sentimentos dos outros?
 Você se importa com o que as pessoas pensam ou falam de você?

0 - Não apresenta nenhuma capacidade de considerar os pontos de vista e sentimentos dos outros.

1 -

2 - Demonstra pouca capacidade de considerar os pontos de vista e sentimentos de outros.

3 -

4 - Pode considerar os pontos de vista e sentimentos dos outros, mas tende a ser envolvido no seu próprio mundo.

5 -

6 - Considera espontaneamente a situação de outra pessoa na maioria das situações, é capaz de intuir as respostas afetivas de outra pessoa e de usar este conhecimento para ajustar suas próprias respostas.

21-AVALIAR A CAPACIDADE DE ENVOLVIMENTO E INTERAÇÃO EMOCIONAL COM O ENTREVISTADOR

Este item visa avaliar a habilidade da pessoa em envolver o entrevistador na conversação, fazer com que o entrevistador se sinta afetivamente em contato e reconhecê-lo como um participante individual na interação, assim como a habilidade de reagir de maneira recíproca com o entrevistador. Este item é um julgamento global, baseado na entrevista total.

0 - O entrevistador se sente praticamente ignorado, sem nenhum senso de envolvimento do paciente e muito pouca reatividade.

1 -

2 – Envolvimento, interação e afetividade bastante limitados.

3 -

4 – Algum envolvimento, interação e afetividade na entrevista.

5 -

6 – Envolvimento, reatividade, interação e afetividade consistentemente bons.

8.3 Tabelas com todas as variáveis, significativas ou não

8.3.1 - Tabela 1- Variáveis categóricas e possíveis associações com ganhar ou não peso

| Variáveis | | Não ganhou peso | Ganhou peso | Valor de p |
|-----------------------------------|--|-----------------|-------------|------------|
| Estado Nutricional | Eutrófico | 15 - 93,8% | 1 - 6,3% | <0,001# |
| | Sobrepeso/obeso | 14 - 40,0% | 21 - 60,0% | |
| Tempo de uso de antipsicótico | Até 3 anos | 10 - 35,7% | 18 - 64,3% | 0,002* |
| | Mais de 3 anos | 19 - 79,2% | 5 - 20,8% | |
| Escolaridade do chefe da família | Analfabeto fundamental completo ^a | 24 - 70,6% | 10 - 29,4% | 0,003* |
| | Além de fundamental completo | 5 - 27,8% | 13 - 72,2% | |
| Tempo de doença | 7 anos ou menos | 10 - 37,0% | 17 - 63,0% | 0,005* |
| | Mais de 7 anos | 19 - 76,0% | 6 - 24,0% | |
| Binge eating | escore até a mediana | 21 - 72,4% | 8 - 27,6% | 0,007* |
| | escore maior que mediana ^a | 8 - 34,8% | 15 - 65,2% | |
| Obesidade abdominal | Não | 18 - 72,0% | 7 - 28,0% | 0,023* |
| | Sim | 11 - 40,7% | 16 - 59,3% | |
| Total da escala QLS - BR | Escore até a mediana | 19 - 70,4% | 8 - 29,6% | 0,028* |
| | Escore maior que mediana ^a | 10 - 40,0% | 15 - 60,0% | |
| Qualidade das relações familiares | Até a mediana | 20 - 69,0% | 9 - 31,0% | 0,031* |
| | Maior que a mediana | 9 - 39,1% | 14 - 60,9% | |
| Clozapina | Não | 12 - 40,0% | 18 - 60,0% | 0,008* |
| | Sim | 17 - 77,3% | 5 - 22,7% | |
| Sexo | feminino | 8 - 53,3% | 7 - 46,7% | 0,082* |
| | masculino | 21 - 56,7% | 16 - 43,2% | |
| Outro diagnóstico | Não | 21 - 58,3% | 15 - 41,7% | 0,577* |
| | Sim | 8 - 50,0% | 8 - 50,0% | |

