

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO DA PROTEÍNA ARCP30 (ADIPONECTINA) COM SÍNDROME
METABÓLICA EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS EM USO DE CLOZAPINA**

DOLORES MARIA BENITES MORENO

ORIENTADOR

Prof. Dr. PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

MARÇO/2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA

DISERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO DA PROTEÍNA ARCP30 (ADIPONECTINA) COM SÍNDROME
METABÓLICA EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS EM USO DE CLOZAPINA**

Dolores Maria Benites Moreno

Orientador Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, março de 2009.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu, pelas constantes orientações, paciência, competência e determinação.

À Dra. Clarissa Severino Gama, pela dedicação e contribuição importante no trabalho.

Ao Dr. Eugenio Grevet, pela oportunidade de realizar este trabalho.

As Prof^{as}. Ilane Schuch e Ana Beatriz pelo apoio e confiança.

À Dr. Aline Petter Schneider por aceitar participar da banca.

À Dr. Maria Inês Lobato, pela colaboração e incentivo, bem como todo o pessoal do Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências (PRODESQ): Carla Bicca, Rafael Candiago, Daniela Laitano, Marilene Zimmer.

Um agradecimento especial ao Dr. Alexei Gil pelo aprendizado, conselhos e amizade.

À Daniela Benzano, pelo auxílio e disponibilidade.

Ao professor Dr. Flávio Kapczinski, por permitir que seja realizado este trabalho, pela confiança. Ao apoio da equipe do Laboratório de Psiquiatria Experimental, em especial a Ana Cristina Andreazza e Keila Maria Mendes Ceresér.

À colega Karine Zortéa, pela ajuda na coleta, apoio, disponibilidade e amizade.

Ao Marcelo Kessler, Adriana Kessler e as colegas do CREEO, Ana Harb, Érica, Elaine Golendziner, Janice Fischmann, Márcia Litvin, Paula Bacaltchuk, Rejane, Eni Grobocopatel Taís Gerhardt, Cristiane Melere, pela compreensão, incentivo e agradável convivência.

À Estela Grevet, pelo estímulo, apoio e carinho.

Aos pacientes voluntários, sem os quais esta pesquisa não seria realizada.

As cunhadas Fabiane Fonseca, Mariana Bertoni e Helen Simon pelo carinho e amizade.

As amigas: Mariana Toscani, Valéria Borghetti e Laura Dornelles, pelo incentivo e colaboração no trabalho.

A minha prima e madrinha Soledad Gómez, pelo apoio, amizade e momentos agradáveis.

Aos meus pais Ignacio e Cristina pelo incentivo, compreensão, apoio, carinho e amor.

Ao meu marido Marcos, por estar ao meu lado em esta trajetória, companheirismo e amor.

Aos meus irmãos Ignacio e Francisco pelos ensinamentos incansáveis durante todo o mestrado, incentivo ao estudo, conselhos e amizade.

Ao meu filho Gael, minha maior alegria.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	9
1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Esquizofrenia	11
1.2. Esquizofrenia, Obesidade e Síndrome Metabólica	13
1.3. Adiponectina	15
1.4. Adiponectina e Esquizofrenia	16
2. OBJETIVOS	18
Objetivo Geral	18
Objetivos Específicos	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1. Delineamento do Estudo.....	19
3.2. Fatores em Estudo.....	19
3.3. Grupo Teste	19
3.4. Grupo Controle	20
3.5. Avaliação Psiquiátrica.....	20
3.6. Avaliação Laboratorial	20
3.7. Avaliação Nutricional	21
3.8. Cálculo da Amostra e Análise Estatística	22
4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	23
ARTIGO	24
Abstract:	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
ANEXOS	58
Anexo 1.....	58
Anexo 2.....	73
Anexo 3.....	85
Anexo 4.....	87
Anexo 5.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	análise de variância
ARCP-30	adiponectina
CT	colesterol total
DM	diabetes melitus
DSM-IV	do inglês, <i>diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> - manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais, 4ª. ed
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	do inglês, <i>high density lipoprotein</i> - lipoproteína de alta densidade
HOMA	homeostatic model assesment
IMC	índice de massa corporal
LDL	do inglês, <i>low density lipoprotein</i> - lipoproteína de baixa densidade
NCEP-ATPIII	do inglês, <i>national cholesterol education program, adult treatment panel III</i>
NIH	do inglês, <i>national ilnstitutes of health</i> – instituto nacional de saúde
SPSS	do inglês, <i>statistical package for the social scieces</i> - pacote estatístico para as ciências sociais
TG	triglicerídeos

RESUMO

Introdução

Nos últimos anos, muitos estudos têm demonstrado uma prevalência aumentada de obesidade e alterações metabólicas em pacientes com esquizofrenia, especialmente em uso de antipsicóticos atípicos, como a clozapina. Recentemente, a proteína secretada pelo tecido adiposo, denominada adiponectina, vem se destacando por demonstrar importantes efeitos sobre o metabolismo.

Objetivos

O presente estudo tem por objetivo comparar os níveis séricos da proteína ARCP30 (Adiponectina) e medidas metabólicas e antropométricas em pacientes esquizofrênicos com um grupo de voluntários saudáveis e avaliar a associação da síndrome metabólica e níveis de adiponectina.

Materiais e Métodos

Foram selecionados 26 pacientes com esquizofrenia de acordo com critério do DSM-IV, no uso do sistema de diagnóstico: “*Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders*”- *OPCRIT* e 26 controles ajustados para as variáveis: sexo, idade e IMC.

Resultados

Os pacientes apresentaram diferença significativa na composição corporal, havendo aumento na circunferência abdominal e percentual de gordura, em relação aos

controles. Não houve diferenças significativas nos níveis séricos de adiponectina em pacientes e controles ($p > 0.05$; Wilcoxon-Mann-Whitney). Pacientes esquizofrênicos com síndrome metabólica tiveram níveis reduzidos de adiponectina ao comparar com pacientes sem síndrome metabólica ($p < 0.001$; Wilcoxon-Mann-Whitney).

Conclusão

Os pacientes esquizofrênicos têm uma diferença na composição corporal, em relação aos controles com o mesmo IMC, porém não houve diferença nos níveis séricos de adiponectina, e sim na presença ou não de síndrome metabólica.

Palavras-chave: adiponectina; clozapina; esquizofrenia; obesidade; síndrome metabólica.

ABSTRACT

Introduction

Schizophrenic patients exhibit significant weight gain and metabolic disorders over their lifetimes, especially when using atypical antipsychotics such as clozapine, which has been linked with new-onset metabolic syndrome. Recently, a protein produced by adipose tissue, denominated adiponectin, has been prevalent for demonstrating important effects in the metabolism.

Objectives

The present study was designed to compare the differences in adiponectin levels and body composition between male schizophrenic outpatients on stable clozapine use and healthy controls, adjusting for the presence or absence of metabolic syndrome.

Materials and Methods

Twenty six schizophrenics patients were recruited from the Programa de Demências e Esquizofrenia (Prodesq) and underwent Structured Clinical Interview for OPCRIT, using DSM-IV criteria for diagnosis. The subjects were matched by BMI, age and gender with 26 healthy controls.

Results

Schizophrenic patients had larger waist circumferences and higher body fat percentages (%BF) than controls ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Plasma adiponectin levels did not differ between patients and controls. Schizophrenic patients with MetSyn had lower plasma adiponectin than patients without metabolic syndrome ($p < 0.001$).

Conclusion

Schizophrenics patients and controls have different body composition, with patients displaying increased circumference abdominal and %BF, and this does not affect adiponectin levels in the sample of patients taking clozapine, but the presence of metabolic syndrome.

Key-words: adiponectin; clozapine; body composition; metabolic syndrome; obesity; schizophrenia.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença severa e incapacitante que atinge aproximadamente 1% da população adulta mundial (Mari e Leitão., 2000). Caracteriza-se como uma perturbação presente no período mínimo de seis meses, incluindo ao menos um mês de sintomas da fase ativa como delírios, alucinações, sintomas negativos, discurso e comportamento desorganizados. O diagnóstico envolve o reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas associados ao prejuízo do funcionamento ocupacional ou social (DSM-IV, 1994). Afeta igualmente homens e mulheres (Kaplan et al., 1985; Gama et al., 2004). A incidência anual de esquizofrenia é de 2 a 4 por 10.000 indivíduos com idade entre 15 e 54 anos, não havendo diferenças significativas entre os países (Sartorius et al., 1986).

A farmacoterapia tem provado ser o ponto chave na terapêutica da esquizofrenia. Apesar de não serem curativas, as drogas antipsicóticas estabeleceram-se como o tratamento primário para todos os estágios da doença. Reduzem o tempo de hospitalização e possibilitam o manejo continuado eficaz em seus lares (Gama et al., 2004).

Embora a medicação antipsicótica venha sendo utilizada há 50 anos, reduzindo muitas vezes os sintomas da doença, a maioria não alcança um nível normal de função social, educacional e profissional (Whirshing, 2004).

O tratamento medicamentoso de escolha utiliza os neurolépticos ou antipsicóticos típicos (também denominados de 1ª geração) e os atípicos (ou de nova geração).

Antipsicóticos de segunda geração, incluindo clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e, mais recentemente, aripiprazol e ziprazidona, são efetivos no tratamento da esquizofrenia, assim como os de primeira geração, como haloperidol, porém apresentando importante redução nos sintomas extrapiramidais (Kane et al., 1998; Reis et al., 2007).

A clozapina é um antipsicótico atípico, por ter características distintas das medicações disponíveis antes de seu lançamento, que mostrou eficácia em 30 a 60% das psicoses que não respondem às drogas clássicas e baixa incidência de efeitos adversos (Gama et al., 2004) sendo então a principal indicação para a esquizofrenia refratária (Morais e Oliveira., 2006). Apesar disso, tem sido associada ao ganho de peso, aumento do risco de Diabetes Melitus (DM) Tipo 2, dislipidemia (Casey e Zorn, 2001; Meyer, 2001) e síndrome metabólica (SM) (Lamberti et al., 2006; Bai et al., 2007).

A magnitude do ganho de peso varia conforme os medicamentos e a dosagem. Alguns como haloperidol, risperidona, olanzapina, e clozapina destacam-se por ganho de peso de 1,5 a 8,8 Kg (Alisson et al., 1999; Ganguli, 1999, Wirshing et al., 1999). Uma meta-análise conduzida por Allison et al.(1999) estimou a alteração média de peso secundária aos antipsicóticos. A clozapina destacou-se pelo maior aumento de peso, em média 4,45 kg no período de dez semanas. Também é reconhecido o efeito adverso na auto-estima em pacientes com ganho de peso, dificultando a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso (Newcomer, 2001).

1.2. Esquizofrenia, Obesidade e Síndrome Metabólica

A prevalência de obesidade na população de pacientes com esquizofrenia, tratados com medicamentos antipsicóticos, varia entre 40% e 60% (Wirshing, 2004).

O aumento dos riscos de saúde associados à obesidade está relacionado com a quantidade total de gordura corporal e com a maneira pela qual a gordura está distribuída, especialmente na região abdominal (gordura intra-abdominal ou visceral) (Björntorp, 1985; Park e Lee, 2005; Silva et al., 2006). Estudos mostram que o excesso de gordura na parte superior do corpo está associado com o aumento de diabetes, dislipidemia, hipertensão, aterosclerose e resistência à insulina (NIH, 2000), aumentando a predisposição à síndrome metabólica (Grundy et al., 2005).

A doença cardiovascular é a causa de morte mais freqüente em pacientes com esquizofrenia, sendo duas vezes maior que na população em geral (Osby et al., 2000).

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina (De Hert et al., 2009). Considerada a principal causa de morte no mundo, aumenta 1,5 vezes a mortalidade geral e 2,5 vezes a mortalidade cardiovascular (I-DBSM, 2005).

A caracterização de síndrome metabólica considera cinco parâmetros: circunferência abdominal, níveis de pressão arterial sistêmica e concentrações séricas de glicemia de jejum, triglicérides (TG) e de HDL-c (high density lipoprotein cholesterol), conforme duas das definições mais utilizadas. A primeira, proposta

inicialmente pelo NCEP-ATPIII, em 2001, preconiza o diagnóstico de síndrome metabólica na presença de pelo menos três dos seguintes critérios para homens: cintura abdominal $>102\text{cm}$, HDLc $<40\text{mg/dL}$, TG $\geq 150\text{ mg/dL}$, pressão arterial com valores de corte considerando 130/85mmHg e glicemia de jejum $\geq 110\text{mg/dL}$. A segunda, proposta pela IDF, em 2005, reduz valores limítrofes para glicemia de jejum ($\geq 100\text{mg/dL}$) e para cintura abdominal ($\geq 90\text{cm}$ para homens; parâmetro estabelecido por sul-asiáticos considerando indivíduos das Américas do Sul ou Central).

Além destas, existem outras definições para a síndrome, como: *World Health Organization* (WHO) (1999), *European Group for the study of Insulin Resistance* (EGIR) (1999) e *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) (2003).

No Brasil foi definida a utilização dos critérios NCEP-ATPIII, segundo a Diretriz Brasileira de Diagnóstico da Síndrome Metabólica (2005).

A SM está presente em aproximadamente 36% dos pacientes esquizofrênicos (Correl et al., 2006; Hagg et al., 2006; Suvisaari et al., 2007). Lamberti et al. (2006), ao estudarem pacientes em uso de clozapina encontraram 53,8% de prevalência de SM, conforme os critérios NCEP-ATP III.

1.3. Adiponectina

Durante muitos anos o tecido adiposo foi considerado o mais importante órgão de armazenamento de energia do organismo humano (Guimarães et al., 2007). Nos últimos 15 anos, com a descoberta da sua capacidade de secretar hormônios, grande importância foi atribuída ao seu papel endócrino. (Gregoire, 2001, Fonseca-Alaniz et al., 2007). Estes hormônios, denominados de adipocitocinas, revolucionaram os conceitos sobre a sua função biológica, consolidando a idéia de ser não apenas um fornecedor e armazenador de energia, mas um órgão dinâmico e central da regulação metabólica (Fonseca-Alaniz et al., 2007).

