

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**O efeito de uma dieta hipocalórica no estresse oxidativo em pacientes com
esquizofrenia**

KARINE ZORTÉA

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Co-orientador: Prof. Dra. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, março de 2011.

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



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**O efeito de uma dieta hipocalórica no estresse oxidativo em pacientes com
esquizofrenia**

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre.

KARINE ZORTÉA

Orientador: Prof.Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu

Co-orientador: Prof. Dra. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, Brasil.

2011

Z88e **Zortéa, Karine**

O efeito de uma dieta hipocalórica no estresse oxidativo em pacientes com esquizofrenia / Karine Zortéa ; orient. Paulo Silva Belmonte de Abreu ; co-orient. Clarissa Severino Gama. - 2011. 105 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Esquizofrenia 2. Estresse oxidativo 3. Dieta redutora 4. Dietoterapia 5. Composição corporal I. Abreu, Paulo Silva Belmonte de II. Gama, Clarissa Severino III. Título.

NLM: WM 203

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Lenir Rossetto, que sempre dedicou todo seu apoio e, verdadeiramente, esteve ao meu lado e nesta trajetória.

A minha irmã, Fernanda Rossetto Schardong, que traz mais alegria aos meus dias e é minha inspiração.

MENSAGEM

“A parte que ignoramos é muito maior que tudo quanto sabemos.”
(Platão)

AGRADECIMENTOS

A todos que cruzaram meu caminho nesta trajetória e deixaram um pedaço de si.
Um pedaço de sua experiência, de seu conhecimento,
Um pedaço de sua amizade,
E, principalmente, um pedaço de sua compreensão.

Em especial,

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, pela oportunidade, confiança e todo aprendizado.

À Dra. Clarissa Severino Gama e Dra. Brisa Fernandes pelo auxílio e conselhos que viabilizaram o desenvolvimento do estudo e pelo aprendizado.

À equipe do Programa de Esquizofrenia e Demências (Prodesq) /HCPA pelos anos de convívio e pela parceria multidisciplinar.

Aos colegas de mestrado e amigos do Laboratório de Psiquiatria Molecular/HCPA pela ajuda prestada e pela convivência durante este período.

Aos professores e alunos a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) pela oportunidade de aprendizado na prática docente, em especial às Profas. Valdeni T. Zani e Estela Rabito, por compartilharem seus conhecimentos e experiências.

À equipe do Centro de Estudos de Estresse Oxidativo/HCPA) pela colaboração e troca de conhecimentos.

Aos pacientes por me fazer apaixonar pela psiquiatria e me motivar profissional e pessoalmente.

Ao CNPq e CAPES pelas bolsas de pesquisa fornecidas e ao FIPE-HCPA pelo apoio financeiro que permitiu a execução do estudo.

E, finalmente, à minha família e amigos pelo carinho, incentivo e momentos de descontração. Sem eles, eu não teria forças para continuar.

Muito obrigada a todos por contribuírem com o desenvolvimento e conclusão deste trabalho!

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	10
1. APRESENTAÇÃO	11
2. INTRODUÇÃO.....	13
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
3.1 ESQUIZOFRENIA	14
3.2 ESTRESSE OXIDATIVO	20
3.3 ESTRESSE OXIDATIVO, NEUROLOGIA E ESQUIZOFRENIA	23
4. OBJETIVOS	30
5. ASPÉCTOS ÉTICOS	31
6. ARTIGOS	32
ARTIGO 1	33
ARTIGO 2.....	39
ARTIGO 3.....	49
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	70
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
9. ANEXOS.....	81

ABREVIATURAS E SIGLAS

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRODESQ	Programa de Esquizofrenia e Demência do HCPA
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
HDL	HDL-Colesterol
LDL	LDL-Colesterol
IMC	Índice de Massa Corporal
SM	Síndrome Metabólica
VCT	Valor Calórico Total
DCV	Doença Cardiovascular
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders
NCEP ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
SZ	Schizophrenia
BMI	Body Mass Index
MS	Metabolic Syndrome
CVD	Cardiovascular Disease
HD	Hypocaloric Diet
RD	Regular Diet
TAC	Total Antioxidant Capacity
TRAP	Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter
TAR	Total Antioxidant Reactivity
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Species
MDA	Malondialdehyde
SOD	Superóxido Dismutase
CAT	Catalase
GSH	Glutathione
GSH-Px	Glutathione Peroxidase
NAC	N-acetylcysteine
PUFAs	Polyunsaturated Fatty Acids
SN	Se Necessário

RESUMO

Introdução: Estudos demonstram que a alimentação dos pacientes com esquizofrenia é rica em gorduras e pobre em fibras e vitaminas, quando comparados com a população geral, refletindo suas más escolhas alimentares e a associação com a obesidade e síndrome metabólica. Estas condições modificam a auto-estima e a atividade social dos pacientes, além de estarem associadas ao aumento no estresse oxidativo. Além disso, sabe-se que o estresse oxidativo pode estar associado à fisiopatologia da esquizofrenia. Sendo assim, surge o interesse em estudar os efeitos de um tratamento nutricional e as alterações que podem ocorrer no peso e parâmetros de estresse oxidativo nesta patologia.

Métodos: Este estudo transversal incluiu 96 pacientes selecionados aleatoriamente por conveniência. Todos apresentavam diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do DSM-IV e CID-10. Os pacientes tiveram suas medidas antropométricas aferidas (peso, altura, circunferência abdominal, percentual de gordura e pressão arterial) e responderam verbalmente a um questionário de anamnese alimentar, incluindo informações clínicas relevantes do histórico da patologia. Foram coletadas amostras de sangue para avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo (TRAP, TAR e TBARS) e exames sanguíneos de rotina (Colesterol Total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicose de jejum). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e estavam em tratamento crônico com antipsicóticos.

Resultados: Os pacientes apresentaram níveis aumentados de circunferência abdominal, percentual de gordura corporal, excesso de peso e tabagismo. Aparentemente, o ganho de peso ocorre em todos os pacientes expostos a antipsicóticos, independentemente do tipo de medicação e de resposta clínica, e a qualquer momento ao longo da evolução da doença. Foi identificada correlação entre tempo de doença e percentual de gordura corporal. Na avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo foi observada redução na capacidade antioxidante total e conseqüente aumento na peroxidação lipídica em pacientes que fazem acompanhamento dietoterápico. Em uma análise retrospectiva de prontuários pode-se evidenciar redução significativa de peso e IMC em pacientes que fazem acompanhamento dietoterápico.

Conclusão: Este estudo traz evidências clínicas de extrema importância na relação terapêutico-nutricional do paciente com esquizofrenia. As evidências reforçam aspectos já estudados anteriormente por outros autores, a respeito dos fatores

protetores ou danosos de uma intervenção nutricional, porém traz dados inéditos ao tratar de uma patologia complexa, como a esquizofrenia. Uma dieta hipocalórica, ao mesmo tempo em que traz benefícios quanto ao tratamento da obesidade e síndrome metabólica, pode estar associada a prejuízos nas defesas antioxidantes dos pacientes. A partir desses dados, inicia-se um campo instigante e o desafio de estudar e estabelecer informações concretas no que se refere à hormese da restrição calórica, antioxidantes e pró-oxidantes na esquizofrenia.

Palavras-chave: esquizofrenia, estresse oxidativo, dieta hipocalórica.

ABSTRACT

Introduction: Studies show that patients with schizophrenia present high fat and low fiber and vitamins consumption when compared with the general population. These poor food choices were associated with obesity, metabolic syndrome, low self-esteem and social activity in the patients and are associated with increased oxidative stress. Moreover, it is known that oxidative stress may be associated with the pathophysiology of schizophrenia. Therefore, we aimed to study the effects of a nutritional treatment and changes on weight and oxidative stress in this pathology.

Methods: This cross-sectional study included 96 patients selected for convenience. Patients had a diagnosis of schizophrenia by DSM-IV and ICD-10. We evaluated anthropometric measurements (weight, height, waist circumference, body fat percentage and blood pressure) and a questionnaire of anamnesis, including clinical history of the disease. We collected blood samples for assessment of oxidative stress parameters (TRAP, TAR and TBARS) and total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and fasting glucose. All participants agreed to take part in this study through a written informed consent and they were on chronic treatment with antipsychotics.

Results: Patients have increased levels of waist circumference, body fat percentage, overweight and smoking. Weight gain occurs in all patients exposed to antipsychotics, regardless of type of medication and clinical response, and any time over the course of the disease. In the evaluation of parameters of oxidative stress, there was a reduction in total antioxidant capacity and an increase in lipid peroxidation in patients who received hypocaloric diet. In a retrospective analysis, we showed significant reduction in weight and BMI in patients who received hypocaloric diet.

Conclusion: This study provides clinical evidence in the therapeutic nutrition for patients with schizophrenia. These evidences reinforce previous studies, concerning the harmful or protective factors of a nutritional intervention, but there is new data in a complex pathology, such as schizophrenia. Hypocaloric diet, while providing benefits on the treatment of obesity and metabolic syndrome may be associated with impairments in antioxidant defenses of these patients. From these data, begins an exciting and challenging field of study and provide specific information regarding to hormesis of calorie restriction, antioxidants and pro-oxidants in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, oxidative stress, hypocaloric diet.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “**O efeito de uma dieta hipocalórica no estresse oxidativo em pacientes com esquizofrenia**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 31 de março de 2011.

A presente dissertação teve início a partir do projeto “Funcionalidade e Stress Oxidativo em Pacientes Esquizofrênicos com e sem Obesidade” no qual se observou dados relevantes de pacientes com e sem acompanhamento nutricional, direcionando o enfoque do trabalho para a avaliação de fatores relacionados a esse tratamento.

O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos.
2. Artigos 1, 2 e 3 (Quadro 1).
3. Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos. Os detalhes metodológicos estão descritos no Projeto de Pesquisa.

Quadro 1. Descrição da estrutura dos artigos da dissertação.

Tema de investigação	Desfecho	Título do artigo	Situação
1. Variáveis clínicas, antropometria, pressão arterial, tabagismo	- 55% dos pacientes com excesso de peso - alta prevalência de tabagismo, circunferência abdominal e % de gordura corporal elevados - correlação entre tempo de doença e % de gordura	Estado nutricional de pacientes com esquizofrenia frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre	Publicado no Jornal Brasileiro de Psiquiatria
2. Dieta e redução de peso	- redução significativa de peso e IMC em pacientes que fazem acompanhamento dietoterápico em longo prazo	Significant weight loss in patients with schizophrenia in long-term hypocaloric diet: a pilot study	A ser submetido ao European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
3. TRAP, TAR, TBARS e dieta	- aumento de TBARS e redução de TRAP em pacientes que fazem acompanhamento dietoterápico	Reduced serum non-enzymatic antioxidant defense and increased lipid peroxidation in schizophrenia patients on hypocaloric diet	Submetido ao Journal of Psychiatric Research

IMC: índice de massa corporal; TRAP: total reactive antioxidant potential; TAR: total antioxidant reactivity; TBARS: thiobarbituric acid reactive species; % gordura: percentual de gordura corporal

2. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia constitui o mais comum dos transtornos psiquiátricos graves. Indivíduos com esquizofrenia requerem um sistema de cuidados multidisciplinar desde uma abordagem terapêutica, farmacológica, intervenções psicológicas, nutricionais e sociais (Mojtabai et al, 1998).

A comprovada baixa qualidade de vida em pacientes com esquizofrenia (Cardoso et al, 2005) tem forte relação com distúrbios relacionados à alimentação inadequada. Problemas como obesidade, dislipidemia, diabetes e síndrome metabólica, além de prejudicarem o funcionamento psicossocial, também estão associados à aceleração de processos biológicos como a excessiva produção de radicais livres, que gera uma condição denominada estresse oxidativo (Garcia-Alonso et al, 2004).

Estudos têm demonstrado que a alimentação dos pacientes com esquizofrenia é rica em gorduras e pobre em fibras e vitaminas (fontes de antioxidantes), quando comparados com a população geral (McCreadie et al, 1998), refletindo as más escolhas alimentares desses pacientes e sua associação com a obesidade (Brown et al, 1999). A união de fatores emocionais, físicos, psicológicos e sociais interagem, sendo que o ganho de peso modifica a auto-estima e a atividade social dos pacientes com conseqüência na qualidade de vida (Faulkner et al, 2007).

Além disso, diferentes fatores podem influenciar negativamente a condição fisiopatológica cerebral e sistêmica como o estresse oxidativo, que já foi identificado na fisiopatologia da esquizofrenia (Gama et al, 2008; Herken et al, 2001; Gama et al, 2006). O estresse oxidativo produz efeitos deletérios com indução da peroxidação lipídica nas membranas, proteínas e genes (Mahadik et al, 2001), que por sua vez está associado a complicações no tratamento da doença como sintomas positivos e negativos e discinesia tardia. Neste contexto, antioxidantes podem reduzir os sintomas de depressão, melhorar as funções cognitivas e a qualidade de vida (Volchegorskii, Mester, 2007), influenciando de forma favorável o bem-estar social e funcional (Verde, 2007), o que é muito promissor como adjuvante no tratamento de doenças psiquiátricas.

São necessários estudos que avaliem a alimentação dos pacientes com esquizofrenia e sua associação com as defesas antioxidantes, bem como o efeito de intervenções nutricionais nesta área.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Esquizofrenia

A esquizofrenia afeta em torno de 1% da população, sendo a incidência de um a sete casos novos por ano a cada 10.000 habitantes, dependendo do critério diagnóstico adotado. Casos novos são raros antes da puberdade e após os cinquenta anos (Mari, Leitão, 2000).

O diagnóstico envolve o reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas associados ao prejuízo do funcionamento ocupacional ou social (DSM-IV-TR, 2003). Os sintomas podem ser classificados em positivos e negativos, sendo que os positivos refletem um excesso ou distorção das funções normais como delírios e alucinações, e os negativos trazem uma diminuição ou até a perda dessas funções como a retirada de contatos sociais e o abrandamento de respostas emocionais (DSM-IV-TR, 2003).

O tratamento envolve o uso de medicamentos antipsicóticos, que podem ser classificados em típicos ou de primeira geração, e em atípicos ou de segunda geração. Os antipsicóticos típicos são associados com sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo, distonias, acatisia e discinesia tardia) e outros eventos adversos graves que têm conseqüências significativas na qualidade de vida. Já os antipsicóticos atípicos podem trazer maior segurança e tolerabilidade e tem demonstrado ser significativamente mais eficazes que os típicos no controle dos sintomas negativos e em diversas escalas de qualidade de vida e de funcionamento social (Saleem et al, 2002; Monteiro, Louzã, 2007).

Entretanto, apesar das vantagens, o uso dos atípicos está associado a um aumento importante no peso e alterações metabólicas como dislipidemia, síndrome metabólica (SM) e diabetes (Elkis et al, 2008). Aproximadamente 17% dos pacientes descontinuam o uso da clozapina devido aos efeitos colaterais como agranulocitose, sedação, taquicardia, sialorréia, constipação, convulsões, sintomas obsessivo-compulsivos, hipotensão ortostática, náuseas, e ganho de peso (Young et al, 1998).

A expectativa de vida na esquizofrenia é cerca de 20% inferior a da população geral. O número de mortes está aumentando de 1,6 a 3 vezes, sendo que o suicídio contribui de 10 a 13%, podendo chegar até 38%, ou seja, oito vezes maior que na população geral (Cerqueira Filho et al, 2006). Estudos também

evidenciam altas taxas de morbi-mortalidade devido às doenças cardiovasculares (DCV) nesta população (Bresee et al, 2010; Johnsen et al, 2010).

3.1.1 Alterações metabólicas na esquizofrenia

Obesidade e sobrepeso estão presentes em 40-60% dos indivíduos com esquizofrenia, sendo que os fatores de risco cardiovasculares são cerca de duas vezes maiores do que na população em geral (Birkenaes et al, 2007; Zortéa et al, 2009). Diversos estudos têm mostrado maior incidência de diabetes, dislipidemias e síndrome metabólica nessa população, que estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento de DCV (Henderson et al, 2005), além de alta prevalência de fatores de risco independentes como a hipertensão e tabagismo (Cerqueira Filho et al, 2006; Zortéa et al, 2009).

Obesos têm aproximadamente duas vezes mais chances de desenvolver fatores de risco cardiometabólicos do que indivíduos com peso adequado (Said et al, 2010). Também deve se levar em consideração que pacientes obesos possuem chance 2,5 vezes maior de não-adesão ao tratamento farmacológico (Weiden et al, 2004). Os critérios para diagnóstico da SM e metas lipídicas preconizadas para a prevenção da doença aterosclerótica segundo o Programa Nacional de Educação em Colesterol (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* - NCEP-ATP III, 2001) estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para síndrome metabólica e metas lipídicas preconizadas para a prevenção da doença aterosclerótica.

Critérios diagnósticos para síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III (2001)*	
Critérios	Níveis
Circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de Jejum	≥ 110 mg/dL

*para o diagnóstico da SM é necessária a presença de três ou mais critérios.

Fonte: adaptado de NCEP-ATP III, 2001.

Como consequência, a DCV já é a principal causa de mortalidade dos pacientes com esquizofrenia (Elkis et al, 2008), correspondendo a 34% em homens e 31% em mulheres, enquanto as neoplasias correspondem a 13-16% e doenças respiratórias 8-9% (Cerqueira Filho et al, 2006). Henderson e cols. (2005) estimaram um aumento de 9% no risco de DCV em pacientes que usavam clozapina em um período de 10 anos.

A clozapina e olanzapina são os responsáveis pelo maior ganho de peso e elevação de triglicerídeos, enquanto a ziprasidona e aripiprazol parecem não interferir ou causar ganhos mínimos. A quetiapina e risperidona podem ter o risco de eventos metabólicos aumentados quando estiverem associadas a medicações que elevem o peso corporal (Tabela 2) (Cerqueira Filho et al, 2006; ADA, 2004).

Tabela 2. Efeitos metabólicos dos antipsicóticos atípicos.

Antipsicótico	Ganho de peso	Diabetes	Dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	?	?
Quetiapina	++	?	?
Aripripazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-

(+): aumento; (-): sem efeito; (?): resultados controversos

Fonte: adaptado de ADA, 2004.

Portanto, complementar ao tratamento medicamentoso faz-se necessária uma análise detalhada dos possíveis riscos para DCV e transtornos metabólicos como obesidade, dislipidemia, hiperglicemia/diabetes e hipertensão. Também devem ser analisados o estilo de vida, hábitos alimentares, tabagismo, sedentarismo e fatores de estresse psicossociais e avaliação do histórico familiar. Assim, o médico poderá avaliar sua conduta com maior segurança e estar mais atento a estes aspectos de maneira individualizada (Cerqueira Filho et al, 2006).

3.1.2 Condutas nutricionais na esquizofrenia

Visando a prevenção ou melhora das comorbidades associadas ao excesso de peso na esquizofrenia são necessárias intervenções específicas, incluindo o tratamento nutricional (Elkis et al, 2008).

Particularmente, os pacientes com esquizofrenia são mais suscetíveis à SM devido a seu estilo de vida sedentário, alta prevalência de tabagismo e dieta inadequada. É necessária uma identificação precisa do impacto das comorbidades nesta população e sua associação com fatores individuais e de exposição ambiental. O Quadro 2 mostra as etapas de avaliação e monitorização dos pacientes em risco cardiometabólico (Elkis et al, 2008).

Quadro 2. Avaliação e monitorização de riscos metabólicos em pacientes com esquizofrenia.

	Avaliação inicial	Pacientes que desenvolvem distúrbios metabólicos
Objetivo	Identificação precoce de riscos metabólicos.	Início do tratamento: o alívio dos sintomas e prevenção das complicações crônicas e agudas, e, em consequência, a melhora de qualidade de vida.
Aspectos avaliados e/ou orientados	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar se o paciente tem sobrepeso ou obesidade (através do IMC); - Obesidade visceral (através da circunferência da cintura); - Intolerância à glicose ou diabetes; - Hipertensão arterial; - Dislipidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Orientações quanto ao excesso de peso, diabetes e dislipidemia; - Avaliação do risco-benefício dos antipsicóticos de segunda geração (pelo psiquiatra).
Conduta	<ul style="list-style-type: none"> - Encaminhamento a um especialista; - Aconselhamento dietético e de atividade física deve ser feito a todo paciente com sobrepeso ou obesidade; - O paciente e seus familiares devem ser avisados de que a medicação antipsicótica pode aumentar o peso e favorecer o risco de desenvolver diabetes e dislipidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Segmento contínuo, sem suspensão, mesmo que o controle esteja dentro das metas. - Orientar o paciente e a família sobre conhecimentos básicos das comorbidades.

Fonte: Elkis et al, 2008.

O tratamento da obesidade pode ser medicamentoso ou não. O tratamento não medicamentoso é baseado na mudança no estilo de vida, o que requer um plano alimentar ajustado às condições socioeconômicas, educação nutricional e

realização de atividades físicas. As atividades físicas devem ter um balanço entre atividades aeróbicas e anaeróbicas, com predominância dos exercícios aeróbicos, feitos por 30 minutos em torno de cinco vezes por semana, respeitando as condições físicas de cada paciente (Elkis et al, 2008).

Conduas simples, utilizadas para a população em geral, são perfeitamente possíveis de ser introduzidas no tratamento nutricional do paciente com esquizofrenia. O plano alimentar para redução de peso deve ser balanceado em nutrientes e permitir a manutenção dos benefícios em longo prazo. A Tabela 3 e o Quadro 3 mostram, respectivamente, as recomendações dietéticas para o tratamento de dislipidemias e as recomendações para cada alteração metabólica.

Tabela 3. Recomendações dietéticas para o tratamento de dislipidemias.

Nutrientes	Ingestão recomendada
Gorduras	25 a 35% do VCT
Saturadas	≤7% do VCT
Poliinsaturadas	≤10% do VCT
Monoinsaturadas	≤20% do VCT
Carboidratos	50 a 60% do VCT
Proteínas	15% do VCT
Fibras	20 a 30g/dia
Colesterol	<200mg/dia
Valor calórico total	Ajustado ao peso desejável

VCT: valor calórico total

Fonte: adaptado de Sposito et al, 2007.

Quadro 3. Recomendações nutricionais para cada alteração metabólica.

Alteração Metabólica	Recomendações Nutricionais
Obesidade abdominal	↓ de peso (SN) ↓ de gorduras saturadas, trans, colesterol e carboidratos refinados ↑ de frutas, vegetais e cereais integrais
Hipertensão arterial	↓ na ingestão de sódio ↑ de frutas, vegetais e cereais integrais ↓ de peso (SN)
Hiperglicemia de jejum	↓ consumo de carboidratos refinados ↓ de peso (SN)
Estado pró-inflamatório/ pró-trombótico	↓ de peso (SN) e de gorduras saturadas, trans e colesterol
Síndrome metabólica	↓ de 5 a 10% do peso Seguir recomendações para o tratamento de dislipidemias

SN: se necessário; ↓: redução/diminuição

Fonte: adaptado de Feldeisen, Tucker, 2006.

