UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL REI
MESTRADO ACADÊMICO EM ENFERMAGEM

JEIZZIANI APARECIDA FERREIRA PINTO

ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS GENES *ANKK1*, *DRD*2 E *DRD*3 E A ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES EM USO DE CLOZAPINA

Divinópolis
2016

JEIZZIANI APARECIDA FERREIRA PINTO

ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS GENES *ANKK1*, *DRD*2 E *DRD*3 E A ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES EM USO DE CLOZAPINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem - Mestrado Acadêmico - da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Enfermagem

Linha de Pesquisa: Gestão em Serviços de Saúde e Enfermagem

Orientador: Prof. Dr. Richardson Miranda Machado

Divinópolis
2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

_____ Data ___/___/___

Pinto, Jeizziani Aparecida Ferreira.
Esquizofrenia refratária: prevalência de polimorfismos dos genes ankk1, drd2 e drd3 e a associação com a síndrome metabólica em pacientes em uso de clozapina. – Divinópolis: UFSJ, 2016. 105 p.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ), 2016

Orientador: Prof. Dr. Richardson Miranda Machado.
1. Enfermagem. 2. Esquizofrenia. 3. Polimorfismo Genético. 4. Síndrome X Metabólica.

JEIZZIANI APARECIDA FERREIRA PINTO

ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS GENES *ANKK1*, *DRD*2 E *DRD*3 E A ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES EM USO DE CLOZAPINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem - Mestrado Acadêmico - da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ), como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências.

APROVADA em: _____ de _____de 2016.

Banca examinadora:

Prof Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof Dr. _____

Instituição:_____Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

A Deus! Por nortear minha vida.

Aos meus alicerces, Júlio e Sérgia, meus pais, que me inspiram e não medem esforços para que eu alcance os meus sonhos.

Ao meu companheiro de vida, de jornadas e de sonhos, Reiner, que com amor e sinceridade me faz sorrir até dos meus próprios medos.

Aos meus irmãos e afilhado, Jerusa, Janslley e Miguel, pelas palavras de incentivo, dedicação, compreensão, carinho, por sempre acreditar em mim e ter suportado todas as minhas ausências.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Não foi fácil chegar até aqui, nem tampouco tranquilo. Do processo seletivo, passando pela aprovação até a conclusão do Mestrado, foi um longo caminho percorrido. Quero agradecer a todos aqueles que sempre confiaram em mim, desde sempre.

A Deus, por me amparar nos momentos difíceis, me dar força para superar as dificuldades, mostrar o caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Ao orientador, Prof. Dr. Richardson Miranda Machado, sua tranquilidade em me acalmar quando angustiada te procurava, e ele sempre com as palavras certas e uma força inacreditável. Ajudou-me a captar diversos olhares de uma mesma realidade. Obrigada! Seus ensinamentos foram grandiosos.

À Profa. Ms. Virgínia Junqueira de Oliveira, que me mostrou os primeiros passos da pesquisa, obrigada pela indiscutível amizade e compreensão nos momentos mais difíceis. Você me ajudou a ser uma pessoa melhor.

Agradeço de forma especial ao meu melhor amigo, Pedro Henrique, amigo fiel que esteve ao meu lado em momentos cruciais da elaboração dessa dissertação, que nunca deixou de acreditar em mim; este trabalho não seria possível sem a sua persistência invejável. Obrigada pela incrível disponibilidade oferecida, palavras de apoio e repletas de carinho. Amo você!

À pesquisadora e amiga, Fernanda Daniela, sou imensamente grata pelo apoio e exemplo de perseverança, ela foi uma grande incentivadora deste trabalho. Sem a sua dedicação nas análises genéticas não seria possível. Obrigada!

Aos amigos e familiares que me incentivaram a alcançar caminhos cada vez mais distantes.

Aos colegas de mestrado pela calorosa recepção e companheirismo que tiveram com nossa turma, desde o início dessa jornada. Sinto que percorremos este caminho juntos, nos completando e nos fortalecendo. Obrigada pela rica troca e cumplicidade.

À estatística, Mery Natali Silva Abreu, obrigada pela inteira disponibilidade e ajuda imensurável nos resultados deste estudo.

Às residentes, Eloise Azevedo, Flávia Campos, Hellen Ariane, Rafaella Gontijo e Simone Campos, os momentos que passei ao lado delas foram únicos. Obrigada pelas alegrias que me proporcionam. Nossa estrela estará no melhor lugar e brilhando sempre.

À Mariana e Layla, obrigada pelas análises bioquímicas. A ajuda de vocês foi essencial para eu ter chegado até aqui.

Aos sujeitos da pesquisa, que cordialmente participaram deste estudo, espero contribuir positivamente para o tratamento de vocês com este trabalho. Obrigada!

E a todos que afetuosamente se disponibilizaram em ajudar na construção deste árduo trabalho. Há muito mais a quem agradecer. A todos aqueles que, embora não nomeados, me brindaram com seus inestimáveis apoios em distintos momentos e por suas presenças afetivas, o meu reconhecimento e carinhoso: Muito Obrigada!

“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”. (Marcel Proust)

PINTO, J. A. F. **Esquizofrenia refratária: prevalência de polimorfismos dos genes *ANKK1, DRD2* e *DRD3* e a associação com a Síndrome Metabólica em Pacientes em uso de Clozapina** [Dissertação]. Divinópolis: Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Mestrado Acadêmico, Universidade Federal De São João Del-Rei; 2016.