A adipocitocina adiponectina é uma proteína de 30 Kda, também denominada AcrP30 (adipocyte complement-related protein of 30 Kda), é composta por 247 aminoácidos e tem um importante papel na síndrome metabólica, homeostase da glicose e sensibilidade à insulina, (Wolf e Phil, 2003) através da ação no músculo e fígado. É a citocina mais abundante, secretada exclusivamente pelo tecido adiposo (Scherer et al., 1995) na corrente sangüínea e suas concentrações variam entre 2 e 10 µg/mL (Fonseca-Alaniz et al., 2007). Ao contrário das outras, sua concentração é diminuída na obesidade, DM tipo 2 e resistência à insulina (Weyer et al., 2001; Hotta et al., 2000; Halleux et al., 2001). Possui propriedades antiinflamatórias, antiaterogênicas e sensibilizadora da ação da insulina. Entretanto os papéis patológicos e fisiopatológicos ainda não estão bem elucidados. Manipulações nutricionais e terapêuticas que melhoram a sensibilidade à insulina, tais como restrição energética, perda de peso e tratamento com tiazolidinodionas, aumentam a

expressão gênica de adiponectina, bem como o seu conteúdo circulante. (Guimarães et al., 2007)

A sensibilidade à insulina é aumentada por meio de aumento da oxidação de ácidos graxos e captação e utilização de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo e da redução da liberação de glicose hepática, levando ao melhor controle dos níveis séricos de glicose, ácidos graxos livres e triglicerídeos (Rajala e Scherer, 2003).

Na população em geral, os níveis plasmáticos de adiponectina estão aumentados nas mulheres quando comparados aos homens (Hotta et al., 2001). Esta diferença pode estar relacionada a um efeito da testosterona na diminuição dos níveis plasmáticos de adiponectina (Nishizawa et al., 2002).

Estudos demonstram que a adiponectina tem uma correlação negativa com o stress oxidativo (Furukawa et al., 2004, Katsuki et al., 2006). Existem evidências sobre aumento nos marcadores de stress oxidativo em pacientes com esquizofrenia (Fendri et al., 2006; Gama et al., 2006; Zhang et al., 2006).

1.4. Adiponectina e Esquizofrenia

O primeiro estudo piloto realizado em pacientes esquizofrênicos em uso de antipsicóticos, medindo os níveis séricos de adiponectina, mostrou uma concentração diminuída de adiponectina em pacientes em uso de Olanzapina, à medida que houve aumento da adiposidade (Togo et al., 2004).

Sporn et al. (2005) realizaram um estudo comparando os níveis de adiponectina em adolescentes com esquizofrenia que estavam sem antipsicóticos por pelo menos uma semana, os pacientes apresentaram os níveis menores de

adiponectina, mas sem diferença significativa ($p=0,06$), eles também analisaram os níveis de adiponectina antes e depois de 6 semanas da introdução da clozapina, o aumento de peso foi significativo, mas não a mudança nos níveis séricos de adiponectina.

Outro estudo mostrou a diferença nos níveis de adiponectina entre os gêneros, quando separados em obesos e não obesos (Matsuda et al., 2005). Níveis diminuídos de adiponectina foram descritos em dois estudos recentes (Bai et al., 2007; Hanssens et al., 2008) em pacientes esquizofrênicos com síndrome metabólica em uso de clozapina. Nos estudo citados, não foi avaliado os níveis de adiponectina em pacientes em uso de clozapina e controles.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Verificar se, pacientes esquizofrênicos, em uso de clozapina, apresentam alteração nos níveis séricos de adiponectina quando comparados com um grupo de voluntários saudáveis.

Objetivos Específicos

- Comparar as medidas clínicas e metabólicas em pacientes esquizofrênicos e controles.
- Correlacionar os níveis de adiponectina com medidas clínicas e metabólicas em pacientes esquizofrênicos e controles.
- Comparar os níveis de adiponectina em pacientes esquizofrênicos com e sem síndrome metabólica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo caso-controle.

3.2. Fatores em Estudo

O estudo foi realizado com 26 pacientes adultos, atendidos no Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências (PRODESQ), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Todos os que preencheram os critérios de diagnóstico de esquizofrenia pela DSM-IV e CID-10 (WHO, 1992), foram encaminhados à autora, que realizou avaliação nutricional e solicitação de exames.

3.3. Grupo Teste

Pacientes esquizofrênicos, não-diabéticos, com idade entre 18 e 60 anos, com IMC $\geq 18,5 \text{ Kg/m}^2$, em uso de clozapina há pelo menos três meses, e com a ausência dos seguintes diagnósticos: 1) diabetes mellitus; 2) neoplasia maligna; 3) doença cardiovascular; 3) doença hepática ou renal; 4) psicose alcoólica ou tóxica, 5) alterações endócrinas. Outras medicações concomitantes, incluindo antiparkinsonianos ou benzodiazepinas, sem evidência sobre o metabolismo da glicose, foram permitidas.

3.4. Grupo Controle

Foram estudados 26 controles, funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Controlados de acordo com as variáveis: sexo, idade e IMC.

3.5. Avaliação Psiquiátrica

Constituiu-se de quatro entrevistas psiquiátricas efetuadas por entrevistador treinado (psiquiatra ou psicólogo) no uso do sistema de diagnóstico: “*Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders*”- *OPCRIT* (McGuffin et al., 1991; Azevedo et al., 1993), com o auxílio de pelo menos 3 fontes de informação (paciente, familiar e registros de prontuário).

3.6. Avaliação Laboratorial

Todos os pacientes foram submetidos à coleta de 10 mililitros de sangue em jejum de 12 horas, para medição dos níveis da adiponectina. O sangue foi coletado e transportado para o laboratório do HCPA, onde foi imediatamente centrifugado a 3000 r.p.m. por 5 minutos e o soro foi congelado a -80°C até a realização das análises bioquímicas. Os níveis séricos de adiponectina foram aferidos através de um *kit* comercial *sandwich*-ELISA de acordo com as instruções do fabricante (Chemicon, USA).

Também foram realizadas dosagens de glicose, insulina, colesterol total, HDL-C e triglicerídeos, processados por método enzimático no laboratório de bioquímica do HCPA. Foi utilizada a fórmula de Friedewald, para estimativa dos níveis do LDL-C.

3.7. Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional foi realizada pela autora e estagiária de nutrição, no ambulatório da zona sete do HCPA, incluindo os dados:

- Peso: verificado na balança digital antropométrica da marca Filizola, devidamente aferida. O paciente deveria estar com roupas leves e descalço.
- Altura: verificada com o estadiômetro afixado na parede. O paciente deveria estar em posição ereta e descalço.
- Circunferência da cintura: medida com fita métrica inelástica. O paciente deveria estar com o abdômen relaxado, mediu-se no nível da menor circunferência entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior tendo como unidade de referência acima de 102cm — circunferência abdominal elevada, para o sexo masculino (I Diretriz , 2005).
- Índice de massa corporal (IMC): calculado pela fórmula peso (kg)/altura² (m). Considera-se eutrofia (18,5 – 24,9Kg/m²), sobrepeso (≥ 25 Kg/m²) e obesidade (≥ 30 Kg/m²), segundo WHO, 1997.
- Percentual de gordura corporal: medido através de bioimpedância com o aparelho da marca OMRON BF 300, classificado como: $\leq 5\%$ risco nutricional; 6-14% abaixo da média; 15% média; 16-24% acima da média; $\geq 25\%$ risco para doenças associadas à obesidade, para o sexo masculino (Loham, 1992).
- Síndrome metabólica: definida através dos critérios NCEP-ATPIII. Foi diagnosticada a síndrome metabólica na presença de pelo menos três dos seguintes critérios para homens: cintura abdominal > 102 cm, HDLc $<$

40mg/dL, TG \geq 150mg/dL, pressão arterial com valores de corte considerando 130/85mmHg e glicemia de jejum \geq 110mg/dL.

Os participantes do estudo que apresentaram sobrepeso, obesidade ou outras patologias como dislipidemia e/ou hiperglicemia, foram convidados para tratamento e orientação dietoterápica no Ambulatório do Prodesq.

3.8. Cálculo da Amostra e Análise Estatística

Para detectar uma diferença entre os valores médios de Adiponectina de 1 DP são necessários 23 pacientes em cada grupo, acrescentando um 20% em cada grupo por tratar-se de uma variável não-paramétrica, considerando um $\alpha=0,05$ e poder de 90%.

A análise estatística foi realizada com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para o Windows, versão 14.0.

Utilizamos os testes estatísticos paramétricos para as variáveis com distribuição normal. A fim de comparar duas amostras independentes, utilizamos o teste *t* de Student, para as variáveis contínuas, e os testes qui-quadrado e exato de Fisher, em tabelas 2X2, para as variáveis categóricas.

Nas variáveis que não seguiram uma curva de distribuição normal, utilizamos testes estatísticos não-paramétricos. Para comparações de duas amostras independentes foi utilizado o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Para avaliação de correlação entre variáveis foi feito o coeficiente de correlação de Pearson para as variáveis paramétricas e o coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis não paramétricas.

Foi considerado nível de significância quando $p < 0,05$.

4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O paciente e seu familiar ou acompanhante responsável que concordaram com os termos da pesquisa assinaram um termo de consentimento, onde foram explicados os procedimentos da pesquisa e a isenção de riscos, em termos claros e em linguagem acessível.

Este trabalho foi submetido à avaliação do Grupo de Pesquisa da Pós-Graduação e comitê de ética do HCPA, de acordo com as normas de Pesquisa em Saúde, sob o protocolo de número 04-503.

ARTIGO

Submetido à *Neuroscience Letters*

ADIPONECTIN, METABOLIC SYNDROME AND BODY FAT DISTRIBUTION IN
PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA TAKING CLOZAPINE

Dolores Benites Moreno ^{1*}, Karine Zortéa ¹, Alexei Gil ¹, Ana Cristina Andreazza ^{1,2},
Clarissa Severino Gama ¹, Maria Inês Lobato ¹, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu ¹

¹Psychiatry Post-Graduation Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),
Schizophrenia Program, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto
Alegre, Brazil

²Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto
Alegre, Brazil

Abstract:

Schizophrenic patients exhibit significant weight gain and metabolic disorders over their lifetimes, especially when using atypical antipsychotics such as clozapine, which has been linked with new-onset metabolic syndrome (MetSyn). Adiponectin is a protein produced by adipose tissue which has a negative correlation with MetSyn. The purpose of this study was to compare the differences in adiponectin levels and body fat distribution between patients with schizophrenia and healthy controls, and to analyze the role played by MetSyn in adiponectin levels. We evaluated 26 male non-diabetic outpatients with DSM-IV schizophrenia and 26 healthy controls balanced for age and BMI. Schizophrenic patients had larger waist circumferences and higher body fat percentages (%BF) than controls ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Plasma adiponectin levels did not differ between patients and controls. Schizophrenic patients with MetSyn had lower plasma adiponectin than patients without MetSyn ($p < 0.001$). The results provide further evidence supporting the existence of a negative association between plasma adiponectin levels and MetSyn in patients with schizophrenia without being confounded by long term clozapine exposure. These findings suggest that the effects that clozapine has on weight gain, obesity and MetSyn probably follow different metabolic and biochemical pathways, affecting different food intake modulators, since adiponectin levels are not affected as much in clozapine users as in normal controls. Further studies are needed to determine the role of adiponectin and certain other molecules in patients with schizophrenia taking clozapine.

Keywords: adiponectin; clozapine; metabolic syndrome; obesity; schizophrenia.

Introduction

Atypical antipsychotic drugs offer important benefits for patients with several mental disorders including schizophrenia. These benefits include a reduced risk of the extrapyramidal side effects that can be associated with conventional antipsychotics [31,44]. However, some antipsychotics, particularly clozapine, have been associated with weight gain, increased risk of type 2 diabetes (T2DM), dyslipidemia [16,31] and increased oxidative stress [6].

Despite this profile of adverse effects, clozapine is the only antipsychotic for which there is evidence of a clinical effect in refractory or resistant cases, which account for approximately 20% of schizophrenia cases [13]. Previous studies have found evidence of a high prevalence of overweight and obesity in clozapine users (77.4%) [24]. Mean weight increase is around 4.5 Kg to 6 Kg over 10 week follow-up, as demonstrated by Allison et al. [1] and Morais and Oliveira [30].

Metabolic Syndrome (MetSyn) is defined as a combination of three or more of the following factors: hypertension, high waist circumference, high level of total cholesterol (TC), low level of high-density cholesterol (HDL-C) and diabetes [5]. The condition contributes to increased cardiovascular disease and mortality [7]. Patients with schizophrenia have increased prevalence of individual MetSyn components and a two-fold increase in the probability of developing the syndrome. Indeed, in the USA the prevalence of MetSyn in samples of patients with schizophrenia was 40.9% [27] while in the general population it was 23.9 % [8].

The exact mechanism by which antipsychotics induce weight gain is not clear [17]. Regulation of body weight involves interaction between several systems related to energy intake and expenditure, satiety, and appetite [44].

Previous studies have described associations between clozapine use and increased levels of cytokines, such as interleukin 2, leptin and TNF- α [29]. Some of these cytokines are secreted by adipose tissue and play a central role in energy balance, insulin sensitivity, immunological responses, and vascular diseases [22].

Adiponectin is a protein with a molecular weight of 30 Kda, is also known as 'adipocyte complement-related protein of 30 Kda' (AcrP30), and is composed of 244 amino acids that play important roles in metabolism, mainly in glucose homeostasis and insulin sensibility, primarily through their effects on muscles and the liver [45]. It is the most abundant adipocytokine that is secreted exclusively by adipose tissue [39]. In contrast with other adipocytokines, adiponectin has unique beneficial effects and it has been observed that individuals with obesity, T2DM and insulin resistance have low adiponectin concentrations [18,41].