Em um estudo recente foram avaliados 989 pacientes com doença mental grave que faziam parte de uma intervenção nutricional. No período de nove meses, a redução de peso média foi de 9,7kg e houve redução significativa dos fatores de risco cardiovascular, demonstrando a eficácia de uma intervenção nutricional em longo prazo neste grupo de pacientes (Hassapidou et al, 2011).

3.2 Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é um estado em que há um desequilíbrio entre processos pró-oxidantes e o sistema de defesa antioxidante e ocorre como uma consequência do aumento produção de radicais livres ou quando o sistema de defesa antioxidante está ineficiente, podendo haver a combinação desses dois eventos (Dadheech et al, 2008).

O sistema de defesa antioxidante sanguíneo é classificado em enzimático e não enzimático, conforme a Tabela 4, sendo que os antioxidantes enzimáticos celulares provêm a primeira linha de defesa endógena (Bulkley, 1983). Já os antioxidantes não enzimáticos, que também tem grande importância na redução

dos efeitos adversos dos radicais livres, geralmente são supridos pela alimentação através da ingestão de vitaminas e minerais (Monsen, 2000).

Tabela 4. Defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas.

Enzimáticas	Não Enzimáticas	
	Endógenas	Dieta
Superóxido dismutase (SOD)	Glutathiona (GSH)	Ácido ascórbico (Vitamina C)
Catalase (CAT)	Ácido úrico	Alfa-tocoferol (Vitamina E)
Glutathiona peroxidase (GSH-Px)	Albumina	Carotenóides (beta-caroteno, licopeno e luteína)
GSSG peroxidase	Transferrina	Polifenóis e flavonóides (genisteína, quercetina, ginkgo biloba)
Enzimas que repõem NADPH	Coenzima-Q10	Selênio
Peroxiredoxinas		Zinco
Tioredoxinas		
Enzimas de reparo		
Enzimas que sintetizam GSH		

GSH: glutathiona

Fonte: adaptado de Augusto, 2006; Vasconcelos et al, 2007; Leite, Sarni, 2003.

Os radicais livres são espécies normalmente produzidas durante o metabolismo celular em células aeróbicas, contendo um ou mais elétrons desemparelhados, alta reatividade e podem se combinar com uma grande variedade de biomoléculas, alterando suas características físico-químicas (Dadheech et al, 2008). As maiores classes de radicais livres em organismos são as espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio (Halliwell et al, 2006).

Algumas espécies de radicais livres incluem (Othmen, 2008):

O_2^-	radical superóxido
$\cdot OH$	radical hidroxila
1O_2	oxigênio singlete
H_2O_2	peróxido de hidrogênio
$NO\cdot$	óxido nítrico

ONOO ⁻	peroxinitrito
Q [•]	radical semiquinona

Em excesso, os radicais livres podem causar danos às proteínas, lipídios e DNA (Reddy, Yao 1996). As alterações nas propriedades físicas e químicas das membranas alteram sua fluidez e permeabilidade, com expansão do líquido intracelular e risco de ruptura das membranas da célula e das organelas, com conseqüente morte celular (Vasconcelos et al, 2007).

O estresse oxidativo e a peroxidação lipídica já foram relacionados com a fisiopatologia do envelhecimento e de doenças como o câncer, aterosclerose, isquemia, doenças hepáticas (Fukunaga et al, 1998), além de várias doenças neuropsiquiátricas, incluindo a esquizofrenia (Quadro 4) (Dadheech et al, 2008).

Quadro 4. Doenças relacionadas com o estresse oxidativo.

Artrite	Disfunção cerebral
Aterosclerose	Esquizofrenia
Diabetes	Envelhecimento
Catarata	Enfisema
Esclerose múltipla	Câncer
Inflamações crônicas	Doenças do sistema imune
Cardiopatias	Isquemia

Fonte: adaptado de Bianchi, Antunes, 1999.

3.2.1 Avaliação de dano oxidativo em componentes celulares

Os radicais livres formados nos tecidos têm meia-vida curta, o que torna difícil a determinação de seus níveis (Othmen et al, 2008). Não há consenso sobre qual o método mais útil, confiável ou específico para os diferentes tipos de dano oxidativo. O balanço de radicais livres sofre influências genéticas, ambientais, nutricionais e culturais (alcoolismo, ou tabagismo), o que é um complicador adicional (Vasconcelos et al, 2007).

Os níveis séricos de antioxidantes enzimáticos podem ser avaliados através da superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) (Othmen et al, 2008) e antioxidantes não enzimáticos através de mensuração isolada (vitamina C, E, e A, ácido úrico, betacaroteno, entre outros) ou então, através da capacidade antioxidante total (como o *total radical-trapping antioxidant*

parameter – TRAP e *total antioxidant reactivity* - TAR) onde leva-se em conta a ação acumulativa dos antioxidantes presentes (Oliveira et al, 2009).

A análise do balanço redox pode ser feita em soro, e/ou plasma e/ou eritrócitos. O sistema antioxidante enzimático e a glutathione estão presentes, predominantemente, no meio intracelular, por isso a utilização do eritrócito para sua análise. Por outro lado, o sistema antioxidante não enzimático encontra-se, principalmente, no meio extracelular, sendo por isso analisado em plasma e soro (Vasconcelos et al, 2007).

No que se referem aos antioxidantes, alguns autores defendem o estudo da capacidade antioxidante total ao invés de análise de antioxidantes isolados, pois leva em conta a ação cumulativa de todos os antioxidantes presentes, incluindo antioxidantes hidrossolúveis e lipossolúveis, o que auxilia na avaliação dos fatores nutricionais, fisiológicos e ambientais do balanço redox em seres humanos. Neste contexto, os métodos TRAP e TAR que avaliam, respectivamente, a quantidade e a qualidade de antioxidantes totais, resultam em menor custo do que as análises de antioxidantes ou marcadores isolados (Vasconcelos et al, 2007).

O dano oxidativo pode ser mensurado por indicadores de peroxidação lipídica (substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico – TBARS) (Fukunaga et al, 1998), oxidação de proteínas (grupo carbonila) e dano ao DNA (leucócitos) (Vasconcelos et al, 2007).

3.3 Estresse oxidativo, neuropatologia e esquizofrenia

Os efeitos tóxicos dos radicais livres causam defeitos na membrana celular, através da oxidação de seus lipídios e também aumentam o metabolismo oxidativo de catecolaminas, os quais podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia da esquizofrenia (Dadheech et al, 2008).

O cérebro é considerado particularmente vulnerável ao dano oxidativo por várias razões. São elas:

- grande utilização de oxigênio e, portanto, geração de subprodutos como radicais livres, as suas modestas defesas antioxidantes,
- constituição rica em lipídios que fornece substratos prontos para a oxidação, o potencial de redução de certos neurotransmissores,
- presença de metais como ferro e cobre (Halliwell et al, 2006).

O tecido cerebral contém grande quantidade de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) e catecolaminas que são moléculas-alvo para peroxidação

induzida por radicais livres e dano às células neurais. Os PUFA são os principais componentes de fosfolípidios da membrana celular e, por isso, são altamente suscetíveis à agressão dos radicais livres e auto-oxidação, o que irá resultar em uma estrutura instável da membrana, alteração da fluidez e permeabilidade e prejudicada transdução de sinais. Portanto, os efeitos dos radicais livres podem gerar disfunção celular, perda da integridade da membrana e até morte celular (Dadheech et al, 2008).

Além disso, o cérebro também é suscetível aos danos secundários da injúria celular ou necrose através dos efeitos neurotóxicos da liberação de aminas excitatórias (principalmente glutamato) e ferro, e da ativação da resposta inflamatória (Halliwell, 2006). Esta vulnerabilidade oxidativa intrínseca do cérebro, juntamente com a crescente evidência de alterações degenerativas associadas com doenças psiquiátricas, sugere que o dano oxidativo pode ser um candidato patogênico plausível (Ng et al, 2008).

Em condições em que há produção aumentada de radicais livres ou sua eliminação diminuída, um desequilíbrio para o estado pró-oxidante é formado, que também pode assumir uma importância fundamental na patogênese de doenças cerebrais agudas ou crônicas, como Parkinson, discinesia tardia e a esquizofrenia. Portanto, acredita-se que o aumento do estresse oxidativo pode ser relevante para a fisiopatologia da esquizofrenia (Mahadik et al, 1996; Dadheech et al, 2008).

Pacientes com esquizofrenia, desde o início da doença e previamente a qualquer tratamento, apresentam baixos níveis das enzimas antioxidantes e da capacidade antioxidante total quando comparado a controles saudáveis, assim como um aumento no estresse oxidativo e peroxidação lipídica. Essa condição piora com o aumento da idade, tabagismo, escolaridade, estilo de vida, e nos estágios crônicos da esquizofrenia, sendo que o gênero não demonstra diferenças (Dadheech et al, 2008; Dietrich-Muszalska, 2010; Mico et al, 2011; Yao, 1998). Sabe-se que vários parâmetros na patogênese da esquizofrenia, tais como idade de início da doença, presença de sintomas negativos e subtipo da doença, estão associados com o nível de estresse oxidativo, e não apenas a presença da doença em si. A severidade dos sintomas está associada com níveis reduzidos de antioxidantes e níveis aumentados de oxidantes. Porém, não há evidências em relação ao tempo de doença (Pazvantoglu et al, 2009).

As evidências entre os mecanismos de estresse oxidativo e esquizofrenia podem ser agrupadas em três categorias (Ng et al, 2008):

(1) distúrbios na homeostase oxidativa, através do polimorfismo genético das enzimas oxidativas e quantificação de antioxidantes, radicais livres e marcadores de dano oxidativo.

(2) mecanismos antioxidantes de medicações antipsicóticas.

(3) benefícios de terapias antioxidantes.

(1) Marcadores de dano oxidativo:

Níveis reduzidos de enzimas antioxidantes, SOD, CAT e GSH-Px, bem como da capacidade antioxidante total, tem sido bem documentadas nos pacientes com esquizofrenia quando comparado a controles saudáveis (Othmen et al, 2008; Ng et al, 2008; Yao et al, 1998; Ranjekar et al, 2003; Zhang et al, 2006A) .

Alguns estudos evidenciam antioxidantes elevados em pacientes crônicos, o que pode refletir um mecanismo compensatório ao aumento da produção de radicais livres que estes pacientes apresentam (Reddy et al, 1991; Zhang et al, 2003B). Também existe correlação significativa entre o aumento de antioxidantes (SOD) e os sintomas positivos na esquizofrenia (Zhang et al, 2003B; Li et al, 2006).

TBARS tem sido encontrado em níveis elevados no plasma, eritrócitos, leucócitos e plaquetas de pacientes com esquizofrenia, juntamente com anormalidades nos níveis de antioxidantes, e depleção dos PUFAs, que são particularmente propensos à peroxidação lipídica (Ng et al, 2008; Othmen et al, 2008).

(2) Propriedades antioxidantes dos antipsicóticos:

Há controvérsias em relação ao aumento da peroxidação lipídica entre antipsicóticos típicos e atípicos (Ng et al, 2008). Sugere-se que os níveis de enzimas antioxidantes podem ser geralmente mais baixos na fase inicial da doença, e os tratamentos podem causar alterações, dependendo do tipo de medicação, a gravidade da psicopatologia ou fatores ambientais, como a dieta e o nível socioeconômico (Ranjekar et al, 2003). Antipsicóticos típicos demonstram ter um efeito pró-oxidante enquanto a maioria dos atípicos melhora ou não alteram a expressão antioxidante (Ranjekar et al, 2003, Ng et al, 2008).

Como exemplo, o haloperidol está associado com o aumento do dano oxidativo celular no cérebro, o que pode influenciar o curso e os resultados do tratamento da esquizofrenia (Sivrioglu et al, 2007). Quando comparado com a olanzapina, o haloperidol causou maior estresse oxidativo juntamente com uma redução significativa dos parâmetros antioxidantes, sugerindo que os atípicos

podem inibir a fosfolipase, aumentar as enzimas de defesa antioxidante e não causam peroxidação lipídica da mesma forma que os típicos (Singh et al, 2008). Adicionalmente, foi demonstrado que níveis alterados de antioxidantes e de produtos oxidativos podem apresentar melhoria após tratamento com antipsicóticos atípicos (como a risperidona), bem como a melhora dos sintomas negativos (Dakhale et al, 2004; Zhang et al, 2003A).

Apesar da eficácia da clozapina em pacientes com esquizofrenia, uma série de efeitos adversos tem sido reconhecida, incluindo anormalidades no metabolismo lipídico e glicídico. Em um recente estudo, o distúrbio da atividade antioxidante de pacientes medicados com clozapina suporta a visão de que o estresse oxidativo pode ser um mecanismo pelo qual a clozapina, em longo prazo, provoca estes efeitos colaterais (Miljevic et al, 2010). Além disso, foram encontradas concentrações de selênio significativamente menores em pacientes tratados com clozapina, em comparação com controles saudáveis, o que pode estar implicado na patogênese dos riscos cardíacos causados pelos efeitos colaterais associados com a clozapina (Vaddadi et al, 2003).

(3) Terapias antioxidantes:

Os estudos investigando antioxidantes no tratamento da esquizofrenia têm utilizado vitaminas C e E, ômega-3, ginkgo biloba e *N-acetylcysteine* (NAC).

Está claro que o cérebro, rico em PUFAS, é particularmente vulnerável aos danos causados por radicais livres (Reddy, Yao, 1996). Os PUFAs, essenciais para desenvolvimento do cérebro e do comportamento e função da membrana ao longo da vida, foram encontrados em níveis diminuídos em pacientes com esquizofrenia (Ranjekar et al, 2003). Essas alterações na dinâmica da membrana parecem estar associadas com pior prognóstico e as evidências iniciais sugerem que a suplementação dietética de ácidos graxos ômega-3 podem melhorar significativamente a sintomatologia da esquizofrenia (Skosnika, Yao, 2003).

A suplementação com uma combinação de ácidos graxos ômega-3, vitaminas C e E demonstrou resultados positivos como a melhora dos sintomas positivos e negativos, do funcionamento e de efeitos colaterais, como a acatisia (Sivrioglu et al, 2007, Singh et al, 2008). A suplementação com vitamina C também apresentou melhora na peroxidação lipídica e redução dos sintomas (escala BPRS) em pacientes que utilizavam antipsicóticos atípicos (Dakhale et al, 2005). O ginkgo biloba foi associado com melhoras nos sintomas positivos e redução da SOD e CAT (Atmaca et al, 2005; Zhang et al, 2006B).

A NAC possui propriedades antioxidantes e está associada ao aumento da glutatona plasmática e melhora dos sintomas. Apresenta particular relevância na esquizofrenia por estar envolvida no mecanismo glutamatérgico (Ng et al, 2008).

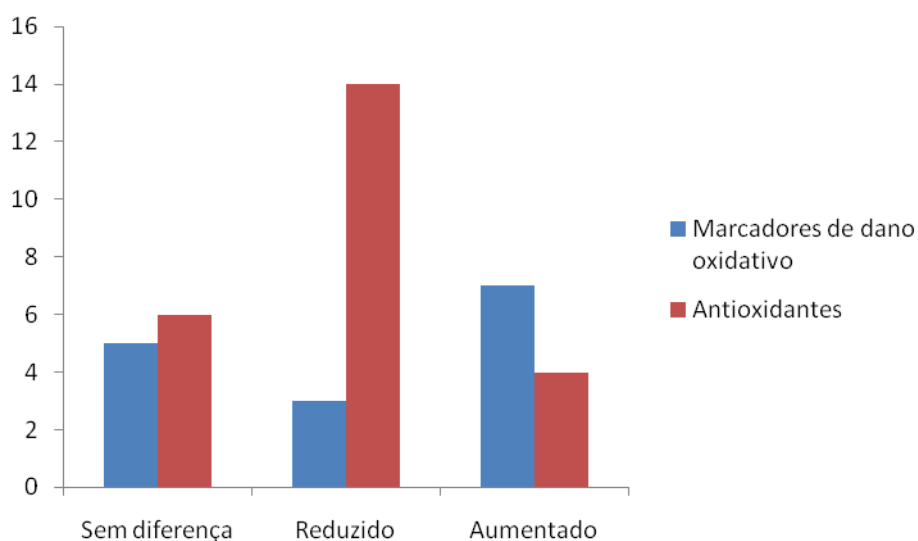
Devido à ausência de efeitos colaterais, baixo custo, melhora nos sintomas e dos danos oxidativos, essas terapias tornaram-se atraentes como adjuvantes no tratamento da esquizofrenia (Dakhale et al, 2005). Porém, não existem estudos que avaliem os efeitos da dieta habitual destes pacientes no estresse oxidativo. Se o tratamento nutricional com antioxidantes for introduzido nos estágios iniciais da doença pode-se evitar o agravamento dos danos oxidativos e, assim, prevenir uma possível deterioração neurológica e déficits comportamentais (Mahadik, Scheffer 1996).

3.3.1 Controvérsias entre os estudos de estresse oxidativo na esquizofrenia

É importante ressaltar que vários estudos relacionados ao estresse oxidativo apresentam resultados discrepantes, alguns demonstram valores aumentados, enquanto outros diminuídos ou sem diferença significativa ao avaliar níveis de antioxidantes e marcadores de dano oxidativo quando comparados com controles saudáveis (Figura 1). Estas divergências podem ser explicadas devido a vários fatores, como: diferenças nas técnicas de medição dos níveis de antioxidantes, as diferenças nos testes de material (células vermelhas do sangue, plasma ou soro), a exposição para o tratamento dos antipsicóticos (medicamentosos ou pacientes não medicados), a amostragem de pacientes em diferentes estágios da progressão da doença (aguda ou crônica; fase ativa ou fase de remissão), diferentes cursos de doença, origem étnica, estilo de vida e hábitos alimentares (Ng et al, 2008; Ranjekar et al, 2003).

Apesar de o potencial de seu tratamento com antioxidantes estar claramente implícitos em termos teóricos, mais evidências clínicas são necessárias para consolidar sua eficácia nas diversas doenças psiquiátricas. Além disso, esses tratamentos podem ser úteis na prevenção de prejuízos em longo prazo, minimizando os danos celulares, bem como a prevenção primária em indivíduos vulneráveis.

Figura 1. Estudos que avaliaram níveis de antioxidantes ou de marcadores de dano oxidativo em esquizofrenia até 2008.



Fonte: Ng et al, 2008.

3.3.2 Controvérsias entre estresse oxidativo e dieta

O papel da dieta sobre o estresse oxidativo varia, consideravelmente, de acordo com o organismo analisado, a idade, o estado fisiológico e os tipos de nutrientes ingeridos. A presença de diferentes quantidades de vitamina A, E, C, carotenóides, selênio, zinco, ferro, enzimas e PUFA's irão influenciar nas propriedades antioxidantes ou pró-oxidantes da dieta, ou seja, o estresse oxidativo pode ser causado pelo desequilíbrio nutricional devido à deficiência de antioxidantes e/ou excesso de pró-oxidantes (Vannucchi et al, 1998).

Mesmo na presença de grande quantidade de antioxidantes, dentro das células os fatores oxidantes podem superar tais defesas, causando lesões teciduais (Vannucchi et al, 1998). Assim, é perfeitamente possível que um antioxidante atue como protetor em um determinado sistema, mas falhe na proteção, ou mesmo aumente as lesões induzidas em outros sistemas e tecidos (Bianchi, Antunes, 1999).

Apesar de estudos epidemiológicos relacionarem o consumo de frutas e hortaliças com a redução na incidência de doenças crônico-degenerativas existem controvérsias sobre o papel destes micronutrientes na prevenção de doenças (Catania et al, 2009; Steemburgo et al, 2007). Uma possível explicação é que diversos fatores, como o transporte, solubilidade, interação nutricional e estado

fisiológico do indivíduo influenciam na biodisponibilidade de nutrientes (Cerqueira et al, 2007).

Mais estudos são necessários para que os papéis protetores dessas vitaminas e minerais sejam finalmente comprovados. As dúvidas em relação à dose e à duração da suplementação de cada micronutriente necessitam ser esclarecidas, além da combinação ideal entre eles para a prevenção das doenças crônicas e estresse oxidativo, assim como o perfil do paciente que potencialmente se beneficiaria (Catania et al, 2009).

4. OBJETIVOS

4.1 Justificativa

Sabe-se que pacientes com esquizofrenia têm baixa qualidade alimentar, aumento no estresse oxidativo e alta prevalência de obesidade e síndrome metabólica. A literatura evidencia os benefícios da suplementação de nutrientes específicos na melhora do estresse oxidativo, porém não existem estudos que avaliem os efeitos de um tratamento nutricional que englobe nutrientes ingeridos rotineiramente, nesta patologia.

4.2 Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar os níveis de estresse oxidativo em pacientes com esquizofrenia que realizam acompanhamento nutricional em relação aos que não estão inseridos neste tratamento.

Objetivos Específicos

- avaliar o estado nutricional de uma amostra de pacientes com esquizofrenia que participam de um programa de reabilitação social (CAPS).
- avaliar a prevalência de variáveis clínicas (obesidade, síndrome metabólica, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão) em pacientes que realizam acompanhamento nutricional e em pacientes com dieta padrão (dieta habitual).
- relacionar o tempo de doença e medidas de estresse oxidativo (TRAP, TAR e TBARS).
- avaliar as diferenças de nutrientes em um modelo de dieta padrão e um modelo de dieta hipocalórica.
- avaliar a evolução na redução de peso dos pacientes em tratamento nutricional.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Esta dissertação faz parte do projeto intitulado “Funcionalidade e Stress Oxidativo em Pacientes Esquizofrênicos com e sem Obesidade”, que foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do HCPA (08-436).