| | | | | |
|------------------------------------|---------------------------|------------|------------|--------|
| Tabagismo | Não | 23 - 54,8% | 19 - 45,2% | 0,764* |
| | Sim | 6 - 60,0% | 4 - 40,0% | |
| Atividade Física | Inativos | 19 - 59,4% | 13 - 40,6% | 0,508* |
| | Ativos | 10 - 50,0% | 10 - 50,0% | |
| Estado conjugal | Casado/amasiado | 2 - 50,0% | 2 - 50,0% | 0,809* |
| | solteiro/divorciado/viúvo | 27 - 56,2% | 21 - 43,8% | |
| Filhos | Não | 23 - 52,3% | 21 - 47,7% | 0,234* |
| | Sim | 6 - 75,0% | 2 - 25,0% | |
| Trabalho | Não | 21 - 58,3% | 15 - 41,7% | 0,577* |
| | Sim | 8 - 50,0% | 8 - 50,0% | |
| Renda do paciente | Até a mediana | 16 - 59,3% | 11 - 40,7% | 0,598* |
| | Maior que a mediana | 13- 52,0% | 12 - 48,0% | |
| Renda familiar | Até a mediana | 16 - 53,3% | 14 - 46,7% | 0,680* |
| | Maior que a mediana | 13 - 59,1% | 9 - 40,9% | |
| PANSS - positiva | Até a mediana | 13 - 50,0% | 13 - 50,0% | 0,402* |
| | Maior que a mediana | 16 - 61,5% | 10 - 38,5% | |
| PANSS - negativa | Até a mediana | 16 - 61,5% | 10 - 38,5% | 0,402* |
| | Maior que a mediana | 13 - 50,0% | 13 - 50,0% | |
| PANS- geral | Até a mediana | 15 - 53,6% | 13 - 46,4% | 0,730* |
| | Maior que a mediana | 14 - 58,3% | 10 - 41,7% | |
| PANSS agressividade | Até a mediana | 22 - 59,4% | 15- 40,5% | 0,400* |
| | Maior que a mediana | 7- 46,7% | 8- 53,3% | |
| Total da escala de imagem corporal | Até a mediana | 17 - 65,4% | 9 - 34,6% | 0,163* |
| | Maior que a mediana | 12 - 46,1% | 14 - 53,8% | |
| Atividade física em METS | Até a mediana | 14 - 53,8% | 12 - 46,1% | 0,780* |
| | Maior que a mediana | 15 - 57,7% | 11 - 42,3% | |
| Interleucina 6 | Até a mediana | 15 - 65,2% | 8 - 34,8% | 0,369* |
| | Maior que a mediana | 12 - 52,2% | 11 - 47,8% | |

| | | | | |
|-------------------|---------------------|------------|------------|--------|
| TNF- alfa | Até a mediana | 15 - 65,2% | 8 - 34,8% | 0,369* |
| | Maior que a mediana | 12 - 52,2% | 11 - 47,8% | |
| | | | | |
| Interleucina 10 | Até a mediana | 12 - 52,2% | 11 - 47,8% | 0,369* |
| | Maior que a mediana | 15 - 65,2% | 8 - 34,8% | |
| | | | | |
| Interleucina Beta | Até a mediana | 13 - 56,5% | 10 - 43,5% | 0,765* |
| | Maior que a mediana | 14 - 60,9% | 9 - 39,1% | |

* Teste Qui-quadrado

Teste Exato de Fisher

8.3.2 – Tabela 2 - Variáveis contínuas e a possíveis associações com ganhar ou não peso