The exact mechanism by which adiponectin becomes reduced in obese subjects remains unclear, but a plausible explanation is linked to the effect of inflammatory cytokines, like TNF- α , causing transcriptional suppression and secretory inhibition of the protein [25]. Adiponectin also appears to exert central effects over energy metabolism [36], probably through transmission regulation and downstream systemic responses [21]. Additionally, humoral and neuronal signals affect each other, as exemplified by the findings of sympathetic regulation of adiponectin expression in mice [19].

Reduced adiponectin has also been associated with the MetSyn [34]. Additional evidence supports the hypothesis that adiponectin is a key metabolic regulator, with reduced levels being associated with an increased risk of metabolic and cardiovascular disorders [23]. Gender differences in adiponectin levels have

been also described, with women displaying higher levels of adiponectin than men [32], despite the lack of a reasonable explanation for this.

The first study of changes in serum adiponectin levels during treatment of patients with schizophrenia using atypical antipsychotics (olanzapine and risperidone) demonstrated increased adiponectin concentrations after drug exposure [43]. Another study evidenced gender differences in plasma adiponectin in obese patients with schizophrenia [26], combined with hormonal differences, especially in testosterone, which has been previously implicated in adiponectin inhibition [32,46].

Bai et al. [4] and Hanssens et al. [15] described reduced adiponectin in patients with schizophrenia with MetSyn taking clozapine, but failed to make comparisons with healthy controls.

Taking into consideration all of these questions about adiponectin, obesity, MetSyn and schizophrenia, this study was designed to compare the differences in adiponectin levels and body composition between male schizophrenic outpatients on stable clozapine use and healthy controls, adjusting for the presence or absence of MetSyn.

Materials and Methods

Subjects

This cross-sectional study assessed outpatients meeting the ten following criteria: (1) age between 18 and 60 years, (2) Body Mass Index (BMI) ≥ 18.5 Kg/m²; (3) regular clozapine use for at least the last 3 months; absence of the following diagnoses: (4) diabetes mellitus; (5) malignant neoplasm, (6) hematological disorder, (7) cardiovascular disease, (8) hepato-renal disease, (9) immunologic disease, or (10) endocrine disorder. Other concomitant medications including antiparkinsonians or benzodiazepines were allowed where there was no evidence of an effect on glucose metabolism. All patients were diagnosed with schizophrenia based on the DSM-IV and ICD-10 criteria defined according to the Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT) [28].

Twenty-six stable patients with refractory schizophrenia and twenty-six healthy control subjects were studied. All subjects and caregivers provided written informed consent for participation in the study, which was itself approved by the Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas in Porto Alegre (HCPA).

Controls were healthy volunteers doing administrative work at the HCPA. All were residents of Porto Alegre, RS, Brazil, and were balanced for age, gender, BMI, education and ethnicity with schizophrenic patients. None of the controls had any history of chronic medication or psychiatric diagnosis, confirmed by application of the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) [33].

Anthropometric measures

All measurements were made by a certified nutritionist. All individuals had body weight and height measured while dressed in very light clothing. Body mass index (BMI) was expressed in Kg/m², and BF% was measured using a body fat monitor (OMRON BF 300 – USA) following the manufacturer's instructions. Insulin resistance was assessed using the homeostasis model (HOMA-IR) with the formula:
$$\text{HOMA-IR} = [\text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting glucose (mmol/L)}] / 22,5.$$

Metabolic syndrome was defined as the presence of at least three of the parameters, according to the Adult Treatment Panel III of the National Education Program [5].

Blood analyses

A 5 ml blood sample was collected by venipuncture without anticoagulants from each subject, with serum obtained by centrifugation at 30,000 x g for 5 min and kept frozen at -70°C for up to 6 months until the assay. Adiponectin levels were measured with sandwich-ELISA, using a commercial kit according in accordance with the manufacturer's instructions (Chemicon, USA). Fasting plasma glucose, TC, TG and HDL-C were measured using the enzyme colorimetric method. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated using the Friedewald et al. [9] equation. Serum insulin levels were measured using immunometric assay with electrochemiluminescence (Roche, E-170).

Statistical analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 14.0 for Windows. Student's *t* test for two independent samples was used to

compare continuous variables. Nonparametric statistical tests were used to compare variables that did not conform to the normal distribution curve. Two independent samples were compared using the Wilcoxon-Mann-Whitney U test. Pearson's correlation coefficient was used to compare parametric variables and Spearman's correlation coefficient was used to compare nonparametric variables. All group data are reported as mean \pm SD, and variables out of normal distribution as medians and interquartile. Probabilities of <0.05 were considered significant. All participants were excluded after outlier detection by SPSS.

Results

The mean time on clozapine was 76 months, with an average dose of 600 mg/day. Clinical and anthropometric data for the patients and their controls are given in Table 1. The clinical characteristics of 26 schizophrenic patients were compared to those of 26 healthy volunteers.

Waist circumference, body fat percentage (BF%), TG, and LDL-C differed between groups (Table 1). The percentage of patients with MetSyn was 30.8%, compared to 7.63% in the control group. Serum adiponectin levels were significantly lower in patients with MetSyn compared to patients without this syndrome, as can be seen in Table 2.

There was a difference between the waist circumference of overweight patients and controls ($p= 0.006$), BF% ($p= 0,077$), LDL-C ($p=0,015$) and TG ($p < 0,001$), whereas patients with healthy weight had similar measurements to the controls.

Adiponectin levels were similar in non-obese patients and controls ($p = 0.694$), as well as among overweight/obese patients and controls ($p = 0.845$). The separate analyses of schizophrenics and controls evidenced that obese subjects tended to exhibit lower plasma adiponectin when compared to non-obese subjects, but this tendency did not have statistical significance ($p = 0.086$ and $p = 0.090$, respectively).

There was a negative correlation between insulin and adiponectin either in controls ($r_s = -0.476$, $p = < 0.05$) or patients ($r_s = -0.601$, $p = < 0.001$). Adiponectin was negatively correlated with waist circumference among patients ($r_s = -0.444$, $p = 0.023$) and controls ($r_s = -0.578$, $p = 0.002$), BF% in patients and controls was negatively correlated with adiponectin ($r_s = -0.547$, $p = < 0.001$ and $r_s = -0.272$, $p = 0.178$, respectively) and HDL-C positively correlated with adiponectin in patients ($r_s = 0.412$, $p = < 0.05$) and controls ($r_s = 0.421$, $p = < 0.05$).

Discussion

Patients with schizophrenia using clozapine exhibited a negative correlation between adiponectin levels and body weight, BMI, waist circumference, insulin and HOMA-IR and a positive correlation with HDL-C, similar to a study published by Bai et al. [4].

Schizophrenic patients with MetSyn had reduced levels of adiponectin when compared to patients without the syndrome, regardless of illness status and clozapine use. This study reinforced the association of adiponectin and MetSyn in schizophrenia [4,15], and provides additional evidence of the association between adiponectin levels and obesity, body fat composition, diabetes, coronary heart disease risk factors [18] and MetSyn [34]. In this study, adiponectin levels were

similar among adults with schizophrenia and healthy controls. Clozapine use was not related to serum adiponectin levels, whereas MetSyn was associated with decreased adiponectin, in line with previous studies with subjects without mental disorders [3,35].

The four-fold increased in MetSyn observed in patients compared to controls, is in agreement with previous studies of increased prevalence of MetSyn in schizophrenic patients [27,4]. Additionally, the study failed to detect changes in MetSyn among the controls, due to the low prevalence of MetSyn in this group.

The increased waist circumference found in the group of patients could be considered a key pathophysiological feature of the MetSyn. The results support the findings of previous studies of negative associations between adiponectin and waist circumference [42,23].

Patients had higher BF% than the control group. Saarni et al. [37] found evidence that schizophrenics taking atypical antipsychotic (risperidone) had increased BF% and abdominal obesity, even after controlling for BMI. These findings reinforce the hypothesis that there are differences in the body composition of schizophrenics compared to people without schizophrenia. Sharpe et al. [40] suggest that bioelectric impedance may be a better indicator of obesity in men with schizophrenia than BMI, because patients identified as merely overweight by BMI were classified as obese by BF%. In the same vein, Satoh et al. [38] measured body fluid levels by bioelectrical impedance, and revealed increases in patients with schizophrenia compared to healthy individuals. The body composition of patients with a diagnosis of schizophrenia was not related to adiponectin levels.

We also found increased TG in schizophrenic patients. This is consistent with the findings of Henderson et al. [16], where TG was increased in a 5-year naturalistic

study of patients under clozapine. Additionally, plasma TG may represent an independent risk factor for coronary heart disease. Obese and overweight schizophrenics had increased LDL-C, TG, waist circumference, and BF%, but this difference was not detected in patients without obesity/overweight and controls.

The findings of this study raise questions about several factors affecting weight, MetSyn and atypical antipsychotics. Adiponectin levels have been negatively correlated with systemic oxidative stress [10,4]. Several authors have reported increased levels of markers of oxidative stress in schizophrenic patients [12] and also adipose tissue accumulation [20]. Additional independent studies have also suggested that oxidative stress inhibits adiponectin expression, which is consistent with the idea that increased oxidative stress in fat induces adipocytokine dysregulation [10]. Although the exact mechanism underlying this regulation remains unclear, oxidative stress may explain the differences in plasma adiponectin in MetSyn schizophrenics, regardless of BMI and body fat distribution. Other studies have reported an increase in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in schizophrenia patients [11] on hypocaloric diets [14] and a positive correlation between BDNF and thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), which is a biomarker of oxidative stress, in this population [12]. This clearly demonstrates the role of diet in the modulation of neurotrophins and oxidative stress regulation.

In conclusion, there was evidence of increased rates of MetSyn, TG, BF% and high waist circumference in patients with schizophrenia taking clozapine, and decreased levels of adiponectin in MetSyn patients compared to schizophrenics without this syndrome.

In contrast, there was no difference in adiponectin levels between patients and controls. The evidence presented here of an association of adiponectin and

cardiovascular risk factors like body fat composition, obesity and dyslipidemia, and the additional findings of increased MetSyn and adiponectin supports the presence of long-term negative outcomes in schizophrenia including increased aging and oxidative stress, and points to the need for testing nutritional interventions aimed at reducing negative cardiovascular outcomes.

Clearly, further studies with additional markers like ghrelin, leptin, visfatin and resistin, and using larger samples, are needed to disentangle specific pathways relating atypical antipsychotic use and metabolic outcomes.

Nevertheless, there are certain limitations to the study presented here. First, given the cross-sectional design, conclusions should only be drawn from these data with caution. Second, there were a limited numbers of participants, because the subjects had to have specific features and the controls had to have comparable BMI and age. Finally, another shortcoming was the lack of a first-generation antipsychotic group.

Acknowledgements

This study was supported by grants from FIPE-HCPA. The authors would like to thank Keila Ceresér and Daniela Benzano for laboratory support and statistical assessment, respectively.

References

- [1] D.B. Allison, J.L. Mentore, M. Heo, L.P. Chandler, J.C. Cappelleri, M.C. Infante, P.J. Weiden, Antipsychotic-induced weight-gain: a comprehensive research synthesis, *Am J Psychiatry*. 156 (11) (1999) 1686-1696.
- [2] American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (1994) Washington, DC.
- [3] L. Bahia, L.G. Aguiar, N. Villela, D. Bottino, A.F. Godoy-Matos, B. Geloneze, M. Tambascia, E. Bouskela, Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome, *Clinics*. 61 (5) (2006) 433-440.
- [4] Y.M. Bai, J.Y. Chen, W.S. Yang, Y.C. Chi, Y.J. Liou, C.C. Lin, Y.C. Wang, C.Y. Lin, T.P. Su, P. Chou, Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in Chinese patients taking clozapine for schizophrenia, *J Clin Psychiatry*. 68 (12) (2007) 1834-1839.
- [5] Expert Panel on Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA*. 285 (2001) 2486-2497.
- [6] K. Fehsel, S. Loeffler, K. Krieger, U. Henning, M. Agelink, V. Kolb-Bachofen, A. Klimke, Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients, *J Clin Psychopharmacol*. 25 (5) (2005) 419-426.

- [7] K.R. Fontaine, M. Heo, E.P. Harrigan, C.L. Shear, M. Lakshminarayanan, D.E. Casey, D.B. Allison, Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate, *Psychiatry Res.* 101 (3) (2001) 277–288.
- [8] E.S. Ford, W.H. Giles, A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions, *Diabetes Care.* 26 (3) (2003) 575-581.
- [9] W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge, *Clin Chem.* 18 (6) (1972) 499–502.
- [10] S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro, M. Iwaki, Y. Yamada, Y. Nakajima, M. Makishima, M. Matsuda, I. Shimomura, Increased oxidative stress in obesity and its impact of metabolic syndrome, *J Clin Invest.* 114 (12) (2004) 1752-1761.
- [11] C.S. Gama, A.C. Andreazza, M. Kunz, M. Berk, P.S. Belmonte-de-Abreu, F. Kapczinski, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder, *Neurosci Lett.* 420 (1) (2007) 45-48.
- [12] C.S. Gama, M. Salvador, A.C. Andreazza, M.I. Lobato, M. Berk, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males, *Neurosci Lett.* 433 (3) (2008) 270-273.
- [13] C.S. Gama, C.M. Souza, M.I. Lobato, P.S. Belmonte-de-Abreu, Clozapine use report in 56 patients seen by clerkship of health and environment of the state of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia, *Rev Psiquiatr RS*, 26 (1) (2004) 21-28
- [14] L.R. Guimarães, F.N. Jacka, C.S. Gama, M. Berk, C.L. Leitão-Azevedo, M.G. Belmonte-de-Abreu, M.I. Lobato, A.C. Andreazza, K.M. Ceresér, F. Kapczinski, P.S. Belmonte-de-Abreu, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in

schizophrenia on a hypocaloric diet, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32 (6) (2008) 1595-1598.