6. ARTIGOS

Artigo 1: Estado nutricional de pacientes com esquizofrenia frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Artigo 2: Significant weight loss in patients with schizophrenia on long-term hypocaloric diet: a pilot study

Artigo 3: Reduced serum non-enzymatic antioxidant defense and increased lipid peroxidation in schizophrenia patients on hypocaloric diet

Artigo 1

Estado nutricional de pacientes com esquizofrenia frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Nutritional status of patients with schizophrenia who attend the Psychosocial Care Center (CAPS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Karine Zortéa, Mestrando(a) em Ciências Médicas: Psiquiatria pela UFRGS

**Publicado no Jornal Brasileiro de Psiquiatria
(*J Bras Psiquiatr.* 2010;59(2):126-130)**

Estado nutricional de pacientes com esquizofrenia frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Nutritional status of patients with schizophrenia who attend the Psychosocial Care Center (CAPS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Karine Zortéa^{1,2}, Lísia Rejane Guimarães^{1,2}, Clarissa Severino Gama^{1,2,3}, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu^{1,2,3}

RESUMO

Objetivo: Avaliar o estado nutricional de pacientes com esquizofrenia, atendidos por um programa de reabilitação social (CAPS). **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com 40 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em uso de antipsicóticos, atendidos no CAPS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram verificadas medidas antropométricas (peso, estatura, circunferência abdominal, percentual de gordura corporal), pressão arterial e tabagismo. **Resultados:** A amostra constituiu-se de 65% de homens. A média de peso encontrada foi de $75,39 \pm 15,73$ kg. O índice de massa corporal médio apresentou-se dentro dos parâmetros de sobrepeso ($26,76 \pm 4,78$ kg/m²), sendo 55% dos pacientes com sobrepeso ou obesidade segundo a classificação da OMS/1998. A circunferência abdominal e o percentual de gordura corporal apresentaram-se elevados na maioria dos pacientes (62,5% e 92,5%, respectivamente). Adicionalmente, não houve associação significativa entre IMC e a classificação de antipsicóticos (típicos, atípicos, clozapina). Encontrou-se uma correlação entre o tempo de doença com o percentual de gordura ($r = 0,39$, $p = 0,033$) e escolaridade com o peso ($r = 0,362$, $p = 0,046$) e IMC ($r = 0,372$, $p = 0,039$). Na regressão linear, 13% da variabilidade do percentual de gordura foi explicada pelo tempo de doença ($r^2 = 0,131$, $B = 0,233$, $p = 0,049$); 13% da variação do peso foi explicada pela escolaridade ($r^2 = 0,131$, $B = 1,415$, $p = 0,046$) e 13,8% da variação do IMC foi explicada pela escolaridade ($r^2 = 0,138$, $B = 0,411$, $p = 0,039$). **Conclusão:** Os pacientes apresentaram níveis aumentados de circunferência abdominal, percentual de gordura corporal e peso. Aparentemente, o ganho de peso ocorre em todos os pacientes expostos a antipsicóticos, independentemente do tipo de medicação e de resposta clínica, e a qualquer momento ao longo da evolução da doença. Sugere-se que, adicionalmente, a avaliação dos hábitos alimentares e o acompanhamento nutricional desses pacientes, a detecção precoce de alterações associadas à exposição aos antipsicóticos, em especial a obesidade, e o registro de mudanças ao longo do curso da doença e perante exposição a diferentes apresentações, tipos e doses de antipsicóticos sejam essenciais para o entendimento mais preciso do ganho de peso.

Palavras-chave

Esquizofrenia, sobrepeso, obesidade, nutrição.

Recebido em
19/3/2010
Aprovado em
18/6/2010

1 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Psiquiatria, Laboratório de Psiquiatria Molecular.
2 Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Psiquiatria.
3 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) Transnacional em Medicina.

Endereço para correspondência: Karine Zortéa
Av. Protásio Alves, 7157/203A, Petrópolis – 91310-003 – Porto Alegre, RS
Telefones: +55 (51) 8429-6901/+55 (51) 2101-8846
E-mail: karine.personaldiet@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the nutritional status of patients with schizophrenia attended in a social rehabilitation program (CAPS). **Methods:** Cross-sectional study with 40 patients diagnosed with schizophrenia, in antipsychotic use, attended in CAPS of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Anthropometric measures were verified (weight, height, waist circumference, body fat percentage), blood pressure and cigarette smoking. **Results:** The sample consisted of 65% of men. Mean of weight was $75,39 \pm 15,73$ kg and mean body mass index was within the parameters of overweight ($26,76 \pm 4,78$ kg/m²), 55% of the patients with overweight or obesity according to the OMS/1998 criteria. Waist circumference and body fat percentage were high in most patients (62.5% and 92.5%, respectively). In addition, there was no significant association between BMI and antipsychotics (typic and atypic, clozapine). We found a correlation between duration of disease with body fat percentage ($r = 0.39$, $p = 0.033$) and education correlated with weight ($r = 0.362$, $p = 0.046$) and BMI ($r = 0.372$, $p = 0.039$). In linear regression 13% of the variability in fat percentage was explained by disease duration ($r^2 = 0.131$, $B = 0.233$, $p = 0.049$), 13% of weight variation was explained by education ($r^2 = 0.131$, $B = 1.415$, $p = 0.046$) and 13.8% of the variation in BMI was explained by education level ($r^2 = 0.138$, $B = 0.411$, $p = 0.039$). **Conclusion:** Patients showed increased levels of waist circumference, body fat percentage and overweight. Apparently, the weight gain occurs in all patients exposed to antipsychotics, independent from type of drug and clinical response, and at any moment along illness evolution. It is suggested that in addition to food habits an nutritional assessment and follow-up, the clinician should take notes about early changes along the course of illness, changes of type and dose of drugs.

Keywords

Schizophrenia, overweight, obesity, nutrition.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos antipsicóticos representa um importante componente no tratamento clínico de pacientes com esquizofrenia, porém tem sido associado a alterações metabólicas. O uso de antipsicóticos atípicos, com exceção da ziprasidona, é associado a obesidade, diabetes, dislipidemia, síndrome metabólica e elevada mortalidade^{1,2}.

No Brasil, o uso de antipsicóticos atípicos aumentou muito nos últimos anos. Por isso, o impacto dos distúrbios metabólicos se tornou uma questão urgente, tanto na prática clínica diária como no sistema público de saúde, visto que alguns desses medicamentos fazem parte de um programa de alto custo do Ministério da Saúde. Outra peculiaridade do cenário nacional é o fato de a prática psiquiátrica na rede de atendimento primário preocupar-se, quase exclusivamente, com a remissão dos sintomas psicóticos, deixando de lado outros aspectos importantes do tratamento, como a segurança cardiovascular, sintomas negativos e distúrbios metabólicos, que acabam até mesmo aumentando a morbidade clínica e piorando a qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia³.

Além dos efeitos colaterais das medicações antipsicóticas, o estilo de vida sedentário e as escolhas dietéticas inadequadas contribuem para maior risco de obesidade nesses pacientes, quando comparados a outros indivíduos¹. Nos últimos anos, a alta prevalência de sobrepeso e obesidade nos indivíduos com esquizofrenia tem sido bem descrita^{1,2,4}. Um estudo demonstrou que o índice de massa corporal (IMC) e o

LDL-colesterol estavam aumentados em pacientes que usavam maiores doses de clozapina em relação aos que usavam doses menores².

Adicionalmente, existe uma relação entre o aumento da circunferência abdominal e a baixa qualidade de vida nesses pacientes^{4,5}. O IMC elevado e o ganho de peso também foram identificados como fatores associados a uma baixa qualidade de vida tanto em pacientes esquizofrênicos quanto na população geral⁵. Sua comprovada baixa qualidade de vida está relacionada com distúrbios alimentares, como a obesidade, e alterações metabólicas, como estresse oxidativo, de modo que esses pacientes merecem maior atenção no manejo e intervenção no controle do peso^{4,5}.

Surge, então, o interesse de se avaliar o estado nutricional de pacientes com esquizofrenia que são atendidos por um programa de reabilitação social.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal no qual a população estudada compreendeu 40 indivíduos com idade superior a 18 anos. O diagnóstico de esquizofrenia foi realizado de acordo com critérios do DSM-IV e CID-10. Todos utilizavam antipsicóticos, no mínimo há três meses, e eram frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de fevereiro a março de 2009.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista com os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, que responderam oralmente a um questionário de anamnese e tiveram seus dados antropométricos (peso, estatura, circunferência abdominal e percentual de gordura) e pressão arterial medidos. A avaliação antropométrica foi realizada por nutricionistas da equipe. Com a utilização desses dados, foi possível realizar a classificação do estado nutricional dos pacientes. Os pacientes foram questionados sobre o tabagismo e sobre o número de cigarros consumidos por dia.

Para verificar o peso corporal, os indivíduos deveriam estar descalços, vestindo roupas leves. Foi utilizada uma balança digital antropométrica, da marca Filizola®, devidamente aferida, e a estatura foi verificada com o auxílio de um estadiômetro afixado na parede, com variação de 0,1 cm, onde foram posicionados em pé, descalços, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao longo do corpo. Por meio da razão peso em kg/altura² em metros, foi possível classificá-los quanto ao IMC em: baixo peso (< 18,49 kg/m²), eutrofia (18,5-24,99 kg/m²), sobrepeso (25-29,99 kg/m²) e obesidade (≥ 30 kg/m²), de acordo com FAO/OMS (1998)⁶.

A pressão arterial foi aferida com o paciente sentado, após 5 minutos de repouso, conforme procedimentos-padrão, sendo classificada como pressão sanguínea elevada quando ≥ 130/85 mmHg⁷.

A circunferência abdominal foi medida na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior⁸, com auxílio de fita métrica inelástica, tendo como unidade de referência de circunferência abdominal elevada: para homens acima de 94 cm e para mulheres acima de 80 cm⁹.

O percentual de gordura foi obtido por meio de bioimpedância elétrica da marca Omron BF 300®, classificado como: acima da média quando ≥ 16% para homens e ≥ 24% para mulheres; valores superiores a 25% para homens e 32% para mulheres representam risco para doenças associadas à obesidade¹⁰.

Para classificação dos sintomas psiquiátricos, foi aplicada a escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), traduzida e adaptada para o português por Zuardi *et al.*¹¹. A escala possui 18 itens, em que considera tanto medidas observacionais quanto a partir de entrevista. Foi aplicada por um psiquiatra da equipe, devidamente habilitado para tal. Posteriormente, foi subdividida em sintomas positivos e sintomas negativos.

Os antipsicóticos foram divididos em três categorias (típicos, atípicos e clozapina).

Este estudo utilizou dados parciais do projeto "Funcionalidade e estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos com e sem obesidade", que tem aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do HCPA (08-436). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os dados coletados estão apresentados de forma descritiva, com média e desvio-padrão (paramétricos), frequências ou mediana e intervalo de 95% de confiança (não paramétri-

cos). As associações entre dados paramétricos foram avaliadas por meio de coeficiente de correlação de Pearson e os dados não paramétricos, por meio do coeficiente de correlação de Spearman, e posteriormente foi utilizada análise de regressão linear. Variáveis categóricas foram analisadas com o teste de qui-quadrado. Para análise estatística, foi utilizado o programa SPSS 17.0. Um $p < 0,05$ foi considerado significante.

RESULTADOS

Os dados descritivos da amostra estão apresentados na tabela 1. A idade média dos indivíduos foi de $38,7 \pm 9,41$ anos, sendo 65% do sexo masculino. A média de peso encontrada foi de $75,39 \pm 15,73$ kg e o IMC médio encontrou-se dentro dos parâmetros de sobrepeso ($26,76 \pm 4,78$ kg/m²). Segundo a classificação da OMS/1998⁶, 45% dos pacientes encontram-se eutróficos e 55%, com sobrepeso/obesidade (30% com sobrepeso; 25% com obesidade).

Tabela 1. Dados descritivos da amostra de 40 pacientes com diagnóstico F.20 – Esquizofrenia

Características	Valor (DP)
Idade (anos)*	38,7 ± 9,41
Escolaridade (anos estudados)*	9,03 ± 3,41
Tempo de doença (anos)**	17 (6,5 – 23,5)
Idade de início da doença (anos)*	20,48 ± 7,21
Gênero masculino*** (%)	65,0
Uso de tabaco*** (%)	40,0
Uso de drogas ilícitas*** (%)	13,5
Dados antropométricos*	
Peso (kg)	75,39 ± 15,74
IMC (kg/m ²)	26,76 ± 4,78
Gordura corporal (%)	29,30 ± 7,57
Circunferência abdominal (cm)	94,75 ± 13,2
Tipo de antipsicótico***	
Primeira geração (%)	26,3
Segunda geração (%)	28,9
Clozapina (%)	44,7
Psicopatologia**	
BPRS total	16 (10 – 29,5)
BPRS sintomas positivos	4 (0 – 9)
BPRS sintomas negativos	5 (2 – 7,5)

* Média ± DP; ** Mediana (95% IC); *** Frequência (%);
IMC: índice de massa corporal.

As medidas de circunferência abdominal e percentual de gordura corporal apresentaram-se elevadas na maioria dos pacientes (62,5% e 92,5%, respectivamente). Encontrou-se pressão arterial normal em 70% dos pacientes, 20% apresentaram níveis elevados e 10%, níveis limítrofes.

O tabagismo esteve presente em 40% da amostra, e a maioria fumava uma (20%) ou duas (12,5%) cartelas de cigarro ao dia.

Não foi evidenciada correlação entre dados antropométricos em relação a sintomas, idade de início da doença, dose e tempo de uso da medicação.

O tempo de doença se correlacionou com o percentual de gordura ($r = 0,39$, $p = 0,033$). A escolaridade correlacionou-se com o peso ($r = 0,362$, $p = 0,046$) e IMC ($r = 0,372$, $p = 0,039$). O estudo de regressão linear estimou que 13% da variabilidade do percentual de gordura foi explicada pelo tempo de doença ($r^2 = 0,131$, $B = 0,233$, $p = 0,049$), com aumento anual de 0,23% de peso. Adicionalmente, 13% da variação do peso foi explicada pela escolaridade ($r^2 = 0,131$, $B = 1,415$, $p = 0,046$), e a cada ano estudado o peso aumentou em média 1,41 kg. A regressão da escolaridade e IMC mostrou que 13,8% da variação do IMC foi explicada pela escolaridade ($r^2 = 0,138$, $B = 0,411$, $p = 0,039$), e a cada ano estudado o IMC aumentou 0,411 kg/m².

Não houve associação entre a classificação do IMC e as categorias de antipsicóticos.

DISCUSSÃO

Os pacientes apresentaram níveis aumentados de circunferência abdominal, percentual de gordura corporal, e a maioria encontra-se com excesso de peso. Observaram-se 30% dos pacientes com pressão arterial em valores superiores aos preconizados. Esses níveis foram aumentados em todos os subgrupos de pacientes (refratários, usuários de diferentes antipsicóticos, idade de início de doença, dose e tempo de uso de medicação).

Atualmente, o sobrepeso e a obesidade são comorbidades comuns entre esses pacientes, e tem sido demonstrada a presença de IMC significativamente maior em relação aos pacientes psiquiátricos sem o diagnóstico de esquizofrenia e à população de maneira geral. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram prevalência de 32% para o sobrepeso e 8% para a obesidade³. Neste estudo, encontraram-se 30% de pacientes com sobrepeso e 25% com obesidade, o que evidencia os níveis aumentados de obesidade nessa população. É importante ressaltar que esses indicadores são fatores de risco tanto para doenças cardiovasculares quanto para o desenvolvimento de síndrome metabólica³.

Além disso, estudos prévios sugerem que o excesso de peso pode reduzir a autoestima, possibilitando o abandono do tratamento psiquiátrico¹². Pacientes tratados com antipsicótico, além de apresentarem significativo aumento de peso, podem desenvolver anormalidades lipídicas, como a elevação dos níveis de LDL-colesterol e triglicerídeos. Sendo assim, necessitam de monitoramento frequente desses ní-

veis plasmáticos e intervenção nutricional precoce, visando aperfeiçoar o tratamento^{2,13}.

Também se observa alta frequência de tabagismo, com elevado consumo diário de cigarros. O tabagismo, o uso do álcool, a dieta inadequada e o sedentarismo aumentam a mortalidade na população em geral e necessitam de atenção também nesse grupo de pacientes³.

Tanto o estilo de vida quanto o tratamento com antipsicóticos podem contribuir para causar ou agravar alterações metabólicas nos indivíduos com transtornos psiquiátricos^{3,13}. Diversas evidências sugerem que, na vigência de ganho de peso ou alterações metabólicas, o psiquiatra deve ponderar adequadamente a escolha da medicação, sempre levando em conta a fase de tratamento da doença e a eficácia obtida em relação aos efeitos colaterais indesejados³. Deve-se dar atenção ao papel da intervenção sobre fatores de risco de doenças cardiovasculares. Atitudes simples como pesar os pacientes, solicitar que façam um diário alimentar e encaminhá-los a um nutricionista se mostram como intervenções muito úteis¹³. Pesquisas preliminares com grupos de apoio para o controle do peso associado ao tratamento, especificamente elaborado para pacientes com esquizofrenia, têm demonstrado resultados promissores¹⁴.

Na amostra estudada, a escolaridade correlacionou-se com o peso e o IMC, o que demonstra que os pacientes com mais anos estudados apresentaram também maior peso. O tempo de doença se correlacionou com o percentual de gordura, o que pode ser explicado pelo maior tempo de uso de medicações antipsicóticas, apesar de não ter sido evidenciada correlação entre dados antropométricos em relação a dose e tempo de uso da medicação, bem como em relação a sintomas e idade de início da doença.

O estado nutricional dos pacientes, classificado de acordo com o IMC, não demonstrou associação com as categorias de antipsicóticos (típicos, atípicos e clozapina).

Aparentemente, o ganho de peso ocorre em todos os pacientes expostos a antipsicóticos, independentemente do tipo de medicação e de resposta clínica, e ocorre a qualquer momento ao longo da evolução da doença. Entretanto, não é possível afirmar sem antes realizar uma adequada revisão do período de ganho de peso, histórico de uso de diferentes medicações ao longo da doença e de comparação com pacientes não usuários de antipsicóticos.

Este estudo apresenta algumas limitações: primeiramente o desenho transversal, não randomizado, que não permitiu identificar causa e efeito, e particularmente por não se ter os dados de peso antes do início do tratamento medicamentoso; em segundo lugar, por ser um estudo que envolve pacientes crônicos, medicados em longo prazo, seus dados não podem ser expandidos para pacientes em primeiro episódio. Novos estudos são necessários para avaliar as características metabólicas dos pacientes no estágio inicial da doença, bem como estudos longitudinais, caso-controle, para esclarecer

as mudanças que ocorrem no decorrer dessa patologia e compará-las com indivíduos saudáveis.

CONCLUSÃO

Grande parte dos pacientes apresentou excesso de peso, circunferência abdominal e percentual de gordura corporal elevados. Esses são importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Portanto, além da clínica médica, psiquiátrica e psicológica, sugere-se que, adicionalmente, se façam a avaliação dos hábitos alimentares e o acompanhamento nutricional desses pacientes, para detecção precoce de alterações associadas à exposição aos antipsicóticos, em especial a obesidade, o registro de mudanças ao longo do curso da doença e da exposição a diferentes apresentações, tipos e doses de antipsicóticos, para entendimento mais preciso do ganho de peso, visando à prevenção de doenças associadas à obesidade.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobato MI, et al. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Clin.* 2007;34(2):184-8.
2. Zortéa K, Bock PM, Moreno DB, Belmonte de Abreu PS. Avaliação antropométrica e bioquímica em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina. *Rev Nutr.* 2009;22(5):697-705.
3. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(1):77-85.
4. Faulkner G, Cohn T, Remington G, Irving H. Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;90(1-3):174-8.
5. Cardoso CS, Caiáffá WT, Bandeira M, Siqueira AL, Abreu MA, Fonseca JO. Factors associated with a low quality of life in schizophrenia. *Cad Saude Publica.* 2005;21:1338-48.
6. FAO/OMS. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1998.
7. 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(19):2486-97.
8. Brasil. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(1):3-28.
9. Brasil. IV Diretriz Brasileira sobre as Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(1):2-19.
10. Lohman TG. Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Monograph n. 3. Champaign, IL: Human Kinetics; 1992.
11. Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CRC, Correia AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. In: Gorenstein C, Andrade LHSG, Zuardi AW. Escalas de Avaliação em Psiquiatria e Psicofarmacologia. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.
12. De Hert M, Peuskens B, Winkel RV, Kalnicka D, Hanssens L, Eyck DV, et al. Body weight and self-esteem in patients with schizophrenia evaluated with B-WISE®. *Schizophr Res.* 2006;88(1-3):222-6.
13. Cerqueira Filho EA, Arandas FS, Oliveira IR, Sena EP. Dislipidemias e antipsicóticos atípicos. *J Bras Psiquiatr.* 2006;55(4):296-307.
14. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(18):13-26.

Artigo 2

Significant weight loss in patients with schizophrenia in long-term hypocaloric diet: a pilot study

Redução significativa de peso em pacientes com esquizofrenia que seguem dieta hipocalórica em longo prazo: um estudo piloto

Karine Zortéa, Mestrando(a) em Ciências Médicas: Psiquiatria pela UFRGS

**A ser submetido ao
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**

RESUMO

A esquizofrenia está associada com alta prevalência de obesidade e mortalidade por doenças cardiovasculares. Estudos indicam que estes pacientes, muitas vezes, não recebem o atendimento médico necessário e, portanto, os distúrbios metabólicos não são tratados adequadamente. Estratégias comportamentais que objetivam a mudança no estilo de vida são efetivas na população em geral, mas não tem sido bem estudadas em pacientes com esquizofrenia. Além da escassez de estudos nessa área, a maioria tem um período curto de intervenção e resultados pouco satisfatórios.

Portanto, foi realizado um estudo piloto retrospectivo envolvendo 42 indivíduos com esquizofrenia que participam de um programa de intervenção nutricional vinculado ao Programa de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Através de um teste de análise de medidas repetidas (ANOVA) foi possível comparar o peso e o índice de massa corporal (IMC) no início do tratamento, após 6 e 12 meses, e no momento da coleta de dados atual. Houve diferença significativa na redução de peso e diminuição do IMC ao comparar cada etapa com o início do tratamento ($p < 0.001$). Estes resultados reforçam a importância de um programa de intervenção nutricional em pacientes com esquizofrenia e traz evidências de que a redução de peso se mantém em longo prazo.

Estudo complementares são necessários, incluindo um número maior de pacientes e avaliando a evolução de exames bioquímicos como glicose e perfil lipídico.

Letter to the Editor

Significant weight loss in patients with schizophrenia in long-term hypocaloric diet: a pilot study

Karine Zortea ^{a,b*}, Brisa Simões Fernandes ^{c,d}, Lísia Rejane Guimarães ^{a,b}, Clarissa Severino Gama ^{a,b,e}, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu ^{a,b,e}

^a Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

^b Programa de Pós-Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

^c Laboratory of Calcium Binding Proteins in the Central Nervous System, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

^e Instituto Nacional de Medicina Translacional, INCT, Brazil.

*CORRESPONDING AUTHOR

Karine Zortea

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Schizophrenia Program

Av Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: karinezortea@yahoo.com.br

Telephone: +55 51 84296901

Schizophrenia (SZ) is associated with increased obesity and excess morbidity and mortality from cardiovascular disease (CVD) (Bresee et al, 2010; Zortéa et al, 2010). Major risk factors, such as smoking and diabetes, combine with inactive lifestyles and poor dietary habits increase future CVD rates (Nasrallah et al, 2006). However, individuals with schizophrenia are less likely to receive adequate metabolic screening and medical intervention compared to individuals without mental illness (Bresee et al, 2010). Furthermore, a large multicenter study - Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) indicate the high likelihood that metabolic disorders, particularly hypertension and dyslipidemia, are untreated in SZ (Nasrallah et al, 2006).