| Variáveis | Grupo de pesquisa | Média | Ranque | valor de p** |
|--|-------------------|-------|--------|--------------|
| Usa há quantos meses | ganhou peso | 19,15 | 459,50 | 0,010 |
| | não ganhou peso | 32,80 | 918,50 | |
| Dose clorpromazina | ganhou peso | 23,21 | 557,00 | 0,139 |
| | não ganhou peso | 29,32 | 821,00 | |
| Número de filhos | ganhou peso | 24,85 | 596,50 | 0,248 |
| | não ganhou peso | 27,91 | 781,50 | |
| Número de pessoas que coabitam | ganhou peso | 30,38 | 729,00 | 0,080 |
| | não ganhou peso | 23,18 | 649,00 | |
| Renda pessoal | ganhou peso | 27,65 | 663,50 | 0,596 |
| | não ganhou peso | 25,52 | 714,50 | |
| Renda familiar | ganhou peso | 28,29 | 679,00 | 0,428 |
| | não ganhou peso | 24,96 | 699,00 | |
| Tempo de doença em meses | ganhou peso | 20,73 | 497,50 | 0,011 |
| | não ganhou peso | 31,45 | 880,50 | |
| Tabagismo tempo de uso em meses | ganhou peso | 25,65 | 615,50 | 0,584 |
| | não ganhou peso | 27,23 | 762,50 | |
| Cigarros consumidos\sim | ganhou peso | 25,54 | 613,00 | 0,539 |
| | não ganhou peso | 27,32 | 765,00 | |
| Resultado Final da Escala de Compulsão Alimentar - BES | ganhou peso | 31,46 | 755,00 | 0,028 |
| | não ganhou peso | 22,25 | 623,00 | |
| PANSS POSITIVA no início do tratamento | ganhou peso | 25,63 | 615,00 | 0,699 |
| | não ganhou peso | 27,25 | 763,00 | |
| PANSS NEGATIVA no início do tratamento | ganhou peso | 28,48 | 683,50 | 0,383 |
| | não ganhou peso | 24,80 | 694,50 | |
| PANSS GERAL no início do tratamento | ganhou peso | 27,38 | 657,00 | 0,700 |
| | não ganhou peso | 25,75 | 721,00 | |

| | | | | |
|--|-----------------|-------|--------|------------------|
| TOTAL PANSS POS na avaliação | ganhou peso | 25,02 | 600,50 | 0,513 |
| | não ganhou peso | 27,77 | 777,50 | |
| | | | | |
| TOTAL PANSS NEG na avaliação | ganhou peso | 25,58 | 614,00 | 0,686 |
| | não ganhou peso | 27,29 | 764,00 | |
| | | | | |
| TOTAL PANSS GERAL na avaliação | ganhou peso | 26,04 | 625,00 | 0,840 |
| | não ganhou peso | 26,89 | 753,00 | |
| | | | | |
| TOTAL PANSS Agressividade na avaliação | ganhou peso | 27,54 | 661,00 | 0,574 |
| | não ganhou peso | 25,61 | 717,00 | |
| | | | | |
| Total da escala de QSLBR | ganhou peso | 30,21 | 725,00 | 0,102 |
| | não ganhou peso | 23,32 | 653,00 | |
| | | | | |
| Valor total da Imagem Corporal | ganhou peso | 30,77 | 738,50 | 0,059 |
| | não ganhou peso | 22,84 | 639,50 | |
| | | | | |
| unidade de medida de gasto energético | ganhou peso | 25,98 | 623,50 | 0,817 |
| | não ganhou peso | 26,95 | 754,50 | |
| | | | | |
| Adiponectina ug/ml | ganhou peso | 17,54 | 571,00 | 0,015 |
| | não ganhou peso | 27,56 | 807,00 | |
| | | | | |
| Leptina ng/ml | ganhou peso | 34,31 | 823,50 | 0,001 |
| | não ganhou peso | 19,80 | 554,50 | |
| | | | | |
| Percentil de gordura corporal | ganhou peso | 31,23 | 749,50 | 0,039 |
| | não ganhou peso | 22,45 | 628,50 | |
| | | | | |
| Circunferência Abdominal em cm | ganhou peso | 34,29 | 823,00 | 0,003 |
| | não ganhou peso | 19,82 | 555,00 | |
| | | | | |
| Circunferência Quadril em cm | ganhou peso | 35,79 | 859,00 | <0,001 |
| | não ganhou peso | 18,54 | 519,00 | |

** Teste de Mann-Whitney

9 Anexos

9.1 Autorização do Comitê de Ética

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS METABÓLICOS E A FARMACOGENÉTICA DOS ANTIPSICÓTICOS RISPERIDONA, OLANZAPINA E CLOZAPINA EM PACIENTES COM QUADROS PSICÓTICOS DO ESPECTRO DA ESQUIZOFRENIA