[15] L. Hanssens, R. van Winkel, M. Wampers, D. Van Eyck, A. Scheen, J.Y. Reginster, J. Collette, J. Peuskens, M. De Hert, A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, *Schizophr Res*. 106 (2-3) (2008) 308-314.

[16] D.C. Henderson, E. Cagliero, C. Gray, R.A. Nasrallah, D.L. Hayden, D.A. Schoenfeld, D.C. Goff, Clozapine, Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Lipid Abnormalities: A Five-Year Naturalistic Study, *Am J Psychiatry*. 157 (6) (2000) 975–981.

[17] H. Hosojima, T. Togo, T. Odawara, K. Hasegawa, S. Miura, Y. Kato, A. Kanai, A. Kase, H. Uchikado, Y. Hirayasu, Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia, *J Psychopharmacol*. 20 (1) (2006) 75-79.

[18] K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita, M. Takahashi, M. Matsuda, Y. Okamoto, H. Iwahashi, H. Kuriyama, N. Ouchi, K. Maeda, M. Nishida, S. Kihara, N. Sakai, T. Nakajima, K. Hasegawa, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Hanafusa, Y. Matsuzawa, Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 20 (6) (2000) 1595-1599.

[19] J. Imai, H. Katagiri, T. Yamada, Y. Ishigaki, T. Ogihara, K. Uno, Y. Hasegawa, J. Gao, H. Ishihara, H. Sasano, Y. Oka, Cold exposure suppresses serum adiponectin levels through sympathetic nerve activation in mice, *Obesity*. 14 (7) (2006) 1132–1141.

- [20] T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota, K. Hara, K. Ueki, K. Tobe, Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome, *J Clin Invest.* 116 (7) (2006) 1784-1792.
- [21] H. Katagiri, T. Yamada, Y. Oka, Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals, *Circ Res.* 101(1) (2007) 27-39.
- [22] S. Kim, N. Moustaid-Moussa, Secretory, endocrine and autocrine/ paracrine function of the adipocyte, *J Nutr.* 130 (12) (2000) 3110S-3115S.
- [23] C. Lara-Castro, N. Luo, P. Wallace, R. Klein, T. Garvey, Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster, *Diabetes.* 55 (1) (2006) 249-259.
- [24] C.L. Leitão-Azevedo, M.G. Abreu, L.R. Guimarães, D. Moreno, M.I. Lobato, C.S. Gama, P.S. Belmonte-de-Abreu, Sobrepeso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado com o uso de outros antipsicóticos, *Rev Psiquiatr RS.* 28 (2) (2006) 120-128.
- [25] N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi, S. Kihara, H. Nishizawa, K. Kishida, H. Nagaretani, M. Matsuda, R. Komuro, N. Ouchi, H. Kuriyama, K. Hotta, T. Nakamura, I. Shimomura, Y. Matsuzawa, PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein, *Diabetes.* 50 (9) (2001) 2094–2099.
- [26] Y. Matsuda, T. Tanioka, T. Yoshioka, T. Nagano, T. Hiroi, K. Yoshikawa, K. Okabe, I. Nagamine, Y. Takasaka, Gender differences in association of plasma adiponectin with obesity reflect resultant insulin resistance in non-diabetic Japanese patients with schizophrenia, *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 59 (3) (2005) 266–273.

- [27] J.P. McEvoy, J.M. Meyer, D.C Goff., H.A. Nasrallah, S.M. Davis, L. Sullivan, H.I. Meltzer, J. Hsiao, T.S. Stroup, J.A. Lieberman, Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III, *Schizophr Res.* 80 (1) (2005) 19-32.
- [28] P. McGuffin, A. Farmer, I. Harvey, A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system, *Arch Gen Psychiatry.* 48 (8) (1991) 764-770.
- [29] R.S. McIntyre, D.A. Mancini, V.S. Basile, Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain, *J Clin Psychiatry.* 62 (23) (2001) 23-29.
- [30] R.M.O. Morais, I.R. Oliveira, *Antipsicóticos*, In: S. Penildon, *Farmacologia*, 7th ed. (2006) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- [31] J.W. Newcomer, Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs, *J Clin Psychiatry.* 65 (18) (2004) 36-46.
- [32] H. Nishizawa, I. Shimomura, K. Kishida, N. Maeda, H. Kuriyama, H. Nagaretani, M. Matsuda, H. Kondo, N. Furuyama, S. Kihara, T. Nakamura, Y. Tochino, T. Funahashi, N. Matsuzawa, Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocytederived protein, *Diabetes.* 51 (9) (2002) 2734–2741.
- [33] J.I. Nurnberger, M.C. Blehar, C.A. Kaufmann, C. York-Cooler, S.G. Simpson, J. Harkavy-Friedman, J.B. Severe, D. Malaspina, T. Reich, Diagnostic Interview for Genetic Studies. Rationale, unique features, and training, *Arc Gen Psychiatr.* 51 (11) (1994) 849–859.

- [34] Y. Okamoto, S. Kihara, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, P. Libby, Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome, *Clin Sci*. 110 (3) (2006) 267-278.
- [35] N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, K. Maeda, H. Kuriyama, Y. Okamoto, K. Hotta, M. Nishida, M. Takahashi, T. Nakamura, S. Yamashita, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin, *Circulation*. 100 (25) (1999) 2473–2476.
- [36] Y. Qi, N. Takahashi, S.M. Hileman, H.R. Patel, A.H. Berg, U.B. Pajvani, P.E. Scherer, R.S. Ahima, Adiponectin acts in the brain to decrease body weight, *Nat Med*. 10 (5) (2004) 524–529.
- [37] S.E. Saarni, S.I. Saarni, M. Fogelholm, M. Heliövaara, J. Perala, J. Suvisaari, J. Lonngvist, Body composition in psychotic disorders: a general population survey, *Psychol Med*. 20 (2008) 1-10.
- [38] M. Satoh, H. Sakuda, T. Kobayashi, T. Kataoka, F. Nakao, T. Sue, Comparison of the body fluid levels in healthy individuals and those with schizophrenia in Japan: Using the bioelectrical impedance method, *Nurs Health Sci*. 9 (3) (2007) 177-184.
- [39] P.E. Scherer, S. Williams, M. Fogliano, G. Baldini, H.F. Lodish, A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes, *J Biol Chem*. 270 (45) (1995) 26746-26749.
- [40] J.K. Sharpe, N.M. Byrne, T.J. Stedman, A.P. Hills, Bioelectric impedance is a better indicator of obesity in men with schizophrenia than body mass index, *Psychiatry Res*. 159 (1-2) (2008) 121-126.
- [41] J.R. Sowers, Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin, *Clinical Cornerstone*. 9 (1) (2008) 32-40.
- [42] H. Staiger, O. Tschritter, J. Machann, C. Thamer, A. Fritsche, E. Maerker, F. Schick, H.U. Häring, M. Stumvoll, Relationship of serum adiponectin and leptin

concentrations with body fat distribution in humans, *Obes Res.* 11 (3) (2003) 368 – 72.

[43] T. Togo, K. Kojima, M. Shoji, A. Kase, H. Uchikado, O. Katsuse, E. Iseki, K. Kosaka, Serum adiponectin concentrations during treatment with olanzapine or risperidone: a pilot study, *Int Clin Psychopharmacol.* 19 (1) (2004) 37-40.

[44] D.A. Whirshing, Schizophrenia and obesity: Impact of antipsychotic medications, *J Clin Psychiatry.* 65 (18) (2004) 13-26.

[45] G. Wolf Adiponectin: a regulator of energy homeostasis, *Nutr Rev.* 61 (8) (2003) 290-292.

[46] A. Xu, K.W. Chan, R.C. Hoo, Y. Wang, K.C. Tan, J. Zhang, B. Chen, M.C. Lam, C. Tse, G.J. Cooper, K.S. Lam, Testosterone electively reduces the high molecular weight form of adiponectin by lihibiting its secretion from adipocytes, *J Biol Chem.* 280 (18) (2005) 18073-18080.

Table 1– Clinical and metabolic measures in patients with schizophrenia and controls

Patients	Patients(n=26)	Controls(n=26)	<i>P</i>
	Mean ±SD	Mean ±SD	<i>t</i> test
Weight	86.12 ± 14.09	82.12 ± 12.59	0.286
WC	102.80 ± 10.01	94.55± 11.16	0.007**
BF%	25.24 ± 5.64	21.76 ± 5.94	0.039*
TC (mg/dl)	196.23± 50.35	181.42± 41.94	0.255
Fast glucose (mg/dl)	97.27 ± 8.23	92.58 ± 8.86	0.059
HDL-C (mg/dl)	43.46 ± 8.17	47.68 ± 9.78	0.043*
LDL-C (mg/dl)	102.03 ± 34.81	111.10± 36.51	0.385
	Median (25%-75%)	Median (25%-75%)	<i>Wilcoxon-Mann-Whitney</i>
Adiponectin (ug/ml)	4.00 (3.54 – 5.30)	4.59 (3.68 - 5.07)	0.714
Fast Insulin (μUI/ml)	8.78 (6.24 – 13.07)	7.73 (4.88 – 12.41)	0.297
TG (mg/dl)	206.00 (136.00 – 330.25)	72.50 (59.50 – 149.00)	<0.001
HOMA-IR	2.15 (1.43 – 3.15)	1.75 (1.18 – 3.12)	0.393

BMI, body mass index; WC, waist circumference; TC, total cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; BF%, body fat percentage; TG, triglycerides; HOMA, homeostatic model assessment ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Table 2 – Clinical and metabolic measures in schizophrenic patients with and without MetSyn

Patients	MetSyn (n=8)	Without MetSyn (n=18)	<i>p</i>
	Mean ±SD	Mean ±SD	<i>t</i> test
Age (years)	33.63 ± 7.50	33.44 ± 7.50	0.956
BF%	30.14 ± 3.87	23.33 ± 5.09	0.010*
BMI	30.34 ± 2.26	26.71 ± 3.24	0.009**
TC (mg/dl)	203.00 ± 41.91	193.22 ± 54.53	0.657
Fast glucose (mg/dl)	98.67 ± 8.98	95.59 ± 9.38	0.409
HDL-C (mg/dl)	36.38 ± 6.43	46.61 ± 6.85	0.002**
LDL-C (mg/dl)	101.60 ± 27.44	102.18 ± 38.01	0.587
WC	110.75 ± 7.26	99.02 ± 9.10	0.004**
	Median (25%-75%)	Median (25%-75%)	<i>Wilcoxon-Mann-Whitney</i>
Adiponectin (ug/ml)	3.61 (3.28 – 3.85)	4.57 (3.81 – 5.60)	0.006**
Fast Insulin (μUI/ml)	11.13 (8.56-20.26)	7.88 (5.85 – 11.35)	0.029*
TG (mg/dl)	339.50 (202.25- 470.00)	168.50 (102,150– 304.75)	0.020*
HOMA-IR	2.55 (2.00- 5.35)	1.93 (1.38 – 2.59)	0.037*

BMI, body mass index; WC, waist circumference; TC, total cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; BF%, body fat percentage; TG, triglycerides; HOMA, homeostatic model assessment ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Table 3 – Correlation coefficient of adiponectin levels in patients treated with clozapine

	Adiponectin	
	<i>rs</i>	<i>p</i>
Weight (kg)	-0.420	0.033*
BMI (kg/m ²)	-0.536	0.005**
WC	-0.444	0.023*
BF%	-0.547	0.005**
Glucose	0.029	0.889
Insulin	-0.601	0.001**
HOMA	-0.561	0.003**
TC (mg/dl)	-0.027	0.894
HDL-C (mg/dl)	0.412	0.037*
LDL-C (mg/dl)	0.072	0.751
TG (mg/dl)	-0.164	0.424

BMI, body mass index; WC, waist circumference; TC, total cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; BF%, body fat percentage; TG, triglycerides; HOMA, homeostatic model assessment ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Table 4 – Correlation coefficient of adiponectin levels with clinical and metabolic measures in healthy controls

Adiponectin		
	rs	p
Weight (kg)	-0.066	0.750
BMI	-0.441	0.024*
WC	-0.578	0.002**
BF%	-0.272	0.178
Insulin	-0.476	0.014**
HOMA	-0.607	0.002**
TC (mg/dl)	-0.427	0.030*
HDL-C (mg/dl)	0.421	0.032*
LDL -C(mg/dl)	-0.375	0.059
TG (mg/dl)	-0.636	<0,001

BMI, body mass index; WC, waist circumference; TC, total cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; BF%, body fat percentage; TG, triglycerides; HOMA, homeostatic model assessment ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com esquizofrenia refratária em uso de clozapina, têm maior percentual de gordura corporal sendo sua distribuição mais concentrada na região abdominal, quando comparados a controles sem doença psiquiátrica. Porém, esta diferença parece não haver influenciado os níveis séricos de adiponectina nos pacientes em uso de clozapina, e sim a presença de síndrome metabólica, como já vem sendo evidenciado.

Os pacientes com sobrepeso apresentaram níveis aumentados de LDL colesterol, triglicerídeos, além de % de gordura e medida da circunferência abdominal, esta diferença não foi observada quando comparados os pacientes e controles com peso dentro da normalidade.

Apesar das limitações do estudo, estes achados evidenciam a importância de um acompanhamento clínico médico e nutricional, além do acompanhamento psiquiátrico, em pacientes em uso de clozapina desde o início de sua introdução, com o objetivo de controlar o aumento de peso e as comorbidades associadas à obesidade e síndrome metabólica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF. Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491):1059-62.

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1686-96.

American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9:236–52.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th. Ed. (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.

Bai YM, Chen JY, Yang WS, Chi YC, Liou YJ, Lin CC, et al. Adiponectin as a potential biomarker for the metabolic syndrome in chinese patients taking clozapine for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68:1834-9.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16:442– 4

Björntorp P. Fat pattern and disease: A review. In: Norgan NG (Ed.). Human body composition fat distribution. Wageningen, Netherlands: Euronut, p. 201-209, 1985.

Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(7):4–10.

Correll CU, Frederickson AM, Kane JM. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67:575–83.

De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D, Van Winkel R. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*. 2009; 8(1):15-22.

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9:237–52.

Expert Panel on Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.

Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review. *Encephale*. 2006; 32:244-52.

Fonseca-Alaniz ML, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 83(5): 192-203.

Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972; 18:499-502.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1752-61.

Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Abreu PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. *Rev Psiquiatr RS*. 2004; 26(1):21-8.

Gama CS, Salvador M, Andreazza AC, Kapczinski F, Abreu PSB. Elevated serum superoxidase dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: A study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Neuro-Psychophar & Biol Psychiatr*. 2006; 30:512-15.

Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(9):678.

Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from Fibroblast to Endocrine Cell. *Exp. Biol. and Med*. 2001; 997-1002.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-52.

Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Carmo MGT. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev. Nutr*. 2007; 20(5):549-59.

Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr*. 1999; 33(5):407-18.

Hagg S, Lindblom Y, Mjörndal T. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006; 21:93–8.

Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 288:1102-7.

Hanssens L, Van Winkel R, Wampers M, Van Eyck D, Scheen A, Reginster JY, Collette J, Peuskens J, De Hert M. A cross-sectional evaluation of adiponectin plasma levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2008; 106(2-3):308-14.

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentration of a novel, adipocyte-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6):1595-99.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45:789-96.

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Esquizofrenia. In: Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA, editors. *Compêndio de Psiquiatria - Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica.* 7ªed. Porto Alegre: Artmed; p. 439-66, 1985.

Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, et al. Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 73(3):310-4.

Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, Tu X, Tang W et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Patients Receiving Clozapine. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(7):1273-6

Lohman TG. Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Monograph n.3. Champaign, IL: Human Kinetics, 1992.

Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2000; 22(supl. 1):15-17.

Matsuda Y, Tanioka T, Yoshioka T, Nagano T, Hiroi T, Yoshikawa K, et al. Gender differences in association of plasma adiponectin with obesity reflect resultant insulin resistance in non-diabetic Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005; 59:266–73.

McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(8):764-70.

McIntyre RS, Mancini, DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(23): 23-9.

Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21:369–74.

Morais RMO, Oliveira IR. Antipsicóticos. In: Silva P. Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. The practical guide: identification, evolution and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication Number 00-4084, 2000.

Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with antipsychotic use. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(suppl 27):3-4.

Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocytederived protein. *Diabetes*. 2002; 51(9): 2734–41.

Osby U, Correia N, Brandt L, Ekblom A, Sparén P. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res*. 2000; 45(1-2):21-8.

Park HS, Lee K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of the metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. *Diabet Med*. 2005; 22:266-72.

Rajala M, Scherer P. Minireview: The Adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003; 144(9):3765–73.

Reis JS, Alvarenga T, Rosário PW, Menezes PAFC, Rocha RS, Purisch S. Diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic medications: case report and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(3):488-93.

Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med*. 1986; 16:909-28.

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995; 270:26746-49.

Silva JLT, Barbosa DS, Oliveira JA, Guedes DP. Distribuição Centrípetas da Gordura Corporal, Sobrepeso e Aptidão Cardiorrespiratória: Associação Com Sensibilidade Insulínica e Alterações Metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(6):1034-40.

Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I diretriz brasileira de

diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (supl 1):3-28.

Sporn AL, Bobb AJ, Gogtay N, Stevens H, Greenstein DK, Clasen LS, Tossell JW, et al. Hormonal correlates of clozapine-induced weight gain in psychotic children: an exploratory study. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 44(9):925–33.

Suvisaari JM, Saarni SI, Perälä J, Suvisaari JV, Härkänen T, Lönnqvist J, Reunanen A. Metabolic syndrome among persons with schizophrenia and other psychotics disorders in a general population survey. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68:1045-55.

Togo T, Kojima K, Shoji M, Kase A, Uchikado H, Katsuse O, Iseki E, Kosaka K. Serum adiponectin concentrations during treatment with olanzapine or risperidone: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19(1):37-40.

Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; (86):1930-35.

WHO Consultation on Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, p. 1-276, 1997.

World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus.* WHO department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999.

Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(6):358-63.

Wirshing, D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 (Suppl 18):13-26.

Wolf G, Phil D. Adiponectin: A Regulator of Energy Homeostasis. *Nutrition Reviews*. 2003; 8(61):290-92.

Zhang XY, Zhou DF, Qi LY, Chen S, Cao LY, Chen DC, Xiu MH, Wang F, Wu GY, Lu L, Kosten TA, Kosten TR. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology*. 2009; Jan 13 [Epub ahead of print]

ANEXOS

Anexo 1

OPCRIT

1. Fonte de Avaliação

- 1 = Registros clínicos hospitalares
- 2 = Entrevista estruturada efetuada com o indivíduo
- 3 = Sumário preparado
- 4 = Entrevista com o informante
- 5 = Combinação de fontes incluindo entrevista estruturada
- 6 = Combinação de fontes sem entrevista estruturada

2. Período de Tempo

- 1 = Tempo presente ou episódio mais recente
- 2 = Episódio mais grave que teve
- 3 = Ocorrência em toda vida de sintomas e sinais
- 4 = Outro episódio especificado ou período de tempo

3. Código do Sexo

- 0 = Masculino
- 1 = Feminino

4. Idade de Início

Define-se como a idade mais precoce com que procurou ajuda médica por razões psiquiátricas ou com que os sintomas começaram a causar tensão subjetiva ou prejuízo no funcionamento. (Registrar idade)

5. Modo de Início (em caso de dúvida cotar pontuação mais baixa)

- 1 = Início súbito, definido dentro de horas ou dias
- 2 = Início agudo, definido dentro de uma semana
- 3 = Início moderadamente agudo, definido dentro de 1 mês
- 4 = Início gradual, durante um período de até 6 meses
- 5 = Início insidioso, durante um período maior que 6 meses

6. Solteiro (o indivíduo nunca casou ou tampouco viveu como se estivesse casado)

- 0 = Casado
- 1 = Solteiro

7. Desempregado

O indivíduo não estava empregado no início da doença (definido item 4). Mulheres que trabalham o dia todo em casa são cotadas como empregadas. Estudantes que freqüentam aulas em período integral são cotados como empregados.

- 0 = Empregado
- 1 = Desempregado

8. Duração da doença em semanas (máximo 99)

A duração total da doença inclui incapacidades prodrômicas e residuais assim como a fase ativa da doença. No distúrbio psicótico, sintomas da fase prodrômica e residual são cotados quando foi apresentado, antes ou depois

do episódio ativo, dois dos seguintes sintomas: isolamento social; prejuízo social; comportamento marcadamente peculiar ou diferente; marcado prejuízo na higiene pessoal; afeto embotado, superficial ou inapropriado; discurso digressivo, vago ou hiper-elaborado; ideação estranha ou bizarra e vivências perceptivas fora do normal.

9. Mal ajustamento pré-mórbido ao trabalho

Refere-se à história de trabalho antes do início da doença. Deve ser cotado (como = 1) se o doente tiver sido incapaz de manter qualquer trabalho durante mais que 6 meses, tiver uma história de mudanças freqüentes de emprego ou tiver sido somente capaz de agüentar um trabalho bem abaixo do esperado pelo seu nível educacional na época do primeiro contato psiquiátrico. Também cotar positivamente um padrão de trabalho doméstico (donas de casa) persistentemente muito insatisfatório e insucesso em acompanhar os estudos.

0 = bom ajustamento pré-mórbido 1 = mal ajustamento pré-mórbido

10. Mal ajustamento social pré-mórbido

O doente achava difícil iniciar ou manter relações normais, mostrava persistente isolamento social, ensimesmado ou mantinha interesses solitários antes dos sintomas psicóticos.

0 = bom ajustamento 1 = mal ajustamento

11. Distúrbio de personalidade pré-mórbido

Evidência de distúrbio de personalidade inadequada, esquizóide, esquizotípica, paranóide, ciclotímica, psicopática ou anti-social presente desde a adolescência e anterior ao início dos sintomas psicóticos.

0 = ausente 1 = presente

12. Abuso de álcool e/ou drogas dentro de um ano do início de sintomas psicóticos

Abuso de álcool: quando a quantidade é excessiva (julgamento do avaliador), quando ocorrem complicações relacionadas com o álcool durante o ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico (deve ser avaliado rigorosamente pois é critério de exclusão para algumas definições de esquizofrenia).

Abuso de drogas: quando drogas não prescritas são repetidamente tomadas ou drogas prescritas são usadas em quantidades excessivas e sem supervisão médica no ano anterior ao primeiro contato psiquiátrico.

0 = ausente 1 = presente

13. História familiar da esquizofrenia

Clara história de esquizofrenia em parentes de primeiro ou segundo grau.

0 = não 1 = sim

14. História familiar de outra doença psiquiátrica

Parentes em primeiro ou segundo grau têm outra doença psiquiátrica suficientemente grave para justificar encaminhamento psiquiátrico.

0 = não 1 = sim

15. Doença cerebral estrutural anterior ao início

Há evidência pelo exame físico e/ou investigações especiais de doença física que pode explicar todos ou a maioria dos sintomas mentais. Isto pode incluir uma lesão cerebral clara (ou lesões), marcada perturbação metabólica, ou estado induzido por drogas que se sabe causar perturbação psicótica, confusão ou alteração do grau de consciência. Anomalias inespecíficas (ex. alargamento dos ventrículos na CT) não devem ser incluídas.

0 = ausente 1 = presente

16. Claro estressor psicossocial anterior ao início

Ocorreu um acontecimento ameaçador grave ou moderadamente grave antes do início do distúrbio que é improvável ser resultado do próprio comportamento do indivíduo (isto é, o acontecimento pode ser visto como independente ou inevitável).

0 = ausente 1 = presente

17. Comportamento bizarro

Comportamento que é estranho e incompreensível aos outros. Inclui comportamento que pode ser interpretado como uma resposta a alucinações auditivas ou interferência com o pensamento.

0 = ausente 1 = presente

18. Catatonia

O doente exhibe persistentes maneirismos, estereotípias, posturas, catalepsia, aderência automática às instruções, estupor ou excitação que não são explicáveis por alterações afetivas.

0 = ausente

1 = se presente durante menos um mês ou duração desconhecida

2 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de um mês ou mais

19. Atividade excessiva

O doente está marcadamente hiperativo. Isto inclui atividade motora, social e sexual.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

20. Atividade perigosa

O doente está excessivamente envolvido em atividades com elevado potencial de conseqüências prejudiciais, não sendo reconhecidas como tais, ex. gastos excessivos, indiscrições sexuais, condução perigosa, etc.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

21. Distratibilidade

O doente vivencia dificuldades de concentração no que se passa a sua volta porque a atenção é muito facilmente desviada para fatores irrelevantes ou externos.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

22. Necessidade de sono reduzida

O doente dorme menos mas não se queixa de insônia. O tempo extra acordado é habitualmente ocupado com atividades excessivas.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

23. Atividade agitada

O doente mostra atividade excessiva, tal como excitação motora, torcer as mãos, andar de um lado para o outro, tudo habitualmente acompanhado por uma expressão de angústia mental.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

24. Atividade lentificada

O doente se queixa que se sente lento e incapaz de se mexer. Outros podem descrever sentimentos subjetivos de retardamento que podem ser notados pelo clínico que o examina.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

25. Perda de energia/cansaço

Queixa subjetiva de se sentir excessivamente cansado e sem energia.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

26. Discurso difícil de entender

Discurso que torna a comunicação difícil por causa da falta de organização lógica ou organização compreensível. Não inclui disartria ou dificuldade em falar.

0 = ausente

1 = presente

27. Incoerência

A construção gramatical normal das frases rompeu-se. Inclui “salada de palavras” e deve ser cotada conservadoramente, somente para formas extremas de distúrbio formal do pensamento.

0 = ausente

1 = se presente durante menos um mês ou duração desconhecida

2 = se presente durante uma proporção significativa de tempo no período de um mês

28. Distúrbio formal do pensamento positivo

O doente tem um discurso fluente mas tende a se comunicar mal devido a neologismos, uso bizarro de palavras, descarrilamento, perda da associação.

0 = ausente

1 = se presente durante menos um mês ou duração desconhecida

2 = se presente durante uma proporção significativa de tempo no período de um mês

29. Distúrbio formal do pensamento negativo

Inclui pobreza do pensamento, freqüente bloqueio do pensamento, pobreza do discurso ou pobreza do conteúdo do discurso.

0 = ausente

1 = se presente durante menos um mês ou duração desconhecida

2 = se presente durante uma proporção significativa de tempo no período de um mês

30. Pressão do discurso

O doente está muito mais falador do que o habitual ou sente-se sob pressão para continuar a falar. Inclui distúrbio formal do pensamento tipo maníaco com associações por sons, jogos de palavras ou rimas.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

31. Pensamentos acelerados

O doente vivencia os pensamentos que ocorrem em sua cabeça ou os outros observam fuga de idéias e acham difícil seguir o que o doente está dizendo, ou interromper por causa da rapidez e quantidade do discurso.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

32. Restrição do afeto

As respostas emocionais do doente são limitadas em amplitude e na entrevista há uma impressão de indiferença maliciosa ou de “falta de contato”.

0 = ausente

1 = se presente durante menos um mês ou duração desconhecida

2 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de um mês

33. Embotamento afetivo

As respostas emocionais do doente são persistentemente sem grande profundidade e mostram uma completa falência em ressoar à mudança exterior. Diferenças entre Restrição e Embotamento do afeto devem ser consideradas de grau, com embotamento sendo somente cotado em casos extremos.

0 = ausente

1 = se presente durante menos um mês ou duração desconhecida

2 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de um mês

34. Afeto inapropriado

As respostas emocionais do doente são inapropriadas às circunstâncias, por ex. rir enquanto discute-se ocorrências dolorosas ou tristes, "risinhos" tolos sem razão aparente.