Antipsychotic drug-induced weight gain is a significant side effect associated with the treatment of schizophrenia and causes are unclear (Saddichha et al, 2008) but may result from a positive energy balance, increased on appetite, reduced physical activity, hyperphagia, rather than sedation or an altered metabolism (Davoodi et al, 2009). Second-generation antipsychotic was the most responsible for these side effects (Saddichha et al, 2008). Compared with the general population, schizophrenia patients are at increased risk of weight gain, abdominal obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, and CVD (Bresee et al, 2010; Heald, 2010) and these metabolic risk factors are 1.5 - 2.0 times as common in people with schizophrenia as in the general population (Saddichha et al, 2008). These evidences uphold the need to change lifestyle factors such as smoking status, body mass index, exercise and diet in this vulnerable population.

Behavioral strategies aimed at lifestyle modification have proven effective for weight loss in general population but have not been studied adequately in schizophrenia (Jean-Baptiste et al, 2007). Studies with non-pharmacological interventions in SZ seem to have an important effect on weight gain prevention, but the most of interventions have a lower period and showed some non-satisfactory results (McKibbin et al, 2006)

We conducted a retrospective study involving 42 individuals (71% men; 40.93 ± 10.37 mean age in years) with SZ on nutritional treatment from the Schizophrenia Program of a major teaching and public hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clinicas de Porto Alegre - HCPA), from 2004 to 2010. Diagnosis of schizophrenia was established according to Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders (SCID-I). The nutritional treatment consisted of a hypocaloric diet prescription, a low-fat diet with diary intake of 20 to 25 kcal/kg/day, prescribed by a

trained nutritionist with expertise in psychiatric disorders. Patients receive nutritional orientation to reduce sugar and saturated fat intake and increase fruit and vegetables consumption with the objective of correcting inadequate nutritional choices associated to increase in BMI and associated co-morbidities. A trained nutritionist checked the adherence to diet and reinforced nutritional orientation once a month. This proposal was based on patient nutritional assessment and supported by previous evidences of poor dietary choices and increased caloric intake (including higher fat consumption) in SZ (Strassnig et al, 2005).

Medical charts were reviewed after obtaining institutional approval and data collection was conducted for weight, height, BMI, age, gender and diet prescription. Mean diet prescription on baseline was 2208.7 ± 242.924 Kcal for men and 1827.27 ± 232.770 Kcal for woman. At the time of data collection, mean length of hypocaloric diet was 46.09 ± 25.73 months. We employed repeated-measures analysis of variance (ANOVA) for comparisons weight and BMI at baseline of nutrition treatment, after six months, after twelve months and at the time of data collection (Table 1). There was a significant weight loss and significant decreased in BMI when compared each group to baseline ($p < 0.001$). These results support the importance of nutritional intervention in patients with SZ and bring evidences that weight loss remains along the time.

Physical health management for individuals with severe mental illness such schizophrenia demands a multidisciplinary approach involving psychiatrists, psychiatric nurses, primary care clinicians, dieticians, internal medicine specialists, pharmacists, community health workers (Chaudhry et al, 2010). An early nutritional intervention can be helpful in these metabolic side effects and our results suggest that a hypocaloric diet can increase the weight loss in SZ and, consequently, can contribute to improve quality of life, self-esteem and life expectancy.

There are limitations in the present pilot study. First, we failed to not include a control group without nutritional orientation and a control group without psychiatric disorder; it is important to confirm these results and compare with the general population. Second, is necessary to evaluate other parameters, such as physical activity, biomarkers and glucose and lipid profile on blood. Finally, additional studies including a large number of patients and evaluating changes in lipids and blood glucose are necessary to reinforce our results.

Despite these limitations, our approach allowed to demonstrate that nutritional interventions can promote a significant weight loss in SZ and prevent

antipsychotic drug-induced weight gain. Likewise, a whole-food plant-based diet devoid of refined carbohydrate products may help prevent cardiovascular risk and cancer. We think this can promote a major adherence on medication treatment and improve therapeutic and clinical outcome.

ROLE OF FUNDING SOURCES

This study was supported by FINEP/HCPA, CAPES and CNPq, Brazil. These agencies had no role in study design, acquisition and interpretation of data or writing the report.

CONTRIBUTORS

KZ wrote the protocol, designed the study, participated in data acquisition and interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. BSF designed the study, participated in data interpretation, and was responsible for the analysis and interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. LRG and CSG participated in study design, data acquisition and interpretation, drafting the article and final approval of this version. PBSA designed the study, wrote the protocol and was responsible for the interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. All authors contributed to the final version of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare related to the content of this study.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *European Psychiatry* (2010), [article in press, Available online 14 July 2010] (doi:10.1016/j.eurpsy.2010.05.003)

Chaudhry IB, Jordan J, Cousin FR, Cavallaro R, Mostaza JM. Management of physical health in patients with schizophrenia: international insights. *European Psychiatry*. 2010;25(2):S37-S40. (doi:10.1016/S0924-9338(10)71705-3)

Davoodi N, Kalinichev M, Korneev SA, Clifton PG. Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine. *Psychopharmacology*. 2009;203(4):693-702. (doi:10.1007/s00213-008-1415-1)

Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *European Psychiatry*. 2010;25(2):S6-S11. (doi:10.1016/S0924-9338(10)71700-4)

Jean-Baptiste M, Tek C, Liskov E, Chakunta UR, Nicholls S, Hassan AQ, Brownell KD, Wexler BE. A pilot study of a weight management program with food provision in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007;96(1-3):198-205. (doi:10.1016/j.schres.2007.05.022)

McKibbin CL, Patterson TL, Norman G, Patrick K, Jin H, Roesch S, Mudaliar S, Barrio C, O'Hanlon K, Griver K, Sirkin A, Jeste DV. A lifestyle intervention for older schizophrenia patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Schizophr. Res.* 2006;86(1-3):36-44. (doi:10.1016/j.schres.2006.05.010)

Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, McEvoy JP, Davis SM, Stroup TS, Lieberman JA. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: Data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr. Res.* 2006;86(1-3):15-22. (doi:10.1016/j.schres.2006.06.026)

Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - A randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr. Res.* 2008;101(1-3):266-72. (doi:10.1016/j.schres.2008.01.004)

Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Dietary fatty acid and antioxidant intake in community-dwelling patients suffering from schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005;76(2-3):343-51. (doi:10.1016/j.schres.2005.03.002)

Zortea K, Guimarães LR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu PS. Nutritional status of patients with schizophrenia who attend the Psychosocial Care Center (CAPS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *J Bras Psiquiatr.* 2010;59(2):126-30. (doi: 10.1590/S0047-20852010000200008)

Table 1. Characteristics of weight and body mass index along nutritional treatment in patients with schizophrenia.

	Nutritional treatment period			
	Baseline	6 months	12 months	Data collection
Weight	86,81±19,12	83,12±17,22*	81,84±17,44*	79,64±18,27*
BMI	30,41±6,32	29,10±5,8*	28,66±5,99*	27,79±6,05*

BMI: body mass index; *P <0,001 when compared with baseline

Artigo 3

Reduced serum non-enzymatic antioxidant defense and increased lipid peroxidation in schizophrenia patients on hypocaloric diet

Defesas antioxidantes não enzimáticas reduzidas e peroxidação lipídica aumentada em pacientes com esquizofrenia que seguem uma dieta hipocalórica

Karine Zortéa, Mestrando(a) em Ciências Médicas: Psiquiatria pela UFRGS

Submetido ao Journal of Psychiatric Research

Reduced serum non-enzymatic antioxidant defense and increased lipid peroxidation in schizophrenia patients on hypocaloric diet

Karine Zortea ^{a,b*}, Brisa Simões Fernandes ^{c,d}, Lísia Rejane Guimarães ^{a,b}, Lenise Petter Francesconi ^{a,g}, Camila Lersch ^a, Clarissa Severino Gama ^{a,b,e}, Rafael Schroeder ^c, Alfeu Zanotto-Filho ^c, José Claudio Moreira ^{c,f}, Maria Inês Lobato ^{a,b}, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu ^{a,b,e,g}

^a Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

^b Programa de Pós-Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

^c Laboratory of Calcium Binding Proteins in the Central Nervous System, Federal University of Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

^e Instituto Nacional de Medicina Translacional, INCT, Brazil.

^f Centro de Estudos de Estresse Oxidativo, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

^g Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

*CORRESPONDING AUTHOR

Karine Zortea

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Schizophrenia Program

Av Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: karinezortea@yahoo.com.br

ABSTRACT

Introduction: There are growing evidences showing that oxidative stress (OS) may be associated to the pathophysiology of schizophrenia (SZ). Some studies suggest a protective effect of nutritional supplements over OS, but there is no data about the effect of hypocaloric diet on OS in this population. Therefore, we aimed to study the effect of hypocaloric dietary intervention over OS in subjects with SZ.

Methods: A cross-sectional study in ninety-six outpatients with SZ separated into two groups: one group of subjects following a hypocaloric diet (HD) program (n=42), or a regular diet (RD) (n=54) consisting of subjects without nutritional orientation. HD consisted in recommended 20-25 kcal/kg intake of a low-fat diet for at least six months. Serum total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP), total antioxidant reactivity (TAR) and thiobarbituric acid reactive species (TBARS) levels were assessed.

Results: TRAP was lower and TBARS were higher in HD compared to RD ($p=0.022$ and $p=0.023$, respectively). There were no differences in TAR levels. Additionally, there was a positive correlation between TRAP and TBARS in both groups after adjustment for BMI and clozapine dose (partial correlation = 0.42, $p<0.001$). There are no correlations among length of illness, length of diet TRAP, TBARS and TAR.

Conclusions: Subjects with SZ in hypocaloric diet showed decreased serum TRAP levels and increased serum TBARS levels, the second probably as a biochemical reaction to the first. Despite decreased TRAP levels in hypocaloric diet, no differences in TAR were found between, suggesting that the quality of antioxidant was not altered.

KEYWORDS: schizophrenia, hypocaloric diet, oxidative stress, total antioxidant capacity, lipid peroxidation, TBARS

RESUMO

Introdução: Existem evidências de que o estresse oxidativo (EO) está associado à fisiopatologia da esquizofrenia. Além disso, estudos demonstram o efeito de diversos nutrientes sobre as doenças relacionadas com o EO. Na esquizofrenia, o efeito protetor de suplementos nutricionais sobre o EO já foi observado, porém nenhum estudo avalia a dieta habitual dos pacientes. Assim, buscou-se entender o efeito de uma dieta hipocalórica sobre o EO em indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia.

Métodos: Estudo transversal envolvendo 96 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o DSM-IV. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a dieta: em acompanhamento com dieta hipocalórica (HD) e orientação nutricional há pelo menos seis meses ($n = 42$), e outro com dieta habitual (RD), sem orientação nutricional ($n = 54$). Medidas antropométricas e de estresse oxidativo foram avaliadas (TRAP, TAR e TBARS).

Resultados: Os níveis séricos de TRAP foram menores no grupo HD em comparação ao grupo RD, após o ajuste para IMC, idade, dose de clozapina e BPRS ($p = 0,022$). Os níveis séricos de TBARS foram maiores no grupo HD ($p = 0,023$), sem apresentar diferença nos níveis do TAR ($p = 0,23$). Além disso, houve uma correlação positiva entre TRAP e TBARS em ambos os grupos após o ajuste para o IMC e dose de clozapina ($p < 0,001$). Não houve correlação entre o tempo da doença e tempo de dieta, TRAP, TBARS e TAR no total da amostra e entre os grupos.

Conclusões: Encontramos níveis reduzidos de TRAP e aumentados de TBARS nos pacientes que seguiam dieta hipocalórica. Apesar da redução no TRAP, não foi encontrada diferença no TAR entre os dois grupos, sugerindo que apesar da redução na quantidade de antioxidantes, a qualidade não foi alterada. Uma dieta hipocalórica com baixa ingestão de gordura e proteína pode reduzir a biodisponibilidade de nutrientes, como as vitaminas lipossolúveis e a quantidade total de antioxidantes provenientes do metabolismo protéico como a glutatona, ácido úrico e albumina, quando comparado com uma dieta normal. Um melhor entendimento do equilíbrio de nutrientes da dieta é essencial para a homeostase do corpo.

1. INTRODUCTION

Many psychiatric disorders, such as schizophrenia (SZ) are associated to increased oxidative stress (OS) (Tsaluchidu et al, 2008), obesity, overall morbidity and increased mortality from cardiovascular disease (CVD) (Allison et al, 2009; Bresee et al, 2010; Johnsen et al, 2010; Zortéa et al, 2010). Additionally, there is growing evidence that OS may be also associated to the pathophysiology of SZ (Kunz et al, 2008; Pazvantoglu et al, 2009). Antioxidant defense system decrease in early onset first episode psychotic patients was demonstrated recently (Mico et al, 2011).

High caloric intake and poor dietary choices, common in SZ, are associated with increased reactive oxygen species (Strassnig et al, 2003; Strassnig et al, 2005, Tsaluchidu et al, 2008). Epidemiological studies in the general population showed an inverse correlation between fruit and vegetable intake and CVD, cancer, and age-related disorders (Willet & Skerrett, 2005). Other studies show a beneficial effect of dietary antioxidants in prevention of OS related diseases (Urquiaga et al, 2010). Some oral supplements such vitamins A and C may have some benefits in the management of OS (Arvindakshan et al, 2003; Dakhale et al, 2005; Ng et al, 2008). Nevertheless there are no studies evaluating the effectiveness of daily dietary consumption of nutrients in OS in SZ.

Obesity and its related medical conditions contribute to increased mortality rate and healthcare costs in SZ (Jean-Baptista et al, 2007). Many of the weight-management strategies used in the general population may be applicable to psychiatric populations, however since most large weight-loss studies exclude people with severe mental illness, there are no data about the effects of these strategies in these subjects (Allison et al, 2009). An intervention with selected dietary products with high contents of antioxidants may modulate inflammatory processes and OS in healthy overweight subjects (Bakker et al, 2010). In SZ, a recent report suggests that hypocaloric diet (HD) may modify brain plasticity (Guimarães et al, 2008). However, there is no study about the influence of HD on parameters of OS in subjects with SZ.

The aim of this study was to investigate the OS and hypocaloric dietary intervention in SZ. The OS was assessed in serum by the total antioxidant capacity (TAC) using the total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP), the total antioxidant reactivity (TAR) levels, and the thiobarbituric acid reactive species (TBARS), an index of cell lipid peroxidation. The nutritional treatment included HD

and recommendation for increased fruit and vegetables intake with the objective of improving inadequate nutritional choices associated to body mass index increase (BMI) and comorbidities.

2. METHODS AND MATERIALS

2.1. *Subjects and measurements*

We conducted a cross-sectional study in ninety-six outpatients with SZ. All subjects were recruited by convenience from the Schizophrenia Program, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, from January to July 2009. Diagnosis of SZ was established according to Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders (SCID-I).

The participants were separated into two groups according to their diet consumption: (1) one group of subjects following a hypocaloric diet (HD) treatment (n=42), and (2) other on regular diet (RD) (n=54) with subjects with no nutritional orientation. HD prescription consisted of a low-fat diet with diary intake of 20 to 25 kcal/kg/day prescribed by a trained nutritionist with expertise in psychiatric disorders. HD group received nutritional orientation to reduce sugar and saturated fat intake and increase fruit and vegetables consumption. RD group did not receive nutritional orientation and did not follow a diet prescription.

The patients from the HD group were following the dietary prescription by at least six months prior to venipuncture for measurement of oxidative parameters. A trained nutritionist checked the adherence to HD and reinforced nutritional orientation once a month; lipid profile and fasting glucose was checked each six months. The clinical evaluation included body mass index (BMI), smoking status, arterial blood pressure, physical activity, and glycemia and cholesterol levels. Metabolic syndrome (MS) was defined according to the Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III, 2001).

All subjects with SZ were on typical and atypical antipsychotics for at least five years. All were sedentary. The severity of psychosis was evaluated by the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). All participants agreed to take part in this study through a written informed consent, which was approved by the Ethics Research Committee and Graduation Program of HCPA.

2.2. *Biochemical measurements*

Five milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at 3000xg for 5 min, and serum was kept frozen at -80 °C until assayed. We measured TBARS, TAR and TRAP. Briefly, for the TBARS assessment, the samples were mixed with 0.6 ml of 10% trichloroacetic acid (TCA) and 0.5 ml of

0.67% TBA (4,6-dihydropyrimidine-2-thiol) and then heated in a boiling water bath for 25 min. TBARS were determined by the absorbance in a spectrophotometer at 532 nm. Results were expressed as nmol malondialdehyde equivalents/mg protein. For the TRAP assessment, the reaction is initiated by adding luminol (5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione, 4 mM), as an external probe to monitoring radical production, and 2,2'-azobis-2-methyl-propionamide-dihydrochloride (10 mM), a free radical source that produces peroxy radical at a constant rate, in glycine buffer (0.1 M) pH 8.6 at room temperature, resulting in a steady luminescence emission (system counts). Sample addition decreases the luminescence proportionally to its antioxidant potential. Chemiluminescence was read in a liquid luminescence counter as counts per minutes. The luminescence emission was followed for 40 min after the addition of the sample (100 µg of protein) in a TRAP protocol, and the area under the curve was quantified. The area under the curve obtained from the chemiluminescence values were transformed to percentage values and compared against the control values. In the TAR protocol results were expressed as percentage of radical production (system counts considered as 100% of radical production) (Dresch et al, 2009).

2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 for Windows. All variables except TBARS and TRAP were normally distributed and then were presented as mean \pm standard deviation (SD) or percentage (%), as appropriate. As TBARS and TRAP was not normally distributed, this variable was square-root transformed to be suitable for parametric analysis. χ^2 tests were used to evaluate associations between categorical variables. For the comparisons of continuous variables among the groups we employed one-way analysis of covariance (ANCOVA) test with individual differences assessed using Tukey post-test for the multiple comparisons if the ANCOVA was significant; independent *t* test was also used. For correlation analysis Pearson's (*r*) correlation and Spearman's (*ro*) correlation coefficients were used, as appropriate; a partial correlation was also employed. *P* values < 0.05 two-tailed were considered statistically significant.

3. RESULTS

A total of 42 subjects with SZ in hypocaloric diet (HD) and 54 with no nutritional orientation (RD) were included. All subjects were sedentary. The characteristics of patients with and without nutritional orientation are summarized in Table 1. Patients in HD and RD are similar in terms of gender; subjects in HD were slight older, had less severe symptoms as assessed by the BPRS, and had higher prevalence of hyperglycemia, metabolic syndrome and clozapine use than RD. Table 2 shows differences in nutrients between HD and RD prescription, as an example.

Serum TRAP levels were decreased in the subjects with SZ following HD when comparing to those with no nutritional orientation after BMI adjustment, age, clozapine dose, BPRS (0.0017 ± 0.00036 and 0.0023 ± 0.00124 , respectively, $p=0.022$). Serum TBARS levels were increased in the HD group when compared to RD group (590.18 ± 85.09 and 516.63 ± 164.16 , respectively, $p=0.023$). There were no differences in the TAR levels in HD and RD groups (23.42 ± 5.46 and 23.56 ± 5.99 , respectively, $p=0.23$) (Table 1, Figures 1, 2 and 3). The test for confounding revealed that comorbidities did not affect the difference.

There was a positive correlation between TRAP and TBARS in the subjects with SZ in the HD and RD groups ($r=0.49$, $p<0.001$). In a partial correlation controlling for BMI and clozapine dose, these results remained highly significant (partial correlation= 0.42 , $p<0.001$). There were no correlations between length of illness and length of diet with TRAP, TBARS and TAR in the general sample and in both groups when adjusting the BMI and clozapine dose (data not shown).

4. DISCUSSION

There are increasing evidences suggesting that oxidative injury plays a role in SZ, but this is the first study evaluating a hypocaloric dietary consumption on OS parameters in this illness. Behavioral strategies focusing on lifestyle modification are effective for weight loss in general population but have not been studied adequately in SZ (Jean-Baptiste et al, 2007). A group-based lifestyle intervention produces positive health changes on BMI in middle-aged and older SZ patients but the OS parameters were not assessed (McKibbin et al, 2006).

Our study showed that HD was associated with reduced antioxidant defenses (TRAP) and with increased lipid peroxidation (TBARS). The last one may be a biochemical consequence to the decrease in the antioxidant defenses. Despite decreased TRAP levels in HD, no differences in TAR were found between HD and RD groups, suggesting that, although the quantity of antioxidants were decreased (measured by TRAP), the quality of antioxidant (measured by TAR) was not altered.

The TAC evaluates non-enzymatic antioxidants such as urate (35-65%), serum proteins (10-50%), ascorbate (0-24%), and tocopherol (5-10%) (Wayner et al, 1987). Liposoluble vitamins such as vitamins E and beta-carotene are influenced by the lipid concentration and a hypocaloric diet with decreased fat intake may reduce its bioavailability, decreasing the TAC.

Subjects with no hypocaloric prescriptions present an increased intake of proteins, as we can see on Table 2. Therefore, subjects in hypocaloric diet usually have a significant decrease in purine, uric acid and essential aminoacids ingestion when compared to subjects without caloric restriction. Urate is a product of metabolism of proteins, which also serves as a water soluble antioxidant and is an important determinant of TRAP (35 – 65%) (Wayner et al, 1987). Furthermore, protein thiols are directly involved in the cellular defense mechanisms against oxidants (Medina-Navarro et al, 2010; Wayner et al, 1985); in addition, glutathione is an important intracellular peptide with multiple functions ranging from antioxidant defense to modulation of cell proliferation (Lu, 1999), and albumin is considered the major circulating antioxidant in serum (Medina-Navarro, 2010). This constellation of mechanisms may be at least partially responsible for the increased serum TRAP levels found in the subjects with no dietary restriction.

Our paper is a cross-sectional study that evaluates subjects in diet prescription for a minimum of six months, therefore it is not possible to draw conclusions on how the changes occur in the OS in the beginning and late on

dietary treatment. Additional studies are necessary to understand this time-response of diet and metabolism. Serum antioxidants such as vitamin C and beta-carotene respond quite fast to changes in dietary intake of antioxidants, usually in the first two weeks (Zino et al, 1997). Besides, there is some evidence that uric acid levels increase in the beginning of a dietary treatment but returns to baseline levels in a long term dietary intervention (Hagfors et al, 2003).

In a recent submitted article, we showed a significant weight loss and significant decreased in BMI in patients with SZ, supporting the importance of nutritional intervention and bringing evidences that treatment adherence and weight loss remains along the time in SZ.