Pesquisador: Paulo Dalgalarondo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 13298113.2.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão
Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo ((FAPESP))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 309.774

Data da Relatoria: 22/06/2013

Apresentação do Projeto:

Os antipsicóticos atípicos são, atualmente, o pilar para a terapêutica medicamentosa dos transtornos psicóticos do espectro esquizofrênico. Entretanto, é frequente a ocorrência de efeitos adversos metabólicos, como o ganho de peso, resistência insulínica, dislipidemia, alterações hormonais ou eventos cardiovasculares. O presente estudo pretende avaliar estes efeitos sobre pacientes psicóticos e usuários da tríade de medicamentos atípicos. A casuística será formada por aproximadamente 100 pacientes, de 18 anos ou mais, que tenham iniciado tratamento regular com risperidona, clozapina, ou olanzapina há, no máximo, duas semanas. O grupo caso será composto pelos indivíduos que apresentarem ganho de peso e/ou alteração em parâmetros de avaliação de quadros metabólicos com o uso das medicações. O grupo controle, por sua vez, será composto por aqueles que não apresentarem estes efeitos. Será estudada a associação destes efeitos colaterais com determinados SNPs (single nucleotide polymorphisms) dos genes pomc, fto, lep, lepr, cyp2d6, htr2c, drd2, mc4r e scarb2, bem como as alterações hormonais e inflamatórias potencialmente associadas a ganho de peso, alterações em níveis sanguíneos de glicose, colesterol total e fracções, triglicérides, hemoglobina glicada, insulina, leptina, adiponectina, TNF α , IL1b, IL6 e IL10.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 309.774

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a farmacogenética dos efeitos adversos relacionados ao ganho de peso e à síndrome metabólica de três antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina e risperidona) no tratamento de transtornos mentais e comportamentais do espectro da esquizofrenia, em pacientes com 18 anos ou mais e que tenham iniciado uso das medicações há, no máximo, duas semanas.

Objetivo Secundário:

Avaliar

- Os efeitos colaterais relacionados ao ganho de peso e à síndrome metabólica da risperidona, clozapina e olanzapina em uso isolado em curto e longo prazo;

- A associação destes efeitos colaterais com determinados SNPs (single nucleotide polymorphisms) dos genes CYP2D6, HTR2C, DRD2, MC4R, SCARB2, POMC, FTO, LEP, LEPR.

A frequência dos SNPs determinados em uma população de pacientes com transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia, em uso das medicações citadas, que não apresentaram ganho de peso ou síndrome metabólica (ou apresentaram ganho de peso pouco significativo) em comparação com aqueles em que estes efeitos colaterais foram mais proeminentes. Alterações metabólicas, hormonais e inflamatórias potencialmente associadas às alterações de massa corporal, particularmente, níveis sanguíneos de glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemoglobina glicada, insulina, leptina, adiponectina, TNF α , IL1 β , IL6 e IL10.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: estão bem detalhados, esclarecendo potenciais inconveniências e desconfortos do tempo da entrevista e da coleta de sangue para realização de exames laboratoriais, inclusive durante o seguimento. Os benefícios foram adequados, estão claros e não tendenciosos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram feitas todas as adequações solicitadas em pareceres anteriores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos apresentados estão adequados às normas vigentes do sistema CEP/CONEP.

Recomendações:

1. Lembramos que o TCLE deve ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador (Resolução 196/96)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 309.774

CNS/MS, artigo IV.2 *cd*).

2. Se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS).

3. O pesquisador deverá desenvolver o projeto conforme delineado no protocolo de pesquisa, elaborar e apresentar os relatórios do estudo (parcial e final), bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (resolução 196/96 CNS/MS, artigo IX.2 letras *bc*, *cd* e *fe*).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, após correção de pendências.

Os pesquisadores deverão apresentar relatórios parcial e final do presente estudo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 20 de Junho de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br