0 = ausente

1 = se presente durante menos um mês ou duração desconhecida

2 = se presente durante uma porção significativa de tempo no período de um mês

35. Elevação do humor

O humor predominante do doente é de elevação. Se a duração foi menor do que uma semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva cotar "3".

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

36. Humor irritável

O humor do doente é predominantemente irritável. Se a duração foi menor do que uma semana, mas o doente foi hospitalizado por doença afetiva cotar "3".

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 4 dias

2 = se presente por pelo menos 1 semana

3 = se presente por pelo menos 2 semanas

37. Disforia

Humor persistentemente deprimido ou "pra baixo", humor irritável e triste ou perda difusa do interesse.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

38. Variação diurna (humor pior de manhã)

Disforia, humor "pra baixo" e/ou sintomas depressivos associados são piores logo após o acordar, com alguma melhoria (mesmo que somente ligeira) à medida que o dia passa.

0 = ausente

1 = presente

39. Perda de prazer

Incapacidade difusa de ter prazer em qualquer atividade. Inclui marcada perda de interesse ou perda da libido.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

40. Alteração da libido

Mudança clara e persistente do interesse ou impulso sexual em comparação com o nível antes do início da doença.

0 = ausente

1 = perda da libido por pelo menos 1 semana

2 = aumento da libido por pelo menos 1 semana

41. Dificuldade de concentração

Queixa subjetiva de ser incapaz de pensar com clareza, tomar decisões, etc.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

42. Excessiva auto-culpabilização

Sentimentos extremos de culpa e desvalorização. Pode ser de intensidade delirante (“a pior pessoa do mundo”).

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

43. Ideação suicida

Preocupação com pensamentos de morte (não necessariamente a própria). Pensa em suicídio, desejaria estar morto, tentativas de suicídio.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

44. Insônia inicial

O doente queixa-se de que é incapaz de começar a dormir, permanecendo pelo menos uma hora acordado.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

45. Insônia intermediária (sono fragmentado)

Na maioria das noites o sono está perturbado, o doente acorda no meio do sono e tem dificuldade em voltar a adormecer.

0 = ausente

1 = presente

OBS: Se só tiver apenas informação sobre “insônia” cotar itens 44 e 45.

46. Despertar precoce

O doente queixa-se que acorda persistentemente pelo menos uma hora mais cedo que a hora habitual de acordar.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

47. Sonolência excessiva

O doente queixa-se de dormir demasiado.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

48. Diminuição do apetite

O doente tem queixas subjetivas de diminuição do apetite. Não necessariamente observado comer menos.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

49. Perda de peso. (Não cotar as perdas de peso consecutivas a dietas voluntárias para emagrecer.)

0 = ausente

1 = perda de 500 gramas por semana durante várias semanas

2 = perda de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas

3 = perda de pelo menos 5 kg durante o período de um ano

50. Aumento do apetite

O doente descreve aumento do apetite e/ou “comer reconfortante”.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

51. Aumento de peso

0 = ausente

1 = aumento de 500 gramas por semana durante várias semanas

2 = aumento de pelo menos 1 kg por semana durante várias semanas

3 = aumento de pelo menos 5 kg durante o período de um ano

52. Relação sintomas psicóticos / afetivos. (Item decisivo para diagnóstico, preencher com cuidado)

0 = sem co-ocorrência

1 = os sintomas psicóticos dominam o quadro clínico, embora possa ocorrer também perturbação afetiva ocasional

- 2 = os sintomas psicóticos e afetivos estão equilibrados, mas delírios e alucinações ocorreram durante pelo menos 2 semanas sem sintomas de humor proeminentes
- 3 = os sintomas afetivos predominam, embora possa também ocorrer sintomas psicóticos

53. Aumento da sociabilidade

- 0 = ausente
- 1 = excessiva familiaridade com duração de pelo menos 4 dias
- 2 = perda das inibições sociais que resulte em comportamento inadequado às circunstâncias e que não seja próprio do seu caráter (duração de pelo menos 1 semana)
- 3 = quando o comportamento acima ocorre durante pelo menos 2 semanas

OBS: Quando cotarem delírios, por favor, cotar cada um separadamente em uma categoria, descrevendo o tipo específico de delírio (persecutório, grandioso, influência/referência, bizarro, passividade, percepção delirante primária, outros delírios primários, roubo do pensamento, culpa, pobreza ou niilístico).

54. Delírios persecutórios. (Inclui todos delírios com ideação persecutória)

- 0 = ausente
- 1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
- 2 = se presente em uma porção significativa de tempo durante o período de pelo menos 1 mês

55. Delírios bem sistematizados

A doença é caracterizada por uma série de delírios bem organizados ou bem sistematizados.

- 0 = ausente
- 1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida
- 2 = se presente em uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

56. Aumento da auto-estima

O doente acredita que é uma pessoa excepcional com poderes, planos, talentos ou capacidades especiais. Cotar positivamente aqui se idéia supervalorizada, mas se a qualidade é delirante cotar também o item 57 (delírios de grandeza).

- 0 = ausente
- 1 = se presente por pelo menos 4 dias
- 2 = se presente por pelo menos 1 semana
- 3 = se presente por pelo menos 2 semanas

57. Delírio de grandeza

O doente tem um exagerado sentimento da sua importância, tem poderes ou capacidades excepcionais ou acredita que é rico ou famoso, nobre ou parente de pessoas importantes. Inclui também delírios de identificação com Deus, anjos, o Messias, etc. (ver também item 56).

- 0 = ausente
- 1 = se presente por pelo menos 4 dias

- 2 = se presente por pelo menos 1 semana
- 3 = se presente por pelo menos 2 semanas

58. Delírio de influência

Os acontecimentos, objetos ou pessoas do ambiente circundante do doente têm um significado especial, freqüentemente de natureza persecutória. Inclui idéias de referência provenientes da televisão, rádio ou jornais, sendo que o doente acredita que estes órgãos de informação fornecem instruções ou prescrevem certos comportamentos.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente em uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

59. Delírios bizarros

Delírios estranhos, absurdos ou fantásticos cujo conteúdo pode ter uma qualidade mística, mágica ou de ficção científica.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

60. Delírios espalhados

Delírios que se alastram à maioria dos aspectos da vida do doente e/ou preocupam-no durante a maior parte do tempo.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

61. Delírios de passividade

Inclui todas as sensações, emoções ou ações fabricadas. Inclui todas vivências de influência em que o doente sabe que seus impulsos, sentimentos, atos ou sensações somáticas são controlados ou impostos por um agente externo.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

62. Percepção delirante primária

O doente percebe alguma coisa no ambiente externo que desencadeia uma crença especial, relativamente significativa e incompreensível, da qual está certo e que, de algum modo, está vagamente ligada com a percepção desencadeante.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

63. Outros delírios primários. (Inclui humor delirante e idéias delirantes)

O humor delirante é um humor estranho em que o ambiente parece mudado de uma forma ameaçadora, mas o significado da mudança não pode ser compreendido pelo doente, que geralmente está tenso, ansioso ou embaralhado. Pode levar a uma crença delirante. Uma idéia delirante surge subitamente na mente do doente completamente formada e não anunciada por quaisquer pensamentos relacionados.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês em tratamento

64. Delírios e alucinações que duram uma semana

Qualquer tipo de delírio acompanhado por qualquer tipo de alucinação durando uma semana.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

65. Alucinações e delírios persecutórios e/ou de ciúme

Isto se explica por si mesmo. Notar que as crenças anormais são de intensidade e qualidade delirantes e são acompanhadas de alucinações verdadeiras.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

Este item deve ser cotado em adição à cotação dos tipos de delírios descritos.

66. Inserção do pensamento

O doente reconhece que os pensamentos estão sendo colocados na sua cabeça não sendo reconhecidos como seus e tendo sido provável ou claramente inseridos por um agente externo.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

67. Roubo do pensamento

O doente vivencia paragem dos pensamentos na sua cabeça, o que pode ser interpretado como sendo os pensamentos retirados (ou roubados) por algum agente externo.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

68. Difusão do pensamento

O doente vivencia difusão do pensamento para fora de sua cabeça de modo que podem ser compartilhados pelos outros ou até vividos por outros.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

69. Delírios de culpa

Crença firme mantida pelo doente de ter cometido algum pecado, crime ou ter causado dano a outros apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

70. Delírios de pobreza

Crença firme mantida pelo paciente de ter perdido todo ou muito do seu dinheiro ou bens e tendo ficado pobre apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

71. Delírios niilísticos

Crença firmemente mantida de que alguma parte do corpo do doente tenha desaparecido, apodrecido ou esteja afetada por alguma doença devastadora ou maligna apesar da inexistência de qualquer evidência objetiva em apoio dessa crença.

0 = ausente

1 = se presente por pelo menos 1 semana

2 = se presente por pelo menos 2 semanas

3 = se presente por pelo menos 1 mês

72. Eco do pensamento. (Pensamentos repetidos ou ecoados na cabeça ou de uma voz fora da cabeça.)

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

73. Alucinações auditivas na terceira pessoa

Duas ou mais vozes dialogando sobre o doente na terceira pessoa. Cotar se “verdadeiras” ou “pseudo” alucinações, isto é, a diferenciação da origem das vozes não é importante.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

74. Vozes comentadoras das atividades

O doente ouve vozes que descrevem as suas ações, sensações ou emoções à medida que ocorrem.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

75. Vozes insultantes/ acusatórias/ persecutórias

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

76. Outras alucinações auditivas (não-afetivas)

Qualquer outro tipo de alucinação auditiva. Inclui vozes agradáveis/ neutras e alucinações não verbais.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

77. Alucinação não-afetiva de qualquer modalidade

Alucinações nas quais o conteúdo não tem relação aparente com elação ou depressão.

0 = ausente

1 = se presente por menos de 1 mês ou a duração é desconhecida

2 = se presente por pelo menos uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês

78. Diagnóstico em toda a vida de abuso/ dependência de álcool

Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de álcool; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência.

Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

79. Diagnóstico em toda a vida de abuso/ dependência de *Cannabis*

Uso continuado apesar do conhecimento de ter um problema persistente ou recorrente social, ocupacional, psicológico ou físico que é causado ou exacerbado pelo uso de *Cannabis*; ou uso recorrente em situações nas quais é fisicamente prejudicial; ou sintomas claramente indicativos de dependência.

Um dos supracitados deve ter ocorrido persistentemente durante pelo menos 1 mês; ou repetidamente durante um período mais longo.

0 = não

1 = sim

80. Diagnóstico em toda a vida de abuso/dependência de outras substâncias

88. Deterioração do nível de funcionamento pré-mórbido

O doente não recupera o nível de funcionamento social, ocupacional ou emocional pré-mórbido, após um episódio agudo da doença.

0 = ausente 1 = presente

89. Os sintomas psicóticos respondem aos neurolépticos

Avaliar globalmente o período total. Cotar positivamente se a doença parece responder a qualquer tipo de neuroléptico (*depot* ou oral), ou se ocorre recaída quando a medicação é suspensa.

0 = não 1 = sim

90. Curso da doença

Cotar este item em sentido hierárquico, por exemplo, se o curso da doença no passado foi cotado 2, mas se no presente for 4, então a cotação correta é 4.

1 = Episódio único com boa recuperação

2 = Episódios múltiplos com boa recuperação entre eles

3 = Episódios múltiplos com recuperação parcial entre eles

4 = Doença crônica contínua

5 = Doença crônica contínua com deterioração

- 03 = Oeste Europeu (i.e., Franceses, Alemães) Eslavo
 04 = Este Europeu,
 05 = Russo
 06 = Mediterrânico
 07 = Judeu Ashkenazi
 08 = Judeu Sefardita
 09 = Hispânico (não Porto Riquenho)
 10 = Hispânico Porto Riquenho
 11 = Mexicano Hispânico
 12 = Asiático
 13 = Árabe
 14 = Nativo Americano/Nativo do Alasca
 15 = Americano Africano, não de Origem Hispânica
 16 = Outra, Especificar:

.....
 17 = Brasil
 18 = Africano 19 = Açores 20 = Corvo 21 = Faial 22 = Flores 23 = Graciosa 24 = Pico 25 = Santa Maria 26 = S. Jorge
 27 = S. Miguel 28 = Terceira 29 = Madeira 30 = Portugal Continental D = Desconhecido

6. Qual foi a sua religião de infância?

1 = Católico 2 = Protestante 3 = Judeu 4 = Muçulmano 5 = Sem religião 6 = Outra, Especifique:

7. Qual é o seu estado civil atual?

1 = Casado 2 = Separado 3 = Divorciado 4 = Viúvo 5 = Nunca casou

CASAMENTOS

7.a) (SE ALGUMA VEZ CASOU:) Quantas vezes foi legalmente casado?

FILHOS

8. Quantos filhos vivos tem?

9. Vive sózinho ou com outros?

1 = Só

2 = Com companheiro(a), (durante pelo menos um ano), mas não legalmente casado

3 = Em casa própria com cônjuge e/ou filhos

4 = Em casa dos pais ou dos filhos

5 = Em casa de irmãos ou outros familiares colaterais

6 = Partilhando a casa com outros familiares ou amigos

7 = Residente numa Instituição de Tratamento

8 = Outra, Especifique:.....

ATUAL

10. Qual é o seu emprego atual? Cotar a ocupação usando a tabela abaixo.

Registrar a resposta:

10.a) Qual foi o emprego de maior responsabilidade que já teve alguma vez?

MAIOR RESP.

Cotar a ocupação usando a tabela abaixo.

Registrar a resposta:

10.b) (SE O INDIVÍDUO NÃO É O CHEFE DE FAMÍLIA:) CdF

Qual é/foi a ocupação do chefe de família durante a maior parte da sua carreira profissional?

Cotar a ocupação usando a tabela abaixo. Registrar a resposta:
Anos

11. Quantos anos de escolaridade completou?

Registrar resposta:

NÃO SIM DESC
12. Cumpriu o serviço militar? 0 1 D

12.a) (SE NÃO:) Não foi considerado apto? Porquê?