There are some limitations in this study. First, ours is a cross-sectional design; follow-up studies are necessary to verify changes during the course of the dietary treatment. Second, since the aim of the study was to evaluate differences between antioxidant levels in subjects with SZ in and without hypocaloric diet, a control group without SZ was not included. Third, the precise frequency of antioxidants intake assessed by a food frequency questionnaire was not computed. Finally, the higher prevalence of clinical conditions related to increased OS such as hyperglycemia and metabolic syndrome in the HD group can be partially responsible for our results due to a confusion bias.

In conclusion, subjects with SZ in hypocaloric diet showed decreased serum TRAP levels and increased serum TBARS levels, the second probably as a biochemical reaction to the first. Despite decreased TRAP levels in hypocaloric diet, no differences in TAR were found between, suggesting that the quality of antioxidant was not altered. The results may be viewed as the opposite of the expected effect of such diet, apparently arguing for detrimental effects of hypocaloric diet on oxidative patterns, but can be also understood with different arguments. The balance may be more complicated, and reflect several alternative processes: either an intrinsic characteristic of antioxidant factors (TRAP is non-enzymatic and reflect as pool of urate and proteins and, lesser extent ascorbate and tocopherol), a problem of magnitude of caloric intake, the bioavailability of nutrients, a confounding factor of comorbidities, or length of diet. The role of protein intake on the OS parameters in SZ should be evaluated in the future.

5. DISCLOSURE

Karine Zortea was supported by a scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento em Pesquisa (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil. Dr. Brisa S. Fernandes received the Samuel Gershon Award for Junior Investigators (SGAJI) from the International Society for Bipolar Disorders (ISBD) and is supported by a doctoral scholarship from CAPES, Brazil. Dr. Clarissa S. Gama has received grant/research support from CNPq, FIPE–HCPA, and has been a paid speaker for AstraZeneca. Lísia Rejane Guimarães, Lenise Petter Francesconi, Camila Lersch, Rafael Schroeder, Alfeu Zanotto-Filho, Dr. José Claudio Moreira, Dr. Maria Inês Lobato and Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu have declared no conflict of interest.

These agencies had no role in the study design, in the acquisition or interpretation of the data, or in writing the report.

6. ROLE OF FUNDING SOURCES

This study was supported by FIPE-HCPA, CAPES and CNPq, Brazil. These agencies had no role in study design, acquisition and interpretation of data or writing the report.

7. CONTRIBUTORS

KZ wrote the protocol, designed the study, participated in data acquisition and interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. BSF designed the study, participated in data interpretation, and was responsible for the analysis and interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. LRG, LPF, CL, MIL and CSG participated in study design, data acquisition and interpretation, drafting the article and final approval of this version. RS, AZF and JCM were responsible by the biochemical analyzes and final approval of this version. PBSA designed the study, wrote the protocol and was responsible for the interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

8. ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by FIPE–HCPA, CAPES and CNPq.

9. REFERENCES

Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL, Blumenthal JA, Fabricatore AN, Daumit GL, Cope MB, Riley WT, Vreeland B, Hibbeln JR, Alpert JE. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med.* 2009;36(4):341-50. (doi:10.1016/j.amepre.2008.11.020)

Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62(3):195-204. (doi:10.1016/S0920-9964(02)00284-0)

Bakker GC, van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks HF. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1044–59. (doi: 10.3945/ajcn.2009.28822)

Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2010. [article in press, available online: 14 July 2010] (doi:10.1016/j.eurpsy.2010.05.003)

Dakhale GN, Khanzode SD, Khanzode SS, Saoji A. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;182(4):494-8. (doi:10.1007/s00213-005-0117-1)

Dresch MT, Rossato SB, Kappel VD, Biegelmeyer R, Hoff ML, Mayorga P, Zuanazzi JA, Henriques AT, Moreira JC. Optimization and validation of an alternative method to evaluate total reactive antioxidant potential. *Anal Biochem.* 2009;385(1):107-14. (doi:10.1016/j.ab.2008.10.036)

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(19):2486-97.

Guimarães LR, Jacka FN, Gama CS, Berk M, Leitão-Azevedo CL, Belmonte de Abreu MG, Lobato MI, Andreazza AC, Ceresér KM, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu P. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia on a hypocaloric diet. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1595-8. (doi:10.1016/j.pnpbp.2008.06.004)

Hagfors L, Leanderson P, Sköldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J*. 2003;2:5. (doi:10.1186/1475-2891-2-5.)

Jean-Baptiste M, Tek C, Liskov E, Chakunta UR, Nicholls S, Hassan AQ, Brownell KD, Wexler BE. A pilot study of a weight management program with food provision in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;96(1-3):198-205. (doi:10.1016/j.schres.2007.05.022)

Johnsen E, Gjestad R, Kroken RA, Mellesdal L, Loberg EM, Jorgensen HA. Cardiovascular risk in patients admitted for psychosis compared with findings from a population-based study. *Nord J Psychiatry*. 2010. [Epub ahead of print] (doi: 10.3109/08039488.2010.522729)

Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, Belmonte-de-Abreu PS, Berk M, Kapczinski F. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Oct 1;32(7):1677-81. (doi:10.1016/j.pnpbp.2008.07.001)

Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J*. 1999;13(10):1169-83. (online version: <http://www.fasebj.org/content/13/10/1169.long>)

McKibbin CL, Patterson TL, Norman G, Patrick K, Jin H, Roesch S, Mudaliar S, Barrio C, O'Hanlon K, Griver K, Sirkin A, Jeste DV. A lifestyle intervention for older

schizophrenia patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Schizophr Res.* 2006;86(1-3):36-44. (doi:10.1016/j.schres.2006.05.010)

Medina-Navarro R, Durán-Reyes G, Díaz-Flores M, Vilar-Rojas C. Protein antioxidant response to the stress and the relationship between molecular structure and antioxidant function. *PLoS One.* 2010;5(1):e8971. (doi:10.1371/journal.pone.0008971)

Mico JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:26. (doi:10.1186/1471-244X-11-26)

Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(6):851-76. (doi:10.1017/S1461145707008401)

Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, Sengul C, Karabekiroglu K, Dilbaz N, Erel O. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(5):693-700. (doi:10.1111/j.1440-1819.2009.02015.x)

Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;62(1-2):73-6. (doi:10.1016/S0920-9964(02)00441-3)

Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Dietary fatty acid and antioxidant intake in community-dwelling patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res.* 2005;76(2-3):343-51. (doi:10.1016/j.schres.2005.03.002)

Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry.* 2008;8(Suppl1):S5. (doi:10.1186/1471-244X-8-S1-S5)

Urquiaga I, Strobel P, Perez D, Martinez C, Cuevas A, Castillo O, Marshall G, Rozowski J, Leighton F. Mediterranean diet and red wine protect against oxidative

damage in young volunteers. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):694-9. (doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.020)

Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta*. 1987;924(3):408-19. (abstract online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3593759>)

Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Locke S. Quantitative measurement of the total peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled lipid peroxidation. *FEBS Letters* 187:33-37; 1985. (doi:10.1016/0014-5793(85)81208-4)

Willett WC and Skerrett PJ. *Eat, Drink, and be Healthy: The Harvard Medical School Guide to Healthy Eating*. New York, 2005.

Zino S, Skeaff M, Williams S, Mann J. Randomised controlled trial of effect of fruit and vegetable consumption on plasma concentrations of lipids and antioxidants. *BMJ* 1997;314(7097):1787-91. (online version: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2126938/pdf/9224079.pdf>)

Zortea K, Guimarães LR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu PS. Nutritional status of patients with schizophrenia who attend the Psychosocial Care Center (CAPS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(2):126-30. (doi: 10.1590/S0047-20852010000200008)

Table 1. Characteristics of subjects with schizophrenia in hypocaloric and regular diet.

Characteristics	Group*		p value
	Hypocaloric diet [#] (n=42)	Regular diet (n=54)	
Male sex – no. (%) ^a	30 (71.00)	38 (70.00)	0.923
Age – years ^b	40.93 ± 10.37	35.89 ± 9.23	0.014
Smoking – no. (%) ^a	13 (32.50)	17 (32.10)	0.570
Age of onset of the disease ^b	22.24 ± 9.36	20.27 ± 6.84	0.306
Length of illness – years ^b	18.85 ± 9.62	15.43 ± 10.64	0.143
Dose of antipsychotics in mg/day ^{b,c}	587.25 ± 280.23	616.42 ± 419.69	0.704
Clozapine use – no. (%) ^a	32 (76.20)	24 (44.40)	0.002
Clozapine dose in mg/day ^b	425.64 ± 291.74	267.54 ± 330.51	0.018
BPRS score ^b	14.07 ± 8.96	21.03 ± 12.37	0.004
Weight in kg ^b	79.50 ± 18.07	78.03 ± 15.94	0.675
BMI ^b	27.81 ± 5.99	26.66 ± 4.72	0.298
Hyperglycemia – no. (%) ^a	24 (61.00)	15 (38.50)	0.001
High blood pressure – no. (%) ^a	19 (45.23)	19 (35.18)	0.084
Dyslipidemia – no. (%) ^a	25 (44.60)	31 (55.40)	0.650
Metabolic Syndrome – no. (%) ^a	22 (59.50)	15 (40.50)	0.010
Length of hypocaloric diet in months ^b	46.09 ± 25.73	NA	NA
TRAP ^{d,e}	0.0017 ± 0.00036	0.0023 ± 0.00124	0.022
TAR ^d	23.42 ± 5.46	23.56 ± 5.99	0.230
TBARS in nmol MDA/mg protein ^{d,e}	590.18 ± 85.09	516.63 ± 164.16	0.023

Abbreviations: BPRS (brief psychiatry rating scale); BMI (body mass index); TRAP (total radical-trapping antioxidant parameter); total antioxidant reactivity (TAR); TBARS (thiobarbituric acid reactive species); MDA (malondialdehyde). NA (not applicable); SD (standard deviation).

[#] The hypocaloric diet consisted by a diary intake of 20 to 25 kcal/kg/day with low-fat consumption and increased fruits and vegetables consumption by at least six months.

*Columns show mean ± SD for all categories except male sex, smoking, clozapine use, hyperglycemia, high blood pressure, dyslipidemia, and metabolic syndrome.

^a Chi-square test.

^b Unpaired *t* test.

^c Dose equivalent to chlorpromazine in mg/day.

^d Analysis of covariance (ANCOVA) adjusted to age in years, BPRS, clozapine dose and BMI. Tukey *post-test* was employed if the ANCOVA was significant.

^e As TBARS and TRAP were not normally distributed, they were square-root transformed to be suitable for parametric analysis.

Table 2. Characteristics of hypocaloric diet and regular diet.*

	Hypocaloric diet	Regular diet
Total calories (kcal)	1509	2308
Carbohydrate – % (g)	60 (226)	54 (312)
Fat – % (g)	16 (27)	19 (49)
Protein – % (g)	23 (87)	26 (150)
Purine (mg)	384.82	610.32
Uric acid (mg)	320.78	536.10
Fiber (g)	25.5	36.99
Omega -3 (g)	0.34	0.61
Tocopherol (mg)	14.03	19.49
Ascorbic acid (mg)	138.55	192.39
Beta-carotene (mcg)	6856.78	6912.95
Selenium (mcg)	0.52	0.52
Zinc (mg)	18.78	30.88

*The hypocaloric diet consisted by a diary intake of 20 to 25 kcal/kg/day with low-fat consumption and increased fruits and vegetables consumption by at least six months.

Figure 1. Box plot of serum total reactive antioxidant potential (TRAP) levels in subjects with schizophrenia (SZ) in hypocaloric diet (n=42) and with no nutritional orientation (no hypocaloric diet) (n=54). The hypocaloric diet consisted by a diary intake of 20 to 25 kcal/kg with low-fat consumption and increased fruits and vegetables consumption by at least six months. * $p=0.022$ for hypocaloric diet vs. no hypocaloric diet (One-way ANCOVA with Tukey *post-test*). Age in years, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), clozapine dose and body-mass index (BMI) were used as covariates. As TRAP was not normally distributed, it was square-root transformed to be suitable for parametric analysis.

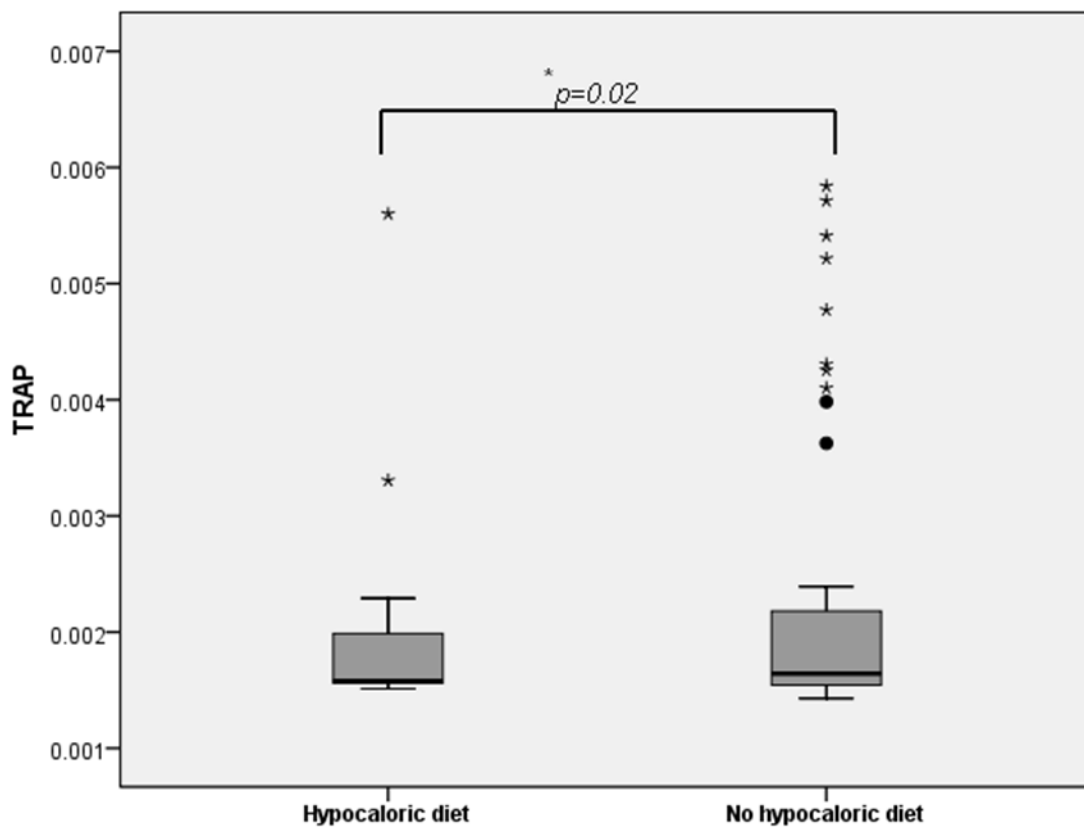


Figure 2. Box-plot of serum thiobarbituric acid reactive species (TBARS) levels in nmol MDA/mg protein in subjects with schizophrenia (SZ) on hypocaloric diet (n=42) and with no nutritional orientation (no hypocaloric diet) (n=54). The hypocaloric diet consisted by a diary intake of 20 to 25 kcal/kg with low-fat consumption and increased fruits and vegetables consumption by at least six months. * $p=0.023$ for hypocaloric diet vs. no hypocaloric diet (One-way ANCOVA with Tukey *post-test*). As TBARS was not normally distributed, this variable was square-root transformed to be suitable for parametric analysis (the graphic shows the data prior transformation). Age in years, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), clozapine dose and body-mass index (BMI) were used as covariates.

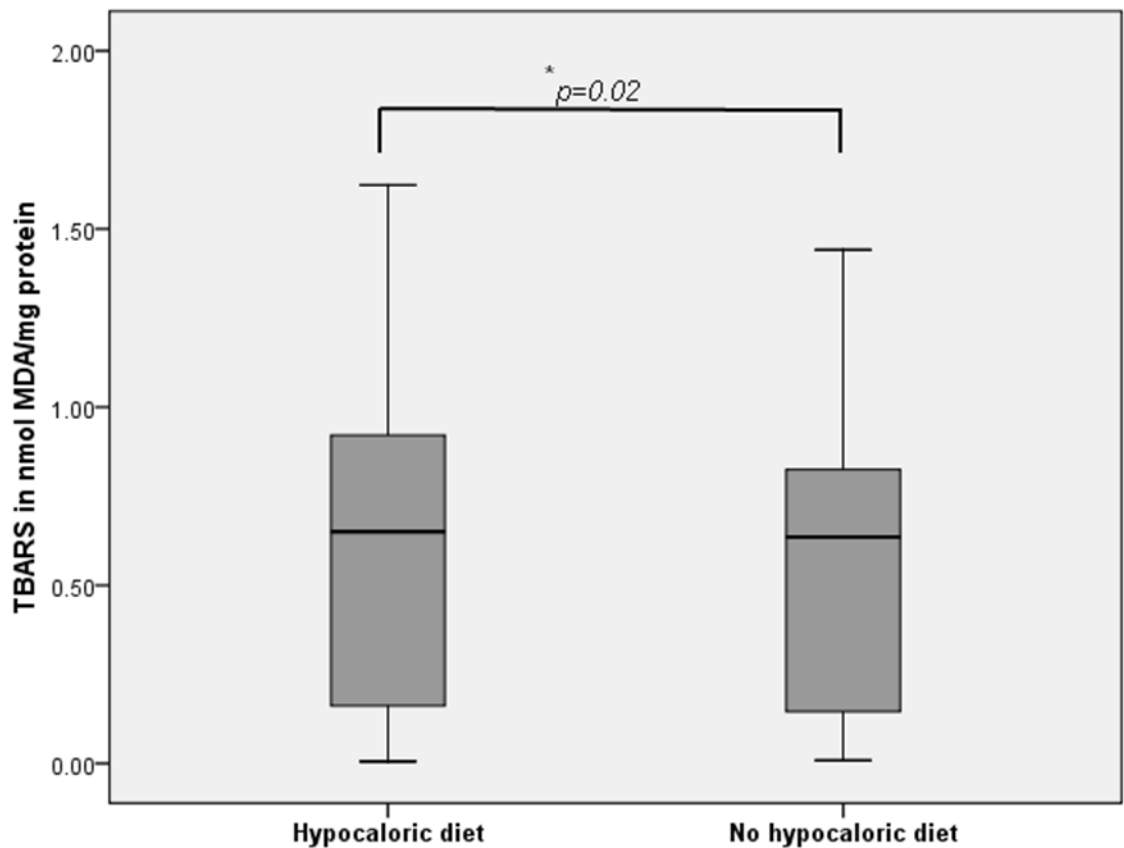
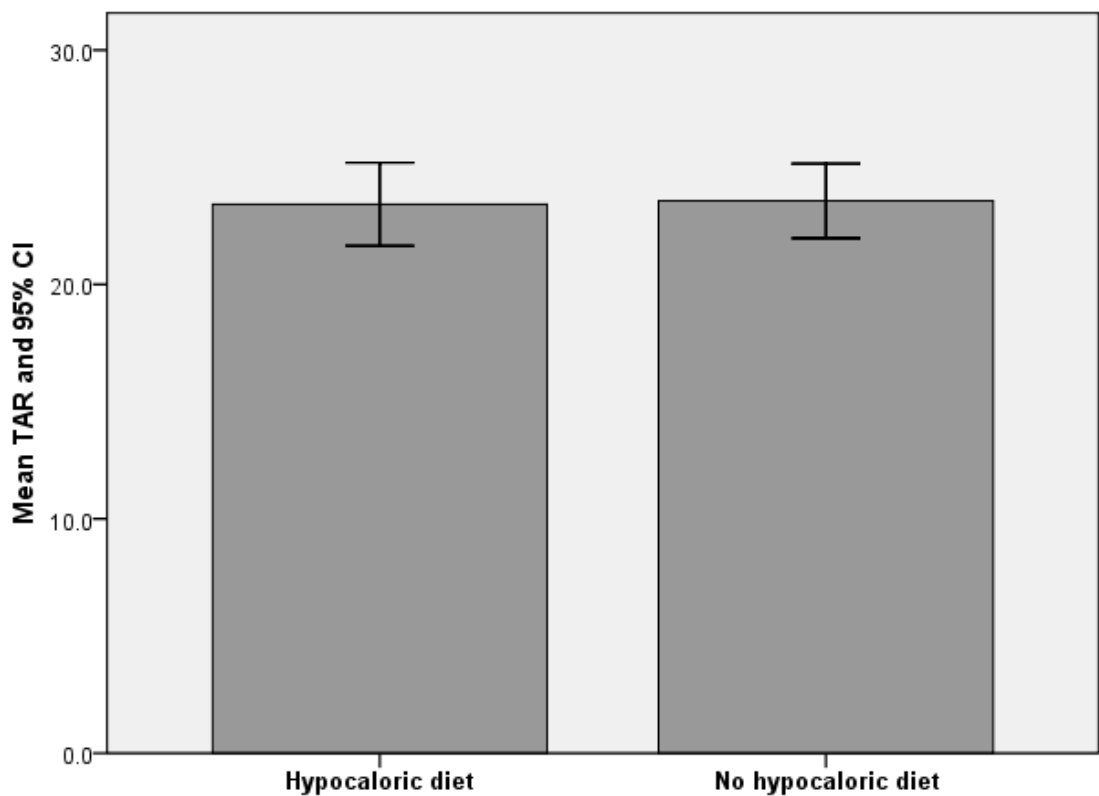


Figure 3. Serum total antioxidant reactivity (TAR) levels in subjects with schizophrenia (SZ) on hypocaloric diet (n=42) and with no nutritional orientation (no hypocaloric diet) (n=54). Data are expressed as mean and 95% confidence interval (95% CI) of the mean. $p=0.23$ for hypocaloric diet vs. no hypocaloric diet (One-way ANCOVA with Tukey *post-test*). Age in years, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), clozapine dose and body-mass index (BMI) were used as covariates.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo traz evidências clínicas de extrema importância na relação terapêutico-nutricional do paciente com esquizofrenia.

Inicialmente, objetivamos traçar o perfil nutricional de uma amostra da população deste estudo. Comprovaram-se, então, dados de publicações anteriores nas quais foram demonstradas elevadas prevalências de excesso de peso, tabagismo e hipertensão em pacientes com esquizofrenia (Bresee et al, 2010; Zortéa et al, 2009). Esses problemas de saúde podem contribuir para redução da qualidade de vida, baixa auto-estima e expectativa de vida reduzida, que são comumente observados nestes pacientes (Heald, 2010). Também representam um risco aumentado de não aderência ao tratamento, já que esses são efeitos colaterais associados à medicação (Davoodi et al, 2009).