1 = Nunca convocado para o serviço militar ou nunca rejeitado (inclui mulheres).

2=Rejeitado por deficiência física. 3 = Rejeitado por QI baixo. 4 = Rejeitado por delinquência ou registo criminal. 5 = Rejeitado por outras razões psiquiátricas. 6 = Rejeitado por razões incertas.

13. (SE P. 12 FOR SIM:) Que tipo de desmobilização/baixa militar recebeu?

1 = Honrado 2 = Geral 3 = Médica 4 = Sem honra 5 = Indesejada 6 = Desonrosa

7 = Não Desmobilizado, Atualmente no Ativo ou na Reserva Militar

Ocupações de Gestão e Especialidades Profissionais

01 = Ocupações de Executivo, Administrativo e Gestão 02 = Ocupações de Especialidades Profissionais

03 = Escritores, Artistas e Atletas

Técnicos, Vendedores e Ocupações de Suporte Administrativo

04 = Técnicos e Ocupações de Suporte relacionadas 05 = Vendedores 06 =

Ocupações de Suporte Administrativo, Incluindo de escritório

Ocupações de Serviços

07 = Porteiro 08 = Serviços de Segurança 09 = Serviços, Excepto de Segurança e Porteiro

Ocupações de Agricultura, Sivicultura e Pesca

10 = Agricultores e Gestores 11 = Outras Ocupações ligadas à Agricultura, Sivicultura e Pesca

Produção de Precisão, Artesão e Ocupações de Reparação

12 = Mecânicos e Reparadores, Empresas de Construção, Ocupações Extractivas, Ocupações de Produção de Precisão

Operadores, Fabricantes e Trabalhadores

13 = Operadores de Máquinas, de Montagem e Inspectores 14 = Transporte e Ocupações de Mudanças 15 = Estafeta, Funcionários de Limpeza, Ajudantes e Trabalhadores

Outras

16 = Forças Armadas 17 = Deficiente 18 = Doméstica (o) 19 = Nunca Trabalhou 20 = Estudante a Tempo Completo

21 = Desempregado/Aposentado DES = Desconhecido/Não Responde

B. ANTECEDENTES MÉDICOS

ENTREVISTADOR: Quando a informação de registos médicos poder ser relevante para a condição psiquiátrica, registar nome do médico, nome do hospital, cidade, e datas de tratamento no modelo de Informação da História Médica no final da entrevista.

NÃO SIM DESC

1. Alguma vez teve quaisquer doenças físicas graves ou problemas médicos?

0 1 D

(SE SIM:) Especifique:

ENTREVISTADOR: Se houver evidência de clara lesão ou doença cerebral ou neurológica ativa ou com seqüelas importantes no momento, interromper entrevista e excluir sujeito

E. ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS

1. Alguma vez teve quaisquer problemas nervosos ou um período em que não se sentisse ou comportasse como lhe era habitual? 0 1

D

2. Alguma vez procurou algum profissional por problemas emocionais, nervosos, ou pela maneira como se sentia ou agia?

0 1 D

(SE SIM:)

2.a) Que idade tinha quando pela primeira vez procurou alguém por (Problema emocional)? IDADE

NÃO SIM DESC

2.b) Estava empregado nessa altura? 0 1 D

3. Houve alguma vez um período de tempo superior a 15 dias em que não estivesse capaz de trabalhar, ir à escola, ou cuidar de outras responsabilidades por razões psiquiátricas ou emocionais? 0 1 D

4. Alguma vez tomou medicamentos para os nervos ou problemas emocionais ou mentais por mais de 3 meses? 0 1 D

ENTREVISTADOR: Colocar circulo em todas as medicações administradas.

Antidepressivos: Anafranil, Aropax, Ludiomil, Prozac, Stablon, Survector, Tofranil, Tolvon, Tryptanol, Zyban.

IMAOs: Aurorix, Parnate, Nardil

Sedativos/Hipnóticos/Tranq menores: Diazepam, Bromazepan, Buspar, Olcadil, Dalmadorm, Dormonid, Halcion, Lexotan, Lorax, Olcadil, Froptal, Deprax, Rohypnol, Stylnox, Urbanil, Valium.

Antipsicóticos: Anatensol, Anatensol Depot, Dogmatil, Haldol, Haldol Decanoato, Leponex, Melleril, Neuleptil, Neozine, Orap, Risperdal, Semap, Seroquel, Zyprexa, Geodon.

Estimulantes: Pemolina, Ritalina.

Agentes Anti-maníacos: Tegretol, Depakene, Carbonato de Litio, Carbolitium, Lamcital, Trileptal, Topamax, Depakote.

Agentes Anti-parkinsonianos: Akineton, Artane, Sinemet.

(SE OUTRAS:) Especifique:

5. Alguma vez recebeu "choques elétricos" (eletroconvulsivoterapia)? NÃO SIM
DESC
 0 1 D N° SESSÕES

(SE SIM:) Quantos tratamentos fez com choques?

ENTREVISTADOR: SE UMA OU MAIS P.3-P.5 SIM, EXCLUIR, SE FOREM TODAS NÃO, PASSAR PARA P.6

NÃO SIM DESC

6. Alguma vez foi internado num hospital devido a problemas com o seu humor, emoções, ou de como estava agindo? 0 1 D

ENTREVISTADOR: SE O INDIVÍDUO RELATOU QUAISQUER PROBLEMAS EMOCIONAIS (P.3-P.6), EXCLUIR SE NÃO, PASSAR PARA DEPRESSÃO MAIOR

F. DEPRESSÃO MAIOR

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas acerca do seu humor:

NÃO SIM DESC

Alguma vez teve um Período de pelo menos uma semana em que se sentiu incomodado a maior parte do dia, quase todos os dias, por sentir-se deprimido, triste, em baixo, desanimado? 0 1 D

1.a) (SE NÃO:) Por sentir-se irritável? 0 1 D

2. Alguma vez teve um Período de pelo menos uma semana em que nada lhe dava prazer, mesmo coisas que habitualmente gostava de fazer? 0 1 D

SE SIM A P1-2, INTERROMPER A ENTREVISTA EXCLUIR. SE NÃO A P1-2, PASSAR PARA MANIA/HIPOMANIA

G. MANIA / HIPOMANIA

Agora vou fazer-lhe outras perguntas sobre o seu humor.

NÃO SIM DESC

1.a) Teve alguma vez um Período em que se sentiu extremamente bem ou eufórico, nitidamente diferente do que é normal para si? (Isso foi mais do que simplesmente sentir-se bem?) 0 1 D

1.b) (SE NÃO:) Teve alguma vez um Período em que se sentiu muito irritável, claramente diferente do seu normal de modo que gritava para as pessoas ou começava a brigar ou discutir? 0 1 D

1.c) ENTREVISTADOR: Se necessário para a descrição use questões adicionais (ex., sentiu aumento de energia? aumento da atividade? necessidade de dormir menos? mais falador?)

NÃO SIM DESC

1.d) (SE SIM PARA P.1.a OU P.1.b:)

Isso durou persistentemente ao longo de todo o dia ou intermitentemente durante dois dias ou mais? 0 1 D

1e) ENTREVISTADOR: Suspeita de um episódio passado ou presente a partir das respostas, comportamento, ou outra informação do indivíduo?

0 1 D

SE SIM 1 a -e, INTERROMPER A ENTREVISTA E EXCLUIR.
SE NÃO, PASSAR PARA RASTREAMENTO DE HIPOMANIA

HIPOMANIA

NÃO SIM DESC

1. Eu já lhe perguntei sobre Períodos de humor extremamente alegre claramente diferentes do seu normal.

Agora eu gostaria de lhe perguntar se alguma vez teve períodos que durassem mesmo um dia ou dois em que se sentiu bem disposto, cheio de energia, ou alegre fora do seu habitual? 0 1 D

SE NÃO, PASSAR PARA DISTIMIA

(SE SIM:) Durante esse Período ...

NÃO

SIM DESC

2.a) esteve mais ativo que o habitual? 0 1 D

3.b) esteve mais falador que o habitual? 0 1 D

4.c) sentia que os seus pensamentos eram muito rápidos? 0 1 D

5.d) sentia que era uma pessoa muito importante ou tinha poderes ou talentos especiais? 0 1 D

6.e) necessitou de dormir menos do que o habitual? 0 1 D

7.f) esteve distraído porque a sua atenção mudava de uma coisa para outra?

0 1 D

8.g) fez alguma coisa que lhe pudesse causar problemas, como comprar coisas ou ter comportamentos sexuais adequados?

0 1 D

ENTREVISTADOR: Se três ou mais sintomas cotados "SIM" em P.2.a.-8.g, interromper a entrevista e excluir o caso. Se 0, 1 ou 2 sintomas cotados SIM, passar para Distímia

H. DISTIMIA / PERSONALIDADE DEPRESSIVA / HIPERTÍMICA

DISTIMIA

Falamos acerca de episódios de depressão que eram graves. Algumas pessoas têm períodos de depressão menos graves que podem durar anos seguidos. Agora gostaríamos de falar de alturas (períodos) como essas.

NÃO SIM DESC

Alguma vez teve um Período de dois ou mais anos em que se sentiu triste, em baixo ou desanimado durante quase todo o dia e na maior parte dos dias?

0 1 D

SE SIM, INTERROMPER ENTREVISTA E EXCLUIR. SE NÃO, PASSAR PARA A SEÇÃO ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

I. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL

Vou fazer-lhe uma série de perguntas sobre o consumo de álcool e drogas. Vou usar a palavra "frequentemente" em algumas dessas perguntas; por frequentemente

queremos dizer três ou mais vezes. Agora gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre bebidas alcoólicas tais como cerveja, vinho, espumantes, ou bebidas fortes como vodka, gin, cachaça (caninha, pinga) ou whisky.

NÃO SIM

1. Alguma vez tomou bebidas alcoólicas regularmente—isto é, pelo menos uma vez por semana, durante seis meses ou mais? 0 1

SE SIM, INTERROMPER A ENTREVISTA E EXCLUIR O SUJEITO. SE “NÃO”, PASSAR PARA P.2.

NÃO SIM

2. Alguma vez se embriagou--isto é, em que ficasse com a voz empastada ou se sentisse desequilibrado? 0 1
3. Alguma vez sentiu que devia diminuir o consumo de bebidas? 0 1
4. As pessoas aborreceram-no ou criticaram o seu consumo de bebidas? 0 1
5. Alguma vez se sentiu arrependido ou culpado por causa de beber? 0 1
6. Alguma vez a primeira coisa que fez de manhã foi beber para acalmar os nervos ou para curar a ressaca? 0 1

ENTREVISTADOR: SE P.2-6 COM 2 OU MAIS SIM INTERROMPER ENTREVISTA E EXCLUIR O SUJEITO. SE MAIS DE 2 COM RESPOSTA “NÃO”, PASSAR PARA ABUSO DE DROGAS

H. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE DROGAS

MACONHA

NÃO SIM

1. Alguma vez usou maconha? 0 1

SE NÃO, PASSAR PARA A SEÇÃO TABACO

- 1.a) (SE SIM:) Usou maconha pelo menos 21 vezes num só ano? 0 1

SE NÃO, PASSAR PARA A SEÇÃO TABACO

NÃO SIM

- *2. Alguma vez houve algum período de um mês ou mais em que a maior parte do seu tempo fosse ocupado usando, procurando maconha ou se recuperando dos seus efeitos? 0 1
3. Enquanto consumia maconha, alguma vez teve quaisquer problemas psicológicos tais como sentir-se deprimido, sentir-se paranóide, ter problemas em pensar claramente, ouvir, cheirar ou ver coisas, ou sentir-se excitado?
- 3.a) sentir-se deprimido ou desinteressado pelas coisas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento? 0 1
- 3.b) sentir-se paranóide ou desconfiado das pessoas durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir nas suas relações com as pessoas? 0 1
- 3.c) ter problemas em se concentrar ou ter tais problemas em pensar claramente durante mais que 24 horas ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento? 0 1
- 3.d) ouvir, ver ou cheirar coisas que realmente não existiam? 0 1

3.e) sentir-se excitado ou facilmente assustado ou nervoso ao ponto de isso interferir com o seu funcionamento?

0 1

*3.f) (SE SIM A QUALQUER P.3.a-e, PERGUNTAR:)

Continuou a consumir marijuana depois de saber que isso lhe causava esses problemas? 0 1

*4. Frequentemente quis diminuir ou tentou diminuir o consumo de maconha?

0 1

*5. Alguma vez tentou diminuir o uso de maconha e verificou que não conseguia?

0 1

*6. Consumiu marijuana/maconha mais frequentemente ou em maiores quantidades do que tencionava? 0 1

*7. Alguma vez precisou consumir maior quantidade de maconha para obter um efeito, ou alguma vez achou que já não ficava eufórico com a quantidade que costumava consumir?

ENTREVISTADOR: Cotar SIM se pelo menos 50% mais de consumo.

0 1

*8. Alguma vez a parada ou diminuição lhe causou sentir-se mal fisicamente? (Co-ocorrência de sintomas tais como nervosismo, insônia, suores, náuseas, diarreia).

0 1

(SE SIM:) Especificar:.....