Posteriormente, os pacientes que participavam de um acompanhamento dietoterápico foram selecionados para um estudo retrospectivo com o intuito de avaliar a evolução do peso corporal ao longo do tratamento. Encontramos significativa redução de peso e IMC ao comparar os dados do início do tratamento, seis e doze meses após, e com o momento da coleta de dados do atual projeto. Condutas simples na mudança do estilo de vida como encorajar os pacientes a manter uma dieta balanceada, com maior ingestão de frutas e verduras, bem como redução de gorduras, desde o início da doença pode trazer resultados importantes em longo prazo.

Finalmente, incluímos informações sobre os níveis de estresse oxidativo dos pacientes e comparamos com uma amostra de pacientes sem intervenção nutricional. Nesta análise, observamos resultados discrepantes, sendo que os pacientes em acompanhamento nutricional apresentaram menores níveis de defesas antioxidantes e, conseqüentemente, aumento na peroxidação lipídica. Apesar das inúmeras evidências trazendo resultados contrários ao analisar indivíduos saudáveis, tivemos o desafio de explorar hipóteses que pudessem explicar a discrepância desses resultados.

É assim que iniciamos a discussão a respeito dos fatores protetores e danosos de uma dieta hipocalórica na esquizofrenia. Ao mesmo tempo em que traz benefícios quanto ao tratamento da obesidade e síndrome metabólica pode estar associada a prejuízos nas defesas antioxidantes dos pacientes.

Devemos considerar dados importantes como as prevalências de que aproximadamente 17% dos pacientes descontinuam o uso da clozapina devido aos efeitos colaterais, incluindo o ganho de peso (Young et al, 1998) e de que a expectativa de vida na esquizofrenia é cerca de 20% inferior a da população geral (Cerqueira Filho et al, 2006) além das altas taxas de morbi-mortalidade devido às DCV nessa população (Bresee et al, 2010; Johnsen et al, 2010). Neste contexto, os resultados que evidenciam a redução significativa de peso em pacientes que participam de um tratamento nutricional tem grande relevância clínica podendo auxiliar indiretamente na maior adesão ao tratamento medicamentoso, maior qualidade de vida e redução dos riscos cardiovasculares.

O desenho deste estudo não permitiu esclarecermos se a redução nas defesas antioxidantes e aumento na peroxidação lipídica são conseqüências da própria intervenção nutricional ou se estão associados a diversos outros fatores metabólicos como os processos inflamatórios associados à presença de comorbidades. Obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares são cerca de 1,5 a 2 vezes mais prevalentes em pacientes com esquizofrenia do que na população em geral (ADA 2004; Saddichha et al, 2008). Sabe-se que estas comorbidades estão associadas a diversos processos inflamatórios como aumento do TNF-alfa, interleucina-6, proteína C-reativa e redução de adiponectina. Sendo assim, destacamos a necessidade de estudos complementares que possam auxiliar no esclarecimento destas dúvidas.

Adicionalmente, sugerimos estudos que envolvam a nutrigenética e nutrigenômica. A nutrigenômica poderá promover uma maior compreensão de como a nutrição influencia processos metabólicos e de controle homeostático, como esta regulação pode estar alterada na fase inicial de uma doença relacionada à alimentação e o quanto os genótipos individuais contribuem para tais doenças, permitindo assim, estratégias eficazes de intervenção dietética para recuperar a homeostase e prevenir doenças relacionadas com a alimentação (Muller, Kersten, 2003).

Existem evidências de que macro e micronutrientes podem ser potentes sinalizadores dietéticos, exercendo influência na programação metabólica celular e no controle da homeostase. Além disso, a predisposição genética pode ser um importante contribuinte para as principais causas de mortalidade relacionadas à dieta, como DCV, diabetes e câncer. Com um completo entendimento das relações bioquímicas entre nutrição e o genoma é que seremos capazes de compreender

totalmente a influência da nutrição sobre a saúde humana (Muller, Kersten, 2003).

Por fim, sabemos que a alimentação pode resultar em efeitos protetores ou danosos. Como demonstramos nesse estudo, a dieta hipocalórica que, ao mesmo tempo em que é eficaz para a redução de peso, pode estar reduzida em nutrientes importantes quando comparada a uma dieta normocalórica, e assim trazer um desequilíbrio nas defesas antioxidantes. Por outro lado, está comprovado que dietas ricas em gordura e proteína estão associadas a DCV e estresse oxidativo (Cardoso et al, 2010; Wu, 2009). O que nos gera o desafio de estudar e estabelecer informações concretas no que se refere à hormese da restrição calórica, antioxidantes e pró-oxidantes. Apesar dos resultados inesperados em relação ao estresse oxidativo, consideramos que intervenções dietoterápicas são de grande importância na prevenção de comorbidades e, conseqüentemente, podem promover maior aderência ao tratamento medicamentoso, melhorando os resultados clínicos e terapêuticos, assim como a qualidade de vida e auto-estima dos pacientes.

Destacamos o ineditismo deste estudo já que poucas pesquisas avaliam clinicamente o comportamento alimentar na esquizofrenia, bem como não há estudos sobre os efeitos de uma intervenção dietoterápica e a relação com o estresse oxidativo nesta patologia. Aprofundar-se neste (nesse) âmbito, nos aproxima da excelência ao estabelecer condutas clínicas apropriadas e pertinentes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association (ADA). Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 2004;27:596-601.

Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, Ustundag B, Kirtas O. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(6):652-6.

Augusto O. *Radicais livres: bons, maus e naturais*. São Paulo: Oficina de textos, p. 61, 2006.

Bianchi MLP, Antunes LMG. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev Nutr*. 1999;12(2):123-30.

Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):917-23.

Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010. [article in press, available online: 14 July 2010] (doi:10.1016/j.eurpsy.2010.05.003)

Brown S, Birthwistle J, Roe L, Thompson C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol Med*. 1999;29(3):697-701.

Bulkley GB. The role of oxygen free radical in human disease processes. *Surgery*. 1983;94(3):407-13.

Cardoso AR, Cabral-Costa JV, Kowaltowski AJ. Effects of a high fat diet on liver mitochondria: increased ATP-sensitive K⁺ channel activity and reactive oxygen species generation. *J Bioenerg Biomembr*. 2010;42(3):245-53.

Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, Siqueira AL, Abreu MA, Fonseca JO. Factors associated with a low quality of life in schizophrenia. *Cad Saúde Pública*. 2005;21:1338-48.

Catania AS, Barros AR, Ferreira SRG. Vitamins and minerals with antioxidant properties and cardiometabolic risk: controversies and perspectives. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):550-9.

Cerqueira Filho EA, Arandas FS, Oliveira IR, Sena EP. Dislipidemias e antipsicóticos atípicos. *J Bras Psiquiatr.* 2006;55(4):296-307.

Cerqueira FM, Medeiros MHG, Augusto O. Dietetic antioxidants: controversies and perspectives. *Quim. Nova.* 2007;30(2):441-9.

Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2008;50(1):16-20.

Dakhale GN, Khanzode SD, Khanzode SS, Saoji A, Khobragade L, Turankar A. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology.* 2004;49(4):205-9.

Dakhale GN, Khanzode SD, Khanzode SS, Saoji A. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;182(4):494-8.

Davoodi N, Kalinichev M, Korneev SA, Clifton PG. Hyperphagia and increased meal size are responsible for weight gain in rats treated sub-chronically with olanzapine. *Psychopharmacology.* 2009;203(4):693-702.

Dietrich-Muszalska A and Kontek B. Lipid peroxidation in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2010;64(5):469-75.

DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Trad. Cláudia Dornelles. 4a ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Elkis H, Gama CS, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(1):77-85.

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(19):2486-97.

Faulkner G, Cohn T, Remington G, Irving H. Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;90(1-3):174-8.

Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(1):46-60.

Fukunaga K, Yoshida M, Nakazono N. A simple, rapid, highly sensitive and reproducible quantification method for plasma malondialdehyde by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr.* 1998;12(5):300-3.

Gama CS, Salvador M, Andreatza AC, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(3):512-5.

Gama CS, Salvador M, Andreatza AC, Lobato MI, Kapczinski F, Belmonte-de-Abreu PS. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neurosci Lett.* 2008;433(3):270-3.

Garcia-Alonso J, Periago MJ, Vidal-Guevara ML, Ramírez Tortosa M, Gil A, Ros G. Evaluación nutricional y estado antioxidante de un grupo de ancianos institucionalizados de Murcia (España). *Arch Latinoam Nutr.* 2004;54(2):180-9.

Halliwel B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006;97(6):1634-58.

Hassapidou M, Papadimitriou K, Athanasiadou N, Tokmakidou V, Pagkalos I, Vlahavas G, Tsofliou F. Changes in body weight, body composition and cardiovascular risk factors after long-term nutritional intervention in patients with severe mental illness: an observational study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:31.

Heald A. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. *Eur Psychiatry.* 2010;25(2):S6-S11.

Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1116-21.

Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2001;6(1):66-73.

Johnsen E, Gjestad R, Kroken RA, Mellesdal L, Loberg EM, Jorgensen HA. Cardiovascular risk in patients admitted for psychosis compared with findings from a population-based study. *Nord J Psychiatry*. 2010. [Epub ahead of print] (doi: 10.3109/08039488.2010.522729)

Leite HP, Sarni RS. Radicais livres, antioxidantes e nutrição. *Rev Brás Nutr Clin*. 2003;18(2):60-65.

Li HC, Chen QZ, Ma Y, Zhou JF. Imbalanced free radicals and antioxidant defense systems in schizophrenia: a comparative study. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006;7(12):981-6.

Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(3):463-93

Mahadik SP, Scheffer RE. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1996;55:45-54.

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

McCreadie R, Macdonald E, Blacklock C, Tilak-Singh D, Wiles D, Halliday J, Paterson J. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *Br Med J*. 1998;317:784-5.

Mico JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:26.

Miljevic C, Nikolic M, Nikolic-Kokic A, Jones DR, Niketic V, Lecic-Tosevski D, Spasic MB. Lipid status, anti-oxidant enzyme defence and haemoglobin content in the blood of long-term clozapine-treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):303-7.

Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of Psychosocial Treatments in Management of Schizophrenia: A Meta-Analytic Review of controlled outcome Estudios. *Schizophr Bull.* 1998;24(4):569-87.

Monsen, ER. Dietary Reference Intakes for The Antioxidant Nutrients Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. *J Am Diet Assoc.* 2000;100(6):637-40.

Monteiro LC, Louzã MR. Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas. *Rev Psiq Clín.* 2007;34(supl2):179-83.

Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet.* 2003;4(4):315-22.

Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(6):851-76.

Oliveira AC, Valentim IB, Goulart MOF, Silva CA, Bechara EJH, Trevisan MTS. Fontes vegetais naturais de antioxidantes. *Quim Nova.* 2009;32(3):689-702.

Othmen LB, Mechri A, Fendri C, Bost M, Chazot G, Gaha L, Kerkeni A. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32:155-9.

Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, Sengul C, Karabekiroglu K, Dilbaz N, Erel O. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(5):693-700.

Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res.* 2003;121:109-22.

Reddy R, Sahebarao MP, Mukherjee S, Murthy JN. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 1991;30(4):409-12.

Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;55(1-2):33-43.

Saddichha S, Manjunatha N, Ameen S, Akhtar S. Metabolic syndrome in first episode schizophrenia - A randomized double-blind controlled, short-term prospective study. *Schizophr Res.* 2008;101(1-3):266-72.

Said Q, Marx CM, Schwartz JS, Ben-Joseph R, Brixner DI. Impact of body mass index on the incidence of cardiometabolic risk factors in ambulatory care settings over 5 years or more. *Value Health.* 2010;13(2):265-72.

Saleem P, Olié JP, Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(1):1-8.

Singh OP, Chakraborty I, Dasgupta A, Datta S. A comparative study of oxidative stress and interrelationship of important antioxidants in haloperidol and olanzapine treated patients suffering from schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2008;50(3):171-6.

Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioglu D, Gursoy B, Sarandol E. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an openlabel pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1493-9.

Skosnika PD, Yao JK. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: Is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003;69:367-84.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune NA, Souza AD et al . IV Diretriz Brasileira Sobre as Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl1)2-19.

Steemburgo T, Dall'Alba V, Gross JL, Azevedo MJ. Fatores dietéticos e síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(9):1425-33.

Vaddadi KS, Soosai E, Vaddadi G. Low blood selenium concentrations in schizophrenic patients on clozapine. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:307-9.

Vannucchi H, Moreira EAM, Cunha DF, Junqueira-Franco MVM, Bernardes, MM, Jordão Júnior AA. Role of nutrients on lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Medicina (Ribeirão Preto).* 1998;31(1):31-44.

Vasconcelos SM, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova*. 2007;30(5):1323-38.

Verde, SMML. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida. São Paulo; 2007. 136 p. Dissertação de mestrado. Acessado em: 26/05/2008. Disponível em: http://pandora.cisc.usp.br/teses/disponiveis/6/6133/tde-07032007-114040/publico/Dissertacao_Sara.pdf

Volchegorskii IA and Mester NV. The influence of 3-oxypyridine antioxidants on depression in patients with diabetes mellitus. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(2):40-5.

Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. 2004;66(1):51-7.

Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009;37(1):1-17.

Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;32(1):1-8.

Young CR, Bowers Jr MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull*. 1998;24:381-90.

Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2006A;81:291-300.

Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY. The effects of Ginkgo biloba extract added to haloperidol on peripheral T cell subsets in drug-free schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006B;188(1):12-7.

Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. The effect of risperidone treatment on superoxide dismutase in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003A;23(2):128-31.

Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: Association with positive symptoms. *J Psychiatr Res.* 2003B;117:85-8.

Zortéa K, Bock PM, Moreno DB, Belmonte-de-Abreu PS. Avaliação antropométrica e bioquímica em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina. *Rev Nutr.* 2009;22(5):697-705.

9. ANEXOS

Anexo 1. Projeto de Pesquisa, na versão aprovada pelo Comitê da Ética e Pesquisa, inclui o detalhamento metodológico, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, questionários e escalas utilizados.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**

FUNCIONALIDADE E STRESS OXIDATIVO EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS COM E SEM OBESIDADE

**PROJETO DE PESQUISA 08-436
Mestrado**

Aluna: Karine Zortéa

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu

Co-Orientador: Dra. Clarissa Severino Gama

Porto Alegre, outubro de 2008.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA/UFRGS

PROJETO DE MESTRADO

Autora: Karine Zortéa, Nutricionista

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu

Co-Orientador: Dra. Clarissa Severino Gama

Co-autores: Dra. Maria Inês Lobato, Nut. Lísia Rejane Guimarães, Dra. Keila Maria Mendes

Ceresér

Título: Funcionalidade e Stress Oxidativo em Pacientes Esquizofrênicos com e sem Obesidade

PORTO ALEGRE

2008

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. JUSTIFICATIVA	8
3. HIPÓTESE	8
4. OBJETIVOS	8
4.1 Objetivo Geral.....	8
4.2 Objetivos Específicos.....	8
5. METODOLOGIA	8
5.1 Delineamento.....	8
5.2 Amostra.....	8
5.2.1 Critérios de Inclusão.....	8
5.2.2 Critérios de Exclusão.....	9
5.3 Materiais e Métodos.....	9
5.3.1 Coleta de Dados.....	9
<i>Avaliação nutricional</i>	9
<i>Escala FAST</i>	10
<i>Escala BPRS</i>	10
<i>Stress oxidativo</i>	10
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	11
7. ASPECTOS ÉTICOS	11
8. ORÇAMENTO	11
CRONOGRAMA	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
ANEXOS	17
Anexo 1.....	17
Anexo 2.....	18
Anexo 3.....	19
Anexo 4.....	23

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia constitui o mais comum dos transtornos psiquiátricos graves. Em torno de 1% da população brasileira apresenta esquizofrenia (Mari, Leitão, 2000), sendo a incidência de 1 a 7 casos novos por ano a cada 10.000 habitantes, dependendo do critério diagnóstico adotado. Casos novos são raros antes da puberdade e após os cinquenta anos (Mari, Leitão, 2000).

O diagnóstico envolve o reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas associados ao prejuízo do funcionamento ocupacional ou social (DSM-IV-TR, 2003). Os sintomas podem ser classificados em positivos e negativos, sendo que os positivos refletem um excesso ou distorção das funções normais, como delírios e alucinações, e os negativos trazem uma diminuição ou até a perda dessas funções, como a retirada de contatos sociais e o abrandamento de respostas emocionais (DSM-IV-TR, 2003).

O tratamento da esquizofrenia tem como ênfase o uso de medicamentos antipsicóticos, que têm sido fundamental para melhora dos sintomas. Estes indivíduos requerem um sistema de cuidados multidisciplinar, desde uma abordagem terapêutica, farmacológica, intervenções psicológicas, nutricionais e sociais (Mojtabai et al, 1998). O desenvolvimento escolar e profissional destes pacientes tende a ser afetado pela patologia e estes indivíduos terão dificuldade de ingressar na universidade e até concluir estudos, além de dificuldade de assumir posições de trabalho que exijam maior responsabilidade. Como resultado, o status sócio-econômico destes pacientes é reduzido após o início da doença.

Os antipsicóticos típicos são associados com sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo, distonias, acatisia e discinesia tardia) e outros eventos adversos graves que têm conseqüências significativas na qualidade de vida. Já os antipsicóticos atípicos podem trazer maior segurança e tolerabilidade e tem demonstrado ser significativamente mais eficazes que os típicos no controle dos sintomas negativos da psicose e em inúmeras escalas de qualidade de vida e de funcionamento social (incluindo Global Assessment of Functioning, Quality of Life Scale, Functional Status Questionnaire e Psychosocial Aptitude Rating Scale) (Saleem et al, 2002; Monteiro, Louzã, 2007).

Entretanto, apesar das vantagens, o uso dos atípicos está associado a um aumento importante no peso e alterações metabólicas, como as dislipidemias, síndrome metabólica e diabetes. Obesidade e sobrepeso estão presentes em 40-60% desta população, sendo que os fatores de risco cardiovasculares são cerca de duas vezes maiores do que na população em geral (Birkenaes et al, 2007). Como conseqüência, a doença cardiovascular já é a principal causa de mortalidade dos pacientes com esquizofrenia (Elkis et al, 2008).

Além dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, a obesidade também está associada à incapacidade funcional (Ferraro et al, 2002). O ganho de peso prejudica o funcionamento físico, reduzindo a qualidade de vida e piorando o funcionamento mental.

Portanto, obesos tem pior saúde geral (Strassnig et al, 2003) e os níveis de incapacidade funcional nesta população estão aumentando (Alley, Chang, 2007). Em doenças psiquiátricas, o ganho de peso também contribui para piores conseqüências médicas e psicológicas, piorando a qualidade de vida (Catapano, Castle, 2004; Kawachi, 1999).

A esquizofrenia é associada a diversas disfunções sociais, psicológicas e ocupacionais (Saleem et al, 2002). Apesar de um grande número de pesquisas descreverem alterações cognitivas na esquizofrenia, ainda não há uma concordância em relação ao padrão desses déficits. Contudo, alterações cognitivas têm apresentado correlação significativa com o nível de prejuízo funcional (Monteiro, Louzã, 2007). Portanto, as alterações cognitivas são bons preceptores das mudanças na funcionalidade (Harvey et al, 2003).

O status funcional, ou funcionalidade, é um conceito complexo e multidimensional que engloba a capacidade do indivíduo em realizar suas atividades de vida diária e de participar em diversas situações cotidianas (Clauser, Bierman, 2003). Envolve por exemplo, a capacidade para trabalhar, estudar, viver independentemente, ter atividades de lazer, manter relacionamentos com amigos e familiares, vida amorosa e está incorporado nas escalas sobre a avaliação da qualidade de vida (Elgie, Morselli, 2007; Martinez-Arán et al., 2007; Fleck et al, 1999).

Já os domínios cognitivos podem incluir a memória, atenção/vigilância, aprendizagem verbal, aprendizagem visual, raciocínio e resolução de problemas e velocidade de processamento (Green et al, 2004; Nuechterlein et al, 2005).

Assim como os prejuízos cognitivos, os prejuízos funcionais também são observados tanto no início da doença, como na população de alto risco para psicose, com impacto significativo sobre as atividades da vida diária. Em contraste com o curso episódico dos sintomas psicóticos, as conseqüências funcionais tendem a ser estáveis por longo tempo em praticamente todos os pacientes, independentemente da gravidade do quadro (Sharma, Antonova, 2003; Niendam et al, 2006).

Na última década, observa-se o aumento no reconhecimento da importância em se medir o impacto das doenças nas habilidades funcionais dos indivíduos (Patterson et al, 1998). Déficits funcionais e neuropsicológicos são encontrados na maioria dos pacientes esquizofrênicos (Bowie et al, 2008; Heslegrave et al, 1997) tendo grande relação com o baixo nível de escolaridade, maior gravidade dos sintomas extrapiramidais e maiores déficits cognitivos (Patterson et al, 1998). Estes pacientes têm dificuldades significativas no funcionamento adaptativo e têm problemas com o cuidado pessoal, relação interpessoal e vida profissional (Rudman-Laliberte et al, 2000).

Os sintomas psicóticos e os déficits neurocognitivos contribuem de forma independente (Perlick et al, 2008) para a diminuição da qualidade de vida na esquizofrenia,

sendo que os sintomas contribuem com maior intensidade (Mohamed et al, 2008; Heslegrave et al, 1997; Ertuğrul, Uluğ, 2002). Alguns estudos relatam associação tanto com sintomas positivos quanto negativos (Breier et al, 1991), enquanto outros apenas com sintomas negativos (Dickerson et al, 1996).

Há uma falta de instrumentos adequados para medir a funcionalidade nas doenças psiquiátricas de forma geral, o que tem sido uma marca da escassez de pesquisas nesta área (Jaeger, Vieta, 2007). A FAST (functional assessment short test) foi desenvolvida no Programa de Transtorno Bipolar de Barcelona, Espanha, com o objetivo de avaliar prejuízos no funcionamento como: autonomia, trabalho, cognição, finanças, relacionamentos interpessoais e lazer (Rosa et al, 2007), e se mostra adequada para avaliar a funcionalidade em outros transtornos mentais (Cacilhas, 2008).

A comprovada baixa qualidade de vida em pacientes esquizofrênicos (Cardoso et al, 2005) tem uma forte relação com distúrbios relacionados à alimentação, como a obesidade, e alterações metabólicas, como stress oxidativo.

Os pacientes esquizofrênicos apresentam alto índice de transtorno emocional como depressão e ansiedade (Cardoso et al, 2007), e sabe-se que alterações emocionais interferem fortemente nas escolhas alimentares (Verde, 2007). Estes pacientes também possuem uma grande prevalência de sobrepeso e obesidade (Leitão-Azevedo et al, 2006; Leitão-Azevedo et al, 2007). A união destes diferentes fatores emocionais, físicos, psicológicos e sociais interagem, sendo que o ganho de peso modifica a auto-estima e a atividade social dos pacientes, com conseqüências na qualidade de vida e funcionalidade.

Faulkner e colaboradores (2007) relacionaram a qualidade de vida de esquizofrênicos com suas medidas antropométricas e encontraram uma forte relação entre o aumento da circunferência abdominal (CA) e baixa qualidade de vida (Faulkner et al, 2007). O índice de massa corporal (IMC) elevado e o ganho de peso também foram identificados como fatores associados a uma baixa qualidade de vida tanto em pacientes esquizofrênicos quanto na população geral (Han et al, 1998; Allison et al, 2003). O aumento da adiposidade e peso introduz limitações no funcionamento físico o que, por sua vez, restringe as atividades de vida diária. Portanto, estima-se que a prevenção e tratamento precoce do ganho de peso nesta população sejam indicados como uma estratégia para melhorar o funcionamento físico e a qualidade de vida (Faulkner et al, 2007).

Outros problemas decorrentes da alimentação inadequada, como obesidade, dislipidemia e diabetes, além de prejudicarem o funcionamento psicossocial, também estão associados à aceleração de processos biológicos, como a excessiva produção de radicais livres, que gera uma condição denominada stress oxidativo (Garcia-Alonso et al, 2004).

A alimentação pode resultar em efeitos protetores ou danosos. Alguns alimentos possuem substâncias, denominadas antioxidantes não enzimáticos, que são responsáveis

pela redução significativa dos efeitos adversos dos radicais livres (Monsen, 2000). Destacam-se alguns minerais (zinco, selênio e ferro), vitaminas (ácido ascórbico, vitamina E, vitamina A, riboflavina), carotenóides (beta-caroteno, licopeno e luteína) e bioflavonóides (genisteína, quercetina, extrato de ginkgo biloba) (Papás, 1999; Leite, Sarni, 2003). Existem também os antioxidantes enzimáticos celulares que são as enzimas superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutatona peroxidase (GPx), que provêem a primeira linha de defesa endógena (Bulkley, 1983), já o ácido tio-barbitúrico (TBARS) é considerado um marcador direto de peroxidação de células lipídicas (Gama et al, 2008).

Nesse contexto, o consumo de nutrientes antioxidantes pode ter efeito positivo na prevenção das modificações biológicas do stress oxidativo (Bianchi, Antunes, 1999). Sabe-se que vitaminas antioxidantes atuam na prevenção do câncer (Garcia-Alonso et al, 2004; Bianchi, Antunes, 1999), exercem um papel protetor na redução da oxidação do LDL-colesterol, prevenindo a hipercolesterolemia (Garcia-Alonso et al, 2004), e também tem um papel promissor em atenuar os efeitos da produção descontrolada de radicais livres em pacientes graves, acarretando a redução do risco de complicações infecciosas, melhor cicatrização, além do menor tempo de permanência hospitalar (Barbosa et al, 2007).

Antioxidantes também podem reduzir os sintomas de depressão, melhorar as funções cognitivas e a qualidade de vida (Volchegorskii, Mester, 2007), influenciando de forma favorável o bem-estar social e funcional (Verde, 2007).

Por outro lado, diferentes fatores podem influenciar negativamente a condição fisiopatológica cerebral e sistêmica. O stress oxidativo, que já foi identificado na fisiopatologia da esquizofrenia (Gama et al, 2008; Herken et al, 2001; Gama et al, 2006) produz efeitos deletérios, com indução da peroxidação lipídica nas membranas, proteínas e genes (Mahadik et al, 2001), que por sua vez está associado a complicações no tratamento da doença, como sintomas positivos e negativos e discinesia tardia. Assim como em outras patologias, o uso de vitaminas antioxidantes demonstrou melhora nos sintomas psicopatológicos da esquizofrenia (Zhang et al, 2006). Um estudo onde pacientes esquizofrênicos foram suplementados com antioxidantes por 4 meses, comprovou um aumento na qualidade de vida (Heinrich's quality of life scale - QLS) e redução da psicopatologia (brief psychiatric rating scale – BPRS e positive and negative syndrome scale - PANSS) (Arvindakshan et al, 2003).

Estudos têm demonstrado que a alimentação dos pacientes esquizofrênicos é rica em gorduras e pobre em fibras e vitaminas (fontes de antioxidantes), quando comparados com a população geral (McCreadie et al, 1998), refletindo as más escolhas alimentares destes pacientes e sua associação com a obesidade (Brown et al, 1999). Poderíamos então questionar se esta alimentação pobre em antioxidantes poderia ser um dos fatores que propiciam o desenvolvimento dos sintomas de depressão, da baixa qualidade de vida e

funcionalidade, bem como do stress oxidativo que tem relação com a própria fisiopatologia da esquizofrenia.

2. JUSTIFICATIVA

Sabe-se que pacientes esquizofrênicos tem uma baixa qualidade de vida, aumento no stress oxidativo e grande prevalência de sobrepeso e obesidade. Porém, estes fatores, até então, foram estudados apenas separadamente, não havendo estudos enfocando o stress oxidativo e funcionalidade em esquizofrênicos.

3. HIPÓTESE

Existe associação positiva entre stress oxidativo e prejuízos na funcionalidade em pacientes esquizofrênicos?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre os níveis de funcionalidade e stress oxidativo em pacientes esquizofrênicos obesos e não obesos.

4.2 Objetivos Específicos

- relacionar a funcionalidade com medidas antropométricas (IMC, circunferência da cintura) avaliando se os pacientes obesos têm maiores prejuízos na funcionalidade e no stress oxidativo.
- relacionar a funcionalidade com medidas bioquímicas (perfil lipídico, glicose).
- relacionar os sintomas psiquiátricos com a funcionalidade, obesidade e stress oxidativo.

5. METODOLOGIA

5.1 Delineamento

Estudo transversal com pacientes diagnosticados com Esquizofrenia, atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ/HCPA).

5.2 Amostra

Considerando o estudo de Rosa et al (2007) e Gama et al (2008) calculou-se o tamanho da amostra para comparar a funcionalidade com o stress oxidativo, adotando uma confiança de 95%, poder de 90% e uma correlação de, no mínimo, 0.3 entre as variáveis (Hulley et al, 2003), necessitaremos de, no mínimo, 113 pacientes.

5.2.1 Critérios de Inclusão

A população estudada compreenderá homens de 18 a 65 anos, com diagnóstico de esquizofrenia de acordo com DSM-IV e CID-10. Todos freqüentadores do PRODESQ/HCPA, em uso de medicação antipsicótica clozapina ou haloperidol.

5.2.2 Critérios de Exclusão

Serão excluídos do estudo pacientes que tiverem o início do tratamento com medicação antipsicótica a menos de três meses.

5.3 Materiais e Métodos

5.3.1 Coleta de Dados

Avaliação nutricional

A equipe coletará os dados através de entrevistas realizadas com os pacientes que aceitarem participar da pesquisa, onde eles responderão oralmente a um questionário (anexo 1) e terão seus dados antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal, percentual de gordura) e pressão arterial (PA) medidos e exames sanguíneos (Colesterol Total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, glicose de jejum) que são de rotina solicitados. A avaliação nutricional será realizada por nutricionistas da equipe. Com a utilização destes dados será possível realizar a classificação do estado nutricional dos pacientes.

Para verificar o peso corporal, os indivíduos devem estar descalços, vestindo roupas leves. Será utilizada uma balança digital antropométrica, da marca Filizola, devidamente aferida e a altura será verificada com o auxílio de um estadiômetro afixado na parede, com variação de 0,1cm, onde os indivíduos serão posicionados em pé, descalços, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao longo do corpo. Através da razão peso (Kg)/altura (m)² será possível classificá-los quanto ao IMC em: baixo peso (<18,49 Kg/m²), eutrófico (18,5 – 24,99 Kg/m²), sobrepeso (25 – 29,99 Kg/m²) e obesidade (≥ 30 Kg/m²), de acordo com FAO/OMS (1998).

A PA será aferida com o paciente sentado, após 5 minutos de repouso, conforme procedimentos-padrão, classificado como pressão sanguínea elevada quando ≥ 130/85 mmHg (ATP III, 2001).

A circunferência abdominal será medida na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior (I Diretriz, 2005), com auxílio de fita métrica inelástica, tendo como unidade de referência até 94cm – classificação normal e acima de 94cm – circunferência abdominal elevada, para o sexo masculino (IV Diretriz, 2007).

O percentual de gordura será medido através de bioimpedância elétrica da marca Omron BF 300, classificado segundo Lohman (1992) como: ≤ 5% risco nutricional; 6-14% abaixo da média; 15% média; 16-24% acima da média; ≥ 25% risco para doenças associadas à obesidade, para o sexo masculino.

Os pacientes, após jejum de 12h, terão 5ml de sangue coletado no laboratório do HCPA, para posterior análise, no mesmo laboratório. A glicose, colesterol total, triglicerídeos

e HDL-c serão mensurados pelo método de enzima colorimetria. O LDL-c será calculado pela equação de Friedwald ($CT - HDL-c - TG/5$). Os níveis séricos de insulina serão mensurados por ensaio imunométrico eletroquimioluminescente (Roche, E-170).

Os resultados serão avaliados baseados na classificação do ATP III (2001) e da IV Diretriz brasileira sobre as dislipidemias e prevenção da aterosclerose, para colesterol (Colesterol Total abaixo de 200mg/dL; LDL-c abaixo de 100mg/dL; HDL-c acima de 40mg/dL; Triglicerídeos abaixo de 150mg/dL) e na classificação da ADA (2005) para glicose (Normal – glicemia de jejum entre 70 mg/dL e 99 mg/dL; Intolerância à glicose – entre 100 e 125mg/dL; Diabetes – igual ou superior a 126mg/dL em duas amostras diferentes).

Escala FAST

Para análise da funcionalidade será aplicada a escala FAST (functional assessment short test), um instrumento simples, de fácil e rápida aplicação, possui 24 itens com objetivo de avaliar os quinze dias prévios à aplicação (anexo 2). Será administrada por um pesquisador previamente treinado, seguindo o manual de administração explicativo.

Escala BPRS

Para classificação dos sintomas psiquiátricos será aplicada a escala BPRS (brief psychiatric rating scale). Possui 18 itens, onde considera tanto medidas observacionais quanto a partir de entrevista (anexo 3). Pode ser subdividida em sintomas positivos, sintomas negativos e sintomas afetivos (Andersen et al, 1989). Será aplicada por um psiquiatra da equipe, devidamente habilitado para tal.

Stress oxidativo

Os parâmetros de stress oxidativo utilizados serão as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) e o marcador de dano oxidativo em lipídios TBARS (tiobarbituric acid reactive substances). As amostras serão coletadas no laboratório do HCPA para posterior análise pela equipe bioquímica do laboratório de psiquiatria molecular.

Superóxido Dismutase - SOD

A atividade da SOD é determinada espectrofotometricamente em amostras sanguíneas medindo a inibição da proporção de formação autocatalítica adrenocromo a 480 nm em uma reação contendo 1nmol/l de adrenalina (pH 2) e 50 nmol/ de glicina (pH 10.2). Esta reação é realizada em uma temperatura constante de 30°C durante 3 minutos. A atividade enzimática é expressa como unidades de superóxido dismutase por grama de proteína. Uma unidade é definida como o valor da enzima que inibe a proporção de formação de adrenocromo a 50% (Mirsa, Fridovich, 1972).

Catalase – CAT

A atividade da CAT é dosada pelo método de Chance e Machley (1954). Brevemente, em um cubeta de quartzo é adicionado 1,980ml de fosfato buffer (pH = 7.0, 50

mM) e 20 µL de H₂O₂ (3 mM diluído). Uma unidade de catalase decompõe 1 µmol de peróxido de hidrogênio por mg de proteína por minuto em pH 7.4.

Glutathione Peroxidase – GPx

A reação é efetuada a 25°C em 600 µL de solução contendo 100 mM de tampão de fosfato de potássio pH 7.7, 1 mM EDTA, 0.4 mM de azida sódica, 2 mM GSH, 0.1 mM NADPH, 0.62 U GSH redutase. A atividade da GPx é avaliada usando tert-butylhydroperoxide como substrato a 340 nm. A oxidação espontânea do NADPH é subtraída da razão de reação global. A atividade da GPx é expressa como nmol de NADPH oxidado por minuto por mg de proteína (Wendel, 1981).

Ácido tio-barbiturico (TBARS - tiobarbituric acid reactive substances)

Os níveis de stress oxidativo serão avaliados pelo método TBARS, descrito por Wills (1966). Neste método, quando os radicais livres reagem com uma produção lipídica formam um composto chamado MDA, que em combinação com TBARS forma um composto rósea cuja absorvância é lida a 530 nm. Os resultado de MDA são expressos em nmol/ml.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As associações entre dados paramétricos serão avaliadas através de *Coefficiente de Correlação* e, em caso de comparações múltiplas, será utilizado o teste de *Análise de Variância* (Anova). Em relação às enzimas de stress oxidativo, será utilizado o teste *t-Student* para dados paramétricos ou o teste de *Mann-Whitney* para dados não paramétricos. Será utilizada a análise de *Regressão Linear Múltipla* para ajuste de fatores de confundimento (idade, obesidade, IMC, CA).

A análise estatística será realizada através do programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS), versão 14.0. Um $p < 0,05$ será considerado significativo.

7. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 4), pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do HCPA (08-436).

Serão mantidos sigilo, privacidade e anonimato dos dados coletados. Os pacientes não serão identificados, somente os dados globais serão divulgados em função de sua relevância científica. Esta pesquisa não oferece risco algum para os pacientes que participarem. Os participantes que aceitarem participar do estudo assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

8. ORÇAMENTO

Os valores foram orçados para 113 pacientes.

As consultas, os exames de glicose e perfil lipídico fazem parte da rotina do Ambulatório de Esquizofrenia do HCPA. As enzimas para stress oxidativo CAT, GPx e SOD foram custeadas pelo projeto 08.229, o qual terá a fase de coleta de dados ocorrendo paralelamente ao presente estudo.

Os custos orçados pelo projeto serão financiados pelo FIPE/HCPA.

ORÇAMENTO

N.º Projeto: 08-436
 Pesq. Resp.: Prof. Paulo Abreu
 Delineamento: transversal
 N= 113

Quant.	Custos		Vir. Unit.	Vir. Total
		Descrição		
113		Colesterol total**	1,85	209,05
113		LDL**	3,51	396,63
113		triglicerídeos**	3,51	396,63
113		HDL**	3,51	396,63
113		glicose**	1,85	209,05
226		Fotocópias TCLE	0,15	33,90
678		Fotocópias de Escalas	0,15	101,70
1		superoxíde dismutase assay kit*	717,00	717,00
1		catalase assay kit*	717,00	717,00
1		glutathione peroxidase assay kit*	717,00	717,00
2		TBARS assay kit	368,00	736,00
113		coletas de sangue	3,00	339,00
6		Taxa de bancada	60,00	360,00
				-
TOTAL				5.329,59

*Materiais já orçados no proj 08-229 e serão usados paralelamente.

**Exames de rotina

Financiamento FIPE

R\$ 1.570,60


 Marta
 Seção de Apoio Logístico - GPPG
 Data: 17/09/08

CRONOGRAMA

	1ºsem/2009	2ºsem /2009	1ºsem /2010	2ºsem /2010
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	X	X		
COLETA DE DADOS	X	X		
ANÁLISE DO MATERIAL			X	
ANÁLISE DOS DADOS			X	
REDAÇÃO DO ARTIGO	X	X	X	X

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alley DE, Chang VW. The changing relationship of obesity and disability, 1988-2004. *JAMA*. 2007; 298(17):2020-2027.
- Allison, DB, Mackell, JA, McDonnell, DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2003; 54: 565–567.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(1):4-36.
- Andersen J, Larsen JK, Schultz V, Nielsen BM, Korner A, Behnke K, Munk-Andersen E, Butler B, Allerup P, Bech P. The Brief Psychiatric Rating Scale. Dimension of schizophrenia-reliability and construct validity. *Psychopathology*. 1989; 22(2-3):168-176.
- Arvindakshan M; Ghate M; Ranjekar PK; Evans DR; Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003; 62(3):195-204.
- Barbosa Eliana, Moreira Emília Addison Machado, Faintuch Joel, Pereima Mauricio José Lopes. Suplementação de antioxidantes: enfoque em queimados. *Rev. Nutr.* 2007; 20(6):693-702.
- Bianchi, Maria De Lourdes Pires E Antunes, Lusânia Maria Greggi. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev. Nutr.* 1999; 12(2):123-130.
- Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Birkeland KI, Friis S, Sundet K, Andreassen OA. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(6):917-923.
- Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(5):505-511.
- Breier A, Schreiber JI, Dyer J, Pickler D. National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Arch General Psychiatry*. 1991; 48: 239– 249.
- Brown, S., Birthwistle, J., Roe, L., Thompson, C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol. Med*. 1999; 29(3): 697– 701.
- Bulkley GB. The role of oxygen free radical in human disease processes. *Surgery*. 1983; 94(3): 407-413.
- Cacilhas, AA. Mensuração de funcionalidade em pacientes bipolares: avaliação das propriedades psicométricas da fast (functional assessment short test)- versão em português. Porto Alegre; s.n; 2008. 66 p. Dissertação de mestrado. In press.
- Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, Siqueira AL, Abreu MA, Fonseca JO. Factors associated with a low quality of life in schizophrenia. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21:1338-1348.
- Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, Siqueira AL, Silva JT, Fonseca JO. Depressão na esquizofrenia: prevalência e relação com a qualidade de vida. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23(9): 2035-2048.
- Catapano L, Castle D. Obesity in schizophrenia: what can be done about it? *Australas Psychiatry*. 2004; 12(1):23-25.
- Chance B, Machley AL. Assay of catalases and peroxidases. *Meth Enzimol*. 1954; 2:764-775.

- Clauser SB, Bierman AS. Significance of functional status data for payment and quality. *Health Care Finance Rev.* 2003; 24(3):1–12.
- Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in out-patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996; 21: 75– 83.
- DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Trad. Cláudia Dornelles. 4a ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2003.
- Elgie R, Morselli PL. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. *Bipolar Disorders* 2007;9:144-157.
- Elkis, Helio et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2008; 30(1): 77-85.
- Ertuğrul A, Uluğ B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2002; 105(3):196-201.
- 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(19):2486 –2497.
- FAO/OMS. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Genebra, 1998.
- Faulkner G, Cohn T, Remington G, Irving H. Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007; 90(1-3):174-178.
- Ferraro KF, Su Y, Greteback RJ, Black DR, Badylak SF. Body mass index and disability in adulthood: a 20- year panel study. *Am J Public Health.* 2002; 92(5): 834-840.
- Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação da qualidade de vida da OMS (WHOQOL- 100). *Rev Bras Psiquiatr.* 1999; 21(1):19-28.
- Gama, C.S.; Salvador, M.; Andreatza, A.C.; Kapczinski, F.; Belmonte-de-Abreu, P.S. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30(3):512-15.
- Gama, C.S.; Salvador, M.; Andreatza, A.C.; Lobato, M.I.; Kapczinski, F.; Belmonte-de-Abreu, P.S. Elevated serum thiobarbituric acid reactive substances in clinically symptomatic schizophrenic males. *Neuroscience Letters.* 2008; 433:270-273.
- Garcia-Alonso, Javier, Periago, M^a Jesús, Vidal-Guevara, M^a Luisa et al. Evaluación nutricional y estado antioxidante de un grupo de ancianos institucionalizados de Murcia (España). *ALAN.* 2004; 54(2):.180-189.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry.* 2004; 56:301–307.
- Han, TS, Tjhuis, MAR, Lean, MEJ, Seidell, JC. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. *American Journal of Public Health.* 1998; 88: 1814–1820.
- Harvey PD, Bertisch H, Friedman JI, et al. The course of functional decline in geriatric patients with schizophrenia: cognitive-functional and clinical symptoms as determinants of change. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003;11:610–619.
- Herken, H.; Uz, E.; Ozyurt, H.; Sogut, S.; Virit, O.; Akyol, O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2001; 6(1):66-73.
- Heslegrave Rj, Awad Ag, Voruganti Lnp. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on quality of life in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22: 235– 243.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS. Delineamento Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica. 2 edição. Porto Alegre: Artmed, 2003. 374p.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005; 84(1):3-28.

IV Diretriz Brasileira Sobre as Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(1)2-19.

Jaeger J, Vieta E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. Bipolar Disord. 2007; 9(1-2):1-2.

Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. J Clin Psychiatry. 1999; 60(Suppl 21):5-9.

Leitão-Azevedo Carmen Lúcia, Abreu Martha Guerra Belmonte de, Guimarães Lísia Rejane, Moreno Dolores, Lobato Maria Inês, Gama Clarissa Severino et al. Sobrepeso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado com o uso de outros antipsicóticos. Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul. 2006; 28(2):120-128.

Leitao-Azevedo, Carmem Lucia, Guimaraes, Lísia Rejane, Lobato, Maria Inês et al. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. Rev. psiquiatr. clín. 2007;34 (2): 184-188.

Leite HP, Sarni RS. Radicais livres, antioxidantes e nutrição. Rev Brás Nutr Clin. 2003; 18(2):60-65.

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

Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2001; 25(3):463-493

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

Martinez-Arán A, Vita E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. Bipolar Disord. 2007; 9:103-113.

McCreadie, R., Macdonald, E., Blacklock, C., Tilak-Singh, D., Wiles, D., Halliday, J., Paterson, J. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. Br. Med. J. 1998; 317: 784-785.

Mirsa HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. J Biol Chem. 1972; 217:3170-3175.

Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of Cognition and Psychopathology to Functional Impairment in Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2008;

Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of Psychosocial Treatments in Management of Schizophrenia: A Meta-Analytic Review of controlled outcome Estudios. Schizophr Bull. 1998; 24(4): 569-587.

Monsen, ER. Dietary Reference Intakes for The Antioxidant Nutrients Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids . Journal of the American Dietetic Association. 2000; 100(6):637 – 640.

Monteiro LC, Louzã MR. Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas. Rev. Psiq. Clin. 2007; 34(supl 2): 179-183.

Niendam, TA; Bearden, CE; Johnson, JK; McKinley, M; Loewy, R; O'Brien, M. Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophrenia Research*. 2006; 84: 100-111.

Nuechterlein KH, Robbins TW, Einat H. Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summary of recommendations from breakout group 2 at the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull*. 2005; 31:870-874.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrição Clínica e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.

Papas AM. Diet and antioxidant status. *Food Chem Toxicol*. 1999; 37(9-10):999-1007.

Patterson TL; Klapow JC; Eastham JH; Heaton RK; Evans JD; Koch WL; Jeste DV. Correlates of functional status in older patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1998; 80(1):41-52.

Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R, Bingham S, Collins J. Association of symptomatology and cognitive deficits to functional capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008; 99(1-3):192-199.

Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007; 7:3:5.

Rudman-Laliberte D, Yu B, Scott E, Pajouhandeh P. Exploration of the perspectives of persons with schizophrenia regarding quality of life. *Am J Occup Ther*. 2000; 54: 134- 147.

Saleem P; Olié JP; Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17(1):1-8.

Sharma, T; Antonova, L. Cognitive function in schizophrenia deficits: functional consequences and future treatment. *Psychiatric Clinics of North America*. 2003; 26: 25-40.

Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003; 62(1-2):73-76.

Verde, Sara Maria Moreira Lima. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida. São Paulo; s.n; 2007. 136 p. Dissertação de mestrado. Acessado em: 26/05/2008. Disponível em: http://pandora.cisc.usp.br/teses/disponiveis/6/6133/tde-07032007-114040/publico/Dissertacao_Sara.pdf

Volchegorskii IA; Mester NV. The influence of 3-oxypyridine antioxidants on depression in patients with diabetes mellitus. *Klin Med (Mosk)*. 2007; 85(2):40-45.

Wendel A. Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1981; 77:325-333.

Wills ED. Mechanism of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J*. 1966; 99:667-676.

Zhang XY, Tan YL, Cao LY, Wu GY, Xu Q, Shen Y, Zhou DF. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Research*. 2006; 81:291-300.

ANEXOS**Anexo 1**

Avaliação Nutricional e Bioquímica

Nº Prontuário: _____ Data: ___/___/___
 Nome: _____
 Data de nascimento: _____ Idade: _____
 Raça: _____
 Faz acompanhamento dietoterápico? () Sim () Não Há quanto tempo? _____

Dados Antropométricos

Peso:
 Altura:
 IMC:
 Circunferência Abdominal:
 Circunferência do Quadril:
 Percentual de gordura corporal:
 Pressão arterial:

Avaliação Laboratorial

Glicose de Jejum:
 Colesterol Total:
 HDL-C:
 LDL-C:
 Triglicerídeos:

Medicação

Tempo de uso da medicação:
 Tipo de medicação:
 Dose:

Tabagista: () Sim () Não Há quanto tempo? _____
 Número de cigarros por dia: _____
 Uso de drogas: _____

Patologias atuais

DM tipo I () sim () não DM tipo II () sim não ()
 HAS () sim () não
 Dislipidemia () sim () não
 Obesidade () sim () não
 Outras: () não () sim Quais? _____
 Uso de anti-hipertensivo () sim () não Qual? _____
 Uso de dislipidêmico () sim () não Qual? _____

Anexo 2

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Nome: _____ Data: _____
 Prontuário: _____ Sexo: ()Feminino ()Masculino Idade: _____
 Diagnóstico: _____
 Medicação: _____
 Tempo: _____ min

Qual é o grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala:

(0) nenhuma ; (1) pouca; (2) bastante; (3) imensa

AUTONOMIA	(0) (1) (2) (3)
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0) (1) (2) (3)
2. Morar sozinho	(0) (1) (2) (3)
3. Fazer as compras da casa	(0) (1) (2) (3)
4. Cuidar de si mesmo (aspecto físico, higiene...)	(0) (1) (2) (3)
TRABALHO	(0) (1) (2) (3)
5. Realizar um trabalho remunerado	(0) (1) (2) (3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto necessário	(0) (1) (2) (3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0) (1) (2) (3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0) (1) (2) (3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0) (1) (2) (3)
COGNIÇÃO	(0) (1) (2) (3)
10. Concentrar-se em uma leitura ou filme	(0) (1) (2) (3)
11. Fazer cálculos mentais	(0) (1) (2) (3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0) (1) (2) (3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0) (1) (2) (3)
14. Aprender uma nova informação	(0) (1) (2) (3)
FINANÇAS	(0) (1) (2) (3)
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0) (1) (2) (3)
16. Fazer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
RELAÇÕES INTERPESSOAIS	(0) (1) (2) (3)
17. Manter uma amizade	(0) (1) (2) (3)
18. Participar de atividades sociais	(0) (1) (2) (3)
19. Dar-se bem com as pessoas à sua volta	(0) (1) (2) (3)
20. Convivência familiar	(0) (1) (2) (3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0) (1) (2) (3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0) (1) (2) (3)
LAZER	(0) (1) (2) (3)
23. Praticar esporte ou exercício	(0) (1) (2) (3)
24. Ter atividade de lazer	(0) (1) (2) (3)

Anexo 3

ESCALA BPRS (BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE)

ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSQUIÁTRICA – VERSÃO ANCORADA
Brief Psychiatric Rating Scale – Anchored – BPRS-A (Kane et al., 1988) – tradução de Romanu e Elkis (1996)

LONG ISLAND JEWISH – HILLSIDE MEDICAL CENTER
Hillside Division, Department of Research

Paciente: Número:
Entrevistado por: Data:
Fase: Semana:

INSTRUÇÕES. A escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Metade destes (itens 3, 4, 7, 13, 14, 16, 17 e 18 – em negrito) deve ser avaliada tomando por base observações feitas durante a entrevista. Para esses itens, 0 = não observado. Os demais itens (*em itálico*) devem ser avaliados a partir de informação *relatada* (ou seja, *subjetiva*) referente aos últimos Nesses itens, 0 = não relatado.

1. PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA – relato
Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários). Pontuar a partir de informação relatada (isto é, *subjetiva*).

0 – Não relatado.
1 – Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas.
2 – Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada, ou frequentemente fica levemente apreensivo.
3 – Moderado: Ocasionalmente muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência.
4 – Moderadamente grave: Frequentemente muito preocupado.
5 – Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo.
6 – Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.

2. ANSIEDADE relato
Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito à preocupação somática.

0 – Não relatado.
1 – Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso.
2 – Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso.
3 – Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso.
4 – Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso.
5 – Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.

3. RETRAIMENTO AFETIVO ods
Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (falta de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuadas deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

0 – Não observado.
1 – Muito leve: Ex.: ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador.
2 – Leve: Ex.: como acima, porém mais frequente.
3 – Moderado: Ex.: demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões.
4 – Moderadamente grave: Ex.: olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista.
5 – Grave: Ex.: como acima, porém mais persistente ou disseminado.
6 – Muito grave: Ex.: parece estar "aéreo", "nas nuvens" ou "viajando" (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com situação da entrevista (NÃO PONTUAR SE EXPLICADO PELA DESORIENTAÇÃO).

4. DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL ods
Grau de incompreensibilidade de fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (p. ex.: associações frías, incoerência, fuga de idéias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (p. ex.: "Meus pensamentos estão voando", "Não consigo manter o pensamento", "Meus pensamentos se misturam todos"). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.

- 0 - Não observado.
- 1 - Muito leve: Ex.: levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa.
- 2 - Leve: Ex.: frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista.
- 3 - Moderado: Ex.: ocasionalmente faz afirmações irrelevantes; uso infrequente de neologismos; ou associações moderadamente frouxas.
- 4 - Moderadamente grave: Como acima, porém mais freqüente.
- 5 - Grave: Desordem formal de pensamento presente durante a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil.
- 6 - Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.

5. SENTIMENTOS DE CULPA *relato*

Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.

- 0 - Não relatado.
- 1 - Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado.
- 2 - Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado; ou freqüentemente se sente levemente culpado.
- 3 - Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado; ou freqüentemente se sente moderadamente culpado.
- 4 - Moderadamente grave: Freqüentemente se sente muito culpado.
- 5 - Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado.
- 6 - Muito grave: Sentimento de culpa angustiante e constante; ou delírios de culpa disseminados.

6. TENSÃO *obs*

Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. NÃO pontuar a partir de experiências subjetivas relatadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (p. ex.: disresnia tardia).

- 0 - Não observado.
- 1 - Muito leve: Ex.: ocasionalmente agitado.
- 2 - Leve: Ex.: freqüentemente agitado.
- 3 - Moderado: Ex.: agita-se constantemente ou freqüentemente. Torce as mãos e puxa a roupa.
- 4 - Moderadamente grave: Ex.: agita-se constantemente. Torce as mãos e puxa a roupa.
- 5 - Grave: Ex.: não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar.
- 6 - Muito grave: Ande de maneira frenética.

7. MANEIRISMOS E POSTURA *obs*

Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidades de movimento; não pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar freqüência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.

- 0 - Não observado.
- 1 - Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa, por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infreqüentes.
- 2 - Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro, por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmicamente de um lado para o outro, movimentando os dedos de maneira anormal intermitentemente.
- 3 - Moderado: Ex.: adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo.
- 4 - Moderadamente grave: Ex.: adota e mantém posição de ioga durante toda a entrevista, movimentos incomuns em várias áreas do corpo.
- 5 - Grave: Como acima, porém mais freqüente, intencional ou disseminado.
- 6 - Muito grave: Ex.: postura bizarra durante maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.

8. IDÉIAS DE GRANDEZA *relato*

Auto-estima (autoconfiança) exagerada, ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. Não pontuar mera qualidade grandiosa das alegações (p. ex.: "Sou o pior pecador do mundo", "Todo o país está tentando me matar"), a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se o paciente nega talentos, poderes, etc. mesmo que ele afirme que outros digam que ele possui essas qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

- 0 - Não relatado.
- 1 - Muito leve: Ex.: é mais confiante que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica.
- 2 - Leve: Auto-estima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias.
- 3 - Moderado: Auto-estima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza.
- 4 - Moderadamente grave: Ex.: um único (e claramente definido) delírio de grandeza encapsulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos).
- 5 - Grave: Ex.: um único e claro delírio/sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado.
- 6 - Muito grave: Ex.: como acima, mas a quase-totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.

9. HUMOR DEPRESSIVO *relato*

Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, "estar na fossa", etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de identificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

- 0 - Não relatado.
- 1 - Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido.
- 2 - Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido; ou frequentemente se sente levemente deprimido.
- 3 - Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido; ou frequentemente se sente moderadamente deprimido.
- 4 - Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido.
- 5 - Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo.
- 6 - Muito grave: Sente-se muito deprimido quase o tempo todo.

10. HOSTILIDADE *relato*

Animosidade, desprezo, agressividade, desdémio por outras pessoas fora da situação de entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.

- 0 - Não relatado.
- 1 - Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva.
- 2 - Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva; ou ocasionalmente sente raiva moderada.
- 3 - Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva; ou frequentemente sente raiva moderada.
- 4 - Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva.
- 5 - Grave: Atuou sua raiva tornando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões.
- 6 - Muito grave: Atuou sua raiva em várias ocasiões.

11. DESCONFIANÇA *relato*

Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

- 0 - Não relatado.
- 1 - Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade.
- 2 - Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade.
- 3 - Moderado: Desconfiança mais frequente; ou ideias de referência passageiras.
- 4 - Moderadamente grave: Desconfiança disseminada; ou ideias de referência frequentes.
- 5 - Grave: Clares delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (p. ex.: um delírio encapsulado).
- 6 - Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.

12. COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES) *relato*

Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar "vozes na minha cabeça" ou "visões em minha mente", a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.

- 0 - Não relatado.
- 1 - Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação.
- 2 - Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias (p. ex.: ocasionais alucinações visuais sem forma; uma voz chamando o nome do paciente).
- 3 - Moderado: Como acima, porém mais frequentes (p. ex.: frequentemente vê a cara do diabo; duas vozes travam uma longa conversa).
- 4 - Moderadamente grave: As alucinações são experienciadas quase todo o dia, ou são fonte de incômodo extremo.
- 5 - Grave: Como acima e exerceu impacto moderado no comportamento do paciente (p. ex.: dificuldades de concentração que levam a um comprometimento do trabalho).
- 6 - Muito grave: Como acima, com grave impacto (p. ex.: tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatorias).

13. RETARDAMENTO MOTOR *obs*

Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. Não pontuar a partir das impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.

- 0 - Não observado.
- 1 - Muito leve: Significação clínica duvidosa.
- 2 - Leve: Ex.: conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos.
- 3 - Moderado: Ex.: conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada.
- 4 - Moderadamente grave: Ex.: conversa é arrastada, movimenta-se muito lentamente.
- 5 - Grave: Ex.: é difícil manter a conversa, quase não se movimenta.
- 6 - Muito grave: Ex.: conversa é quase impossível, não se move durante toda a entrevista.

14. FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA *obs*

Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com o entrevistador. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação do entrevista. Não pontuar a partir de relatos de ressentimento e recusa à cooperação fora da situação do entrevista.

- 0 - Não observado.
- 1 - **Muito leve:** Ex.: não parece motivado.
- 2 - **Leve:** Ex.: parece evasivo em certos assuntos.
- 3 - **Moderado:** Ex.: monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente.
- 4 - **Moderadamente grave:** Ex.: expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista.
- 5 - **Grave:** Ex.: recusa-se a responder a algumas questões.
- 6 - **Muito grave:** Ex.: recusa-se a responder à maior parte das questões.

15. ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO/DELÍRIOS *relato*

Gravidade de qualquer tipo de delírio - considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente age baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.

- 0 - Não relatado.
- 1 - **Muito leve:** Suspeita se ou há probabilidade de delírio.
- 2 - **Leve:** Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais).
- 3 - **Moderado:** Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento.
- 4 - **Moderadamente grave:** Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento.
- 5 - **Grave:** Delírios têm efeito significativo; por exemplo, negligência responsabilidades por causa de preocupações com a criança que é Deus.
- 6 - **Muito grave:** Delírio(s) tem (têm) impacto marcante; por exemplo, pára de comer porque acredita que a comida está envenenada.

16. AFETO EMBOTADO *obs*

Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por déficits na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO, no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência do comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

- 0 - Não observado.
- 1 - **Muito leve:** Ex.: ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção.
- 2 - **Leve:** Ex.: expressão facial levemente diminuída, ou voz levemente monótona, ou gestualidade levemente limitada.
- 3 - **Moderado:** Ex.: como acima porém mais intenso, prolongado ou freqüente.
- 4 - **Moderadamente grave:** Ex.: achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas de três características: falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada.
- 5 - **Grave:** Ex.: profundo achatamento de afeto.
- 6 - **Muito grave:** Ex.: voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.

17. EXCITAÇÃO *obs*

Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

- 0 - Não observado.
- 1 - **Muito leve:** Significação clínica duvidosa.
- 2 - **Leve:** Ex.: às vezes irritado ou expansivo.
- 3 - **Moderado:** Ex.: freqüentemente irritado ou expansivo.
- 4 - **Moderadamente grave:** Ex.: constantemente irritado ou expansivo; ou às vezes enfurecido ou eufórico.
- 5 - **Grave:** Ex.: enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista.
- 6 - **Muito grave:** Ex.: como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser encerrada prematuramente.

18. DESORIENTAÇÃO *obs*

Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.

- 0 - Não observado.
- 1 - **Muito leve:** Ex.: parece um pouco confuso.
- 2 - **Leve:** Ex.: indica 1993 quando é, na verdade, 1994.
- 3 - **Moderado:** Ex.: indica 1982.
- 4 - **Moderadamente grave:** Ex.: não sabe ao certo onde está.
- 5 - **Grave:** Ex.: não faz idéia de onde está.
- 6 - **Muito grave:** Ex.: não sabe quem é.

Anexo 4**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Convite à participação.

Estamos convidando o senhor (a) ou seu familiar a participar da pesquisa "Funcionalidade e Stress Oxidativo em Pacientes Esquizofrênicos com e sem Obesidade" que tem por objetivo avaliar se existe relação entre a funcionalidade em pacientes obesos e não obesos e se há associação com o stress oxidativo.

A funcionalidade engloba a capacidade do indivíduo em realizar suas atividades de vida diária como, por exemplo, a capacidade para trabalhar, estudar, ter atividades de lazer, entre outros. O stress oxidativo é uma disfunção no organismo que pode ser causada por uma alimentação inadequada, entre outros fatores.

A realização deste estudo justifica-se pela falta de estudos relacionando a funcionalidade de pacientes esquizofrênicos e seu comportamento alimentar, bem como, sua relação com o stress oxidativo.

O paciente será entrevistado pela equipe responsável pela pesquisa, passará por uma avaliação nutricional e psiquiátrica e terá exames sanguíneos solicitados. As entrevistas/avaliações serão realizadas no hospital, no dia em que o paciente tiver consulta com o psiquiatra. A coleta de sangue será agendada para uma data estabelecida pelo paciente e/ou familiar e será realizada em jejum de 12 horas.

Não será feita nenhuma alteração no seu tratamento. Todos os procedimentos realizados são rotineiros e os profissionais capacitados.

A pesquisa oferece riscos mínimos aos pacientes envolvidos. Pode causar um pequeno desconforto ou hematomas (manchas roxas) no momento da coleta de sangue, que serão passageiros.

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos deste estudo de forma clara. Recebi informações a respeito da avaliação na qual serei submetido (ou meu familiar) e esclareci todas as dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novos esclarecimentos e modificar a decisão se eu assim desejar, sem, no entanto, sofrer qualquer represália por parte do pesquisador. Os pesquisadores certificaram-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e que terei liberdade para retirar meu consentimento de participação na pesquisa, se assim o decidir, sem prejuízo ao tratamento.

Se for do meu interesse, poderei ter acesso aos resultados da pesquisa assim que esta for disponibilizada.

Caso tenha novas perguntas sobre este estudo, devo chamar: a pesquisadora Nutricionista Karine Zortéa pelos telefones: 51 33816561/84296901; o responsável pelo projeto Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu no Departamento de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS; ou o Comitê de Ética e Pesquisa/HCPA pelo telefone 21018304.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento e aceito participar do presente estudo.

Assinatura do Paciente

Nome do Paciente

____/____/____

Assinatura do Pesquisador

Nome do Pesquisador

Este formulário foi lido para _____ (nome do paciente)
em ____/____/____ (data) pelo _____ (nome do
pesquisador) enquanto eu estava presente.

Assinatura da testemunha

Nome da testemunha

Anexo 2. Documento de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 08-436 **Versão do Projeto:** 26/09/2008 **Versão do TCLE:** 30/09/2008

Pesquisadores:

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU
KARINE ZORTEA
CLARISSA SEVERINO GAMA
MARIA INES RODRIGUES LOBATO
LISIA REJANE GUIMARAES
KEILA MARIA MENDES CERESER

Título: FUNCIONALIDADE E STRESS OXIDATIVO EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS COM E SEM OBESIDADE

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 30 de setembro de 2008.



Profª Nadine Clausell

Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Anexo 3. Apresentação parcial dos resultados. Congresso brasileiro de Psiquiatria, São Paulo, 2009.



Perfil nutricional de pacientes com esquizofrenia frequentadores do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Karine Zortéa^{1,2}; Lísia Rejane Guimarães^{1,2}; Joelso Peralta²; Clarissa Severino Gama^{1,2,3}; Paulo Silva Belmonte-de-Abreu^{1,2,3}

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisas, Laboratório de Psiquiatria Molecular

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina

Introdução: Pacientes com esquizofrenia apresentam alta prevalência de sobrepeso e obesidade¹. Sua comprovada baixa qualidade de vida² tem uma forte relação com distúrbios relacionados à alimentação, como a obesidade, e alterações metabólicas, como stress oxidativo. Surge então, o interesse de avaliarmos o estado nutricional dos pacientes atendidos por um programa de reabilitação social (CAPS).

Métodos: A coleta de dados foi realizada através de entrevista com os pacientes que aceitaram participar voluntariamente da pesquisa, onde eles responderam oralmente a um questionário de avaliação nutricional e tiveram seus dados antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal (CA), percentual de gordura e pressão arterial (PA)) aferidos por nutricionistas da equipe. Com a utilização destes dados foi realizada a classificação do estado nutricional dos pacientes. Todos possuem diagnóstico de esquizofrenia, são usuários de medicação antipsicótica e frequentadores do CAPS. Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS 17.0.

Resultados: A amostra foi constituída de 40 indivíduos com idade média de 38,7 ±9,41 anos sendo a maior parte do sexo masculino (65%). A média de peso encontrada foi 75,39kg ±15,73kg e o IMC médio apresentou-se dentro dos parâmetros de sobrepeso (26,76kg/m² ±4,78kg/m²), sendo 45% dos pacientes eutróficos e 55% com sobrepeso/obesidade segundo classificação da OMS/98.

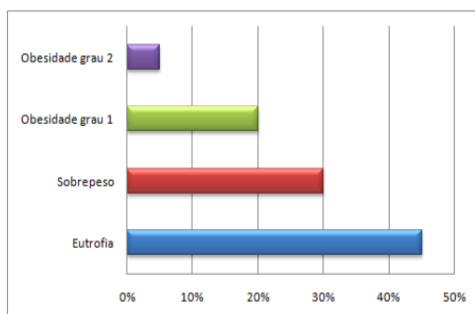


Gráfico 1 – Classificação de pacientes com esquizofrenia em relação ao Índice de Massa Corporal (OMS/98)

A CA e percentual de gordura corporal apresentaram-se elevados na maioria dos pacientes (62,5% e 92,5%, respectivamente). Encontrou-se PA normal em 70% dos pacientes, 20% apresentam níveis elevados e 10% níveis limitrofes.

O tabagismo está presente em 40% dos pacientes sendo que a maioria fuma uma (20%) ou duas (12,5%) carteiras de cigarro ao dia.

Tabela 1 – Dados descritivos da amostra

	n	Média ±DP
Idade (anos)	40	38,7±9,41
Peso (kg)	40	75,39±15,74
IMC (kg/m ²)	40	26,76±4,78
Gordura Corporal (%)	38	29,30±7,57
CA (cm)	40	94,75±13,2

IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal.

Conclusão: Os pacientes apresentaram níveis aumentados de circunferência abdominal, percentual de gordura corporal e excesso de peso. Atualmente, o excesso de peso é um evento comum entre estes pacientes, tendo sido demonstrado que os mesmos apresentam um IMC significativamente maior do que os pacientes psiquiátricos sem o diagnóstico de esquizofrenia e do que a população geral. Estudos prévios sugerem que o excesso de peso pode reduzir a auto-estima, possibilitando o abandono do tratamento. É importante ressaltar que estes indicadores são fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Portanto, sugere-se a necessidade de avaliação dos hábitos alimentares e o acompanhamento nutricional destes pacientes, além da clínica médica, psiquiátrica e psicológica, visando à prevenção de doenças associadas à obesidade.

Referências:

- ¹Leitao-Azevedo, CL, Guimaraes, LR, Lobato, MI et al. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. Rev. psiquiatr. clín. 2007;34 (2): 184-8.
- ²Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, Siqueira AL, Abreu MA, Fonseca JO. Factors associated with a low quality of life in schizophrenia. Cad Saúde Pública. 2005; 21:1338-48.

Financiamento: FIPE-HCPA, CNPq

www.inct.info