*8.a) Frequentemente consumiu marijuana para estes sintomas de abstinência desaparecerem ou para impedir de os ter? 0 1

*9. Esteve frequentemente sob os efeitos de marijuana/maconha numa situação em que isso aumentou a possibilidade de se ferir--por exemplo, quando a guiar, usar facas, armas ou máquinas, atravessar as ruas, ou nadar? 0 1

10. Alguma vez alguém criticou o seu consumo de maconha? 0 1

*10.a) (SE SIM:) Continuou a usar maconha depois de pensar que isso lhe causava esse problema? 0 1

*11. Alguma vez desistiu ou diminuiu muito atividades importantes com amigos ou parentes ou no trabalho enquanto consumia maconha? 0 1

*12. Esteve frequentemente alegre com o consumo de maconha ou sofrendo os seus efeitos quando na escola, no trabalho, ou a cuidar das responsabilidades domésticas? 0 1

13. Alguma vez o consumo de maconha lhe causou problemas legais, tais como ser preso por comportamento desordeiro, posse ou venda? 0 1

ENTREVISTADOR: SE P.2-13 UMA OU MAIS SIM, INTERROMPER ENTREVISTA. SE TODAS NÃO, PASSAR PARA H. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE TABACO

H. ABUSO E DEPENDÊNCIA DE TABACO

TABACO

NÃO SIM

1. Alguma vez fumou tabaco- cigarro? 0 1

SE NÃO, PASSAR PARA P.17

1.a) (SE SIM:) Fumou cigarro pelo menos 21 vezes num só ano? 0 1

SE NÃO, PASSAR PARA OUTRAS DROGAS

ENTREVISTADOR: SE P.1a OCORRENDO HÁ MENOS DE 30 DIAS, INTERROMPER ENTREVISTA E EXCLUIR O SUJEITO. SE TODAS NÃO, PASSAR PARA OUTRAS DROGAS

OUTRAS DROGAS

ENTREVISTADOR: Entregar cartão de consumo de drogas "A" à pessoa

1. Alguma vez consumiu qualquer destas drogas para se sentir bem ou alegre, ou se sentir mais ativo ou alerta, ou quando elas não foram prescritas para você? Ou alguma vez usou uma droga prescrita em quantidades maiores ou durante mais tempo que o prescrito?

1.a) (SE SIM:) Quais?

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	OUT	COMB
	<u>COCAÍNA</u>		<u>ESTÍM.</u>		<u>SED</u>	<u>OP</u>	<u>PCP</u>	<u>AL</u>	<u>SOL</u>		
NÃO	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
SIM	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

SE TODAS NÃO, PASSAR PARA PSICOSES (PÁGINA).

1.b) ENTREVISTADOR: Para cada droga perguntar: Quantas vezes na sua vida consumiu (Droga)?

(SE DESCONHECE, PERGUNTAR:) Diria que foi mais de 10 vezes?

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	OUT
	<u>COCA</u>	<u>ESTIM</u>	<u>SEDAT</u>	<u>OP</u>	<u>PCP</u>	<u>AL</u>	<u>SOLV</u>			
<u>COMB</u>										
# DE VEZES		□□	□□	□□	□□	□□	□□	□□	□□	□□
		□□								

ENTREVISTADOR: SE TODAS AS DROGAS EM P.1.b FORAM CONSUMIDAS MENOS QUE 11 VEZES, PASSAR PARA A SEÇÃO PSICOSES. SE CONSUMIDAS 11 VEZES OU MAIS INTERROMPER ENTREVISTA

K. PSICOSES

Gostaria de lhe ler uma lista de experiências que outras pessoas tiveram. Diga-me quais teve.

ENTREVISTADOR: Para cada resposta positiva, faça as seguintes perguntas normalizadas:

Estava convencido?

Como é que pode explicar isso?

Isso alterou o seu comportamento?

Quantas vezes é que isso aconteceu?

Quanto tempo durou?

Registrar um exemplo para cada resposta positiva nas margens.

1. Alguma vez houve um Período em que...	NÃO	SIM	SUSPEITO	DESC
1. a) ouvia vozes? Por exemplo, quando há silêncio algumas pessoas tiveram a sensação de ouvir vozes de pessoas murmurando ou falando com elas, mesmo quando de fato não está ninguém presente.	0	1	2	D
1.b) teve visões ou viu coisas que outros não viram ou que de fato não estavam presentes?	0	1	2	D
1.c) teve crenças ou ideias que mais tarde descobriu não serem verdadeiras - como, acreditar que pessoas estavam a persegui-lo, contra voce ou tentando fazer-lhe mal ou pessoas falando de você/ti?	0	1	2	D
Acreditava que lhe estavam sendo enviadas mensagens especiais (ex., através da rádio ou da televisão)?	0	1	2	D
Acreditava que tinha feito alguma coisa má pela qual devia ser castigado?	0	1	2	D
Acreditava que era uma pessoa importante ou que tinha poderes especiais para fazer coisas que outras pessoas não podiam?	0	1	2	D
Teve alguma vez a sensação de estar sob o controle de alguma força ou	0	1	2	D

poder?				
Alguma vez notou uma alteração no corpo ou no aspecto físico que os outros não puderam ver?	0	1	2	D
(SE SIM:) Especifique:.....				

ENTREVISTADOR: SE NÃO A TODAS, E SE NÃO HÁ EVIDÊNCIA, DE QUALQUER FONTE, DE QUALQUER PSICOSE OU SE AS EXPERIÊNCIAS REGISTRADAS DURARAM MENOS DE UM DIA OU SE INTERMITENTE POR UM PERÍODO DE PELO MENOS TRÊS DIAS, PASSAR PARA A SEÇÃO COMPORTAMENTO SUICIDA. SE SIM A UMA OU MAIS, E EVIDÊNCIA DE QUALQUER PSICOSE, OU SE EXPERIÊNCIAS DURARAM MAIS DE UM DIA, INTERROMPER ENTREVISTA E EXCLUIR O SUJEITO.

O. COMPORTAMENTO SUICIDA

Agora vou-lhe fazer (mais) algumas perguntas sobre suicídio.

NÃO SIM DES

1. Alguma vez tentou se matar? 0 1 D

SE SIM, INTERROMPER ENTREVISTA. SE NÃO, PASSAR PARA SEÇÃO PERSONALIDADE ANTISOCIAL

S. PERSONALIDADE ANTISOCIAL

Agora gostaria de lhe fazer algumas perguntas acerca de quando era mais novo.

1. Antes de ter 15 anos de idade...

NÃO SIM

1.a) faltou frequentemente à escola?

0 1

1.b) fugiu de casa durante a noite mais que uma vez ou fugiu de casa sem voltar?

0 1

1.c) começou frequentemente lutas físicas?

0 1

1.d) usou mais que uma vez numa briga uma arma, como um bastão, uma arma de fogo, ou faca?

0 1

1.e) roubou coisas mais que uma vez, ou mais do que uma vez falsificou a assinatura de alguém num cheque ou cartão de crédito?

0 1

1.f) frequentemente foi mau para animais, incluindo animais de estimação ou alguma vez feriu um animal de propósito?

0 1

1.g) feriu outra pessoa de propósito (sem ser numa briga)?

0 1

1.h) alguma vez pegou fogo, quando não era suposto fazê-lo?

0 1

1.i) alguma vez destruiu propriedade alheia de propósito (sem ser fogo posto)?

0 1

1.j) dizia frequentemente mentiras?

0 1

(SE SIM:) Porque dizia muitas mentiras?

ENTREVISTADOR: Cotar NÃO se o indivíduo mentiu para evitar abuso físico ou sexual.

SE NÃO A TODAS P.1.a-j , ENCERRAR AS PERGUNTAS COLOCADAS AO INDIVÍDUO - COTAR P.2 COMO 00 E ENCERRAR ENTREVISTA.

1.k) alguma vez forçou alguém a ter relações sexuais com você? 0 1

1.l) alguma vez tirou dinheiro ou bens de outras pessoas ameaçando-as ou usando a força, ou assaltando alguém? 0 1

2. ENTREVISTADOR: Registrar o número de sintomas positivos em P.1

SE MENOS QUE TRÊS SINTOMAS POSITIVOS, ENCERRE A ENTREVISTA E INCLUA O INDIVÍDUO NO ESTUDO. SE MAIS DE TRES SINTOMAS POSITIVOS EXCLUIR O SUJEITO

Anexo 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTES

Estudo sobre a associação da adiponectina e obesidade em pacientes esquizofrênicos expostos a neurolépticos.

Pesquisadores responsáveis: Dr. Paulo da Silva Belmonte de Abreu e Nutricionista Dolores Moreno.

Este ambulatório está estudando a melhor maneira de prevenir o ganho de peso em pacientes com uso de antipsicóticos. Sabemos que o excesso de peso dificulta a adesão ao tratamento medicamentoso e traz vários prejuízos à saúde do paciente. A adiponectina é uma proteína que está associada com a obesidade, sua concentração pode interferir no mecanismo de ganho de peso.

Para análise da composição do corpo faremos medidas como peso e altura.

Serão solicitados exames de glicose, insulina, colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos, realizados no próprio Hospital. Além desses exames, será coletada uma pequena quantidade de sangue para medir a adiponectina. O único risco a que o paciente pode ser submetido é o da punção venosa, que é o procedimento para a retirada de 10 ml de sangue, o que não compromete a saúde do paciente. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área da saúde com competência técnica para tal.

Nossa equipe estará acompanhando você regularmente para controle dos resultados. Além disso, seus dados serão mantidos em sigilo.

Caso você queira, por qualquer razão, você poderá desistir de participar do estudo em questão sem deixar de ser atendida no Ambulatório da mesma maneira que você está acostumado a ser atendido.

Caso tenha alguma dúvida ou pergunta, fique à vontade para fazê-la antes de decidir se aceita participar do nosso estudo, através do telefone de contato do Médico Supervisor Dr. Paulo da Silva Belmonte de Abreu: (51) 9635-3809.

Declaro que estou ciente do exposto acima e que concordo em participar do estudo.

Assinatura do Paciente

Ass:

Data:

Assinatura do Médico Supervisor

Ass:

Data:

Assinatura do Familiar Resposável pelo Paciente

Ass:

Data:

Anexo 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - CONTROLES

Estudo sobre a associação da adiponectina e obesidade em pacientes esquizofrênicos expostos a neurolépticos.

Pesquisadores responsáveis: Dr. Paulo da Silva Belmonte de Abreu e Nutricionista Dolores Moreno.

O Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências (PRODESQ) está estudando a melhor maneira de prevenir o ganho de peso em pacientes esquizofrênicos com uso de antipsicóticos. Sabemos que o excesso de peso dificulta a adesão ao tratamento medicamentoso e traz vários prejuízos à saúde do paciente. A adiponectina é uma proteína que está associada com a obesidade, sua concentração pode interferir no mecanismo de ganho de peso.

Para a realização deste trabalho é necessária a participação de pessoas sem a doença esquizofrenia, para que possamos usar como parâmetro na análise dos resultados do estudo.

Para avaliação da composição do corpo faremos medidas como peso e altura.

Serão solicitados exames de glicose, insulina, colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos, realizados no próprio Hospital. Além desses exames, será coletada uma pequena quantidade de sangue para medir a adiponectina. O único risco a que o paciente pode ser submetido é o da punção venosa, que é o procedimento para a retirada de 10 ml de sangue, o que não compromete a saúde do paciente. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área da saúde com competência técnica para tal.

Nossa equipe estará acompanhando você regularmente para controle dos resultados. Além disso, seus dados serão mantidos em sigilo.

Caso você queira, por qualquer razão, você poderá desistir de participar do estudo em questão sem deixar de ser atendida no Ambulatório da mesma maneira que você está acostumado a ser atendido.

Caso tenha alguma dúvida ou pergunta, fique à vontade para fazê-la antes de decidir se aceita participar do nosso estudo, através do telefone de contato do Médico Supervisor Dr. Paulo da Silva Belmonte de Abreu: (51) 9635-3809.

Declaro que estou ciente do exposto acima e que concordo em participar do estudo.

Assinatura do Voluntário

Assinatura do Médico Supervisor

Ass:

Ass:

Data:

Data:

Anexo 5**PROTOCOLO ADIPONECTINA**

Prontuário: _____ Data: _____

CID-10: _____ DSM4: _____

1. Identificação:

Nome: _____

Escolaridade: _____

Idade: _____ Data de nascimento: _____

Estado civil: _____ Mora com quem: _____

Endereço: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Fone fixo: _____ Celular: _____ Outro: _____

2. Anamnese:**Patologias** Dislipidemia HAS DM Tipo I () Tipo II () Hepatopatia Renal Pneumopatia Cardiopatia

Outras: _____

Doenças na família: _____

Tratamento dietoterápico prévio: _____

3. Medicação:

Início do uso de medicação: _____ Peso: _____

Tipo de medicação inicial: _____

Alteração da medicação (peso): _____

Medicação atual: _____

Início: _____ Peso: _____

4. Exame físico:

Peso: _____ Altura _____ IMC: _____

Circ. abdominal: _____ Circ. quadril: _____

Índice C/Q: _____ % gordura _____

Alteração de peso: () ganho () perda Quanto? _____ Tempo? _____

5. Inquérito Dietético

Quantidade de líquidos/dia: _____

Tipo: _____

Uso de bebida alcoólica: () sim () não Freqüência: _____

Tipo: _____ Quantidade: _____

Tabagista :. _____ Tempo: _____ Quantos cigarros/dia: _____

Alimentos que não gosta: _____

Alergia /intolerância alimentar: () sim () não

HI () normal () diarreia () constipação

HU () normal () alterado

6. Atividade física:

Leve ()

Moderada ()

Intensa ()

7. Inquérito alimentar:

Desjejum:

Colação:

Almoço:

Lanche:

Janta:

Ceia:

8. Avaliação Laboratorial:

Glicose em jejum:_____ TG:_____ Col:_____ HDL-C:_____ LDL-C:_____

Insulina:_____ TSH:_____ T4 livre:_____ I/G=_____ HOMA:_____

Adiponectina _____

FICHA CATALOGRÁFICA

M843 Moreno, Dolores Maria Benites
Associação da proteína ARCP30 (Adiponectina) com síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina / Dolores Maria Benites Moreno. – Porto Alegre, UFRGS, 2009. 91 f.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Medicina. 2. Doença. 3. Esquizofrenia. 4. Síndrome metabólica. 5. Obesidade. 6. Adiponectina. 7. Clozapina. I. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. II. Abreu, Paulo Silva Belmonte de. III. Título.

CDU 616.895.8(043.3)