RESUMO

Introdução: a esquizofrenia é uma doença mental grave e crônica, de difícil tratamento e manejo clínico. Cerca de 40% das pessoas com esquizofrenia não apresentam melhora do quadro clínico com o uso dos antipsicóticos convencionais, sendo classificados portadores de esquizofrenia refratária. Acredita-se que a refratariedade da doença esteja relacionada ao funcionamento anormal de neurotransmissores cerebrais, em especial do sistema dopaminérgico. Neste sentido, polimorfismos nos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3* podem estar associados a esta resistência medicamentosa. Além disso, o tratamento com a clozapina tem apresentado evidências de alterações metabólicas, como a hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemias e circunferência abdominal aumentada. O agrupamento de três ou mais destes fatores clínicos pode resultar no desenvolvimento de síndrome metabólica (SM). **Objetivo**: avaliar a prevalência dos polimorfismos dos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3* e sua associação com a ocorrência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária em uso de clozapina. **Método**: estudo transversal, realizado na Região Ampliada Oestes de Minas Gerais. Participaram 72 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso de clozapina. Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos, além da coleta de sangue para análise bioquímica e genética. Realizou-se análise descritiva e univariada. A análise dos dados ocorreu mediante o uso do SPSS, versão 20.0. **Resultados**: observou-se que a ocorrência da SM foi constatada em 47,2% na população do estudo e não houve associação da SM com os polimorfismos de interesse. Houve diferença estatisticamente significante com o parâmetro do baixo HDL com polimorfismo *-141C* do gene *DRD2*, e a hiperglicemia foi menor no polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*. **Conclusão**: constatou prevalência elevada de SM nestes pacientes e a associação dos polimorfismos com o baixo HDL e sem hiperglicemia, importantes marcadores bioquímicos que devem ser considerados como importantes indicadores que apontam a necessidade de cuidado e atenção neste grupo.

Palavras-chave: Enfermagem. Esquizofrenia. Polimorfismo Genético. Síndrome X Metabólica.

PINTO, J. A. F. **Refractory schizophrenia: prevalence of *ANKK1*, *DRD2* and *DRD3* gene polymorphisms and the association with the Metabolic Syndrome in Patients using Clozapine** [Thesis]. Divinópolis: Post-Graduation Program in Nursing Master's Degree, Federal University of São João Del-Rei; 2016.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a serious and chronic mental illness, difficult to treat and clinical management. About 40% of people with schizophrenia do not present improvement of the clinical picture with the use of conventional antipsychotics, being classified as having refractory schizophrenia. It is believed that the refractoriness of the disease is related to the abnormal functioning of brain neurotransmitters, especially the dopaminergic system. In this sense, polymorphisms in the *ANKK1*, *DRD2* and *DRD3* genes may be associated with this drug resistance. In addition, treatment with clozapine has shown evidence of metabolic changes, such as hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia and increased abdominal circumference. Clustering of three or more of these clinical factors may result in the development of metabolic syndrome (MS). **Objective**: To identify the prevalence of *ANKK1*, *DRD2* and *DRD3* gene polymorphisms and to evaluate their association with the occurrence of metabolic syndrome in patients with refractory schizophrenia using clozapine. **Method**: a cross-sectional study carried out in the Oestes Region of Minas Gerais. Seventy-two patients with a diagnosis of refractory schizophrenia on clozapine were enrolled. Sociodemographic, clinical, anthropometric, biochemical and genetic data were collected. Sociodemographic, clinical and anthropometric data were collected, as well as blood collection for biochemical and genetic analysis. A descriptive and univariate analysis was performed. Data analysis was performed using the SPSS, version 20.0. **Results**: it was observed that the occurrence of MS was found in 47.2% of the study population and did not observe association of MS with polymorphisms of interest. There was a statistically significant difference only of the low HDL with the *-141C* polymorphism of the *DRD2* gene ($p < 0.05$), and without hyperglycemia with *rs6280* of the *DRD3* gene. **Conclusion**: high prevalence of MS was observed in these patients and the association of polymorphisms with low HDL and without hyperglycemia, important biochemical markers that should be considered as important indicators that point out the need for care and attention in this group.

Keywords: Nursing. Schizophrenia. Genetic Polymorphism. Metabolic Syndrome X.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ação da anfetamina sobre o processo de recaptação da dopamina na fenda pré-sináptica. 28

LISTA DE TABELAS

PRIMEIRA PARTE

Tabela 1 - SNPs, oligonucleotídeos e produtos de PCR. 49

Tabela 2 - Padrão de restrição esperado para cada genótipo dos polimorfismos analisados. 51

ARTIGO 1

Tabela 1: Prevalência dos polimorfismos analisados (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015.....63

Tabela 2: Comparação dos polimorfismos analisados entre pacientes com e sem síndrome metabólica (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015.....64

Tabela 3: Comparação do polimorfismo -141C do gene DRD2 analisado de acordo com cada componente da síndrome metabólica – Baixo HDL (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015.....65

Tabela 4: Comparação do polimorfismo rs6280 do gene DRD3 analisado de acordo com cada componente da síndrome metabólica – Hiperglicemia (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015.....66

Tabela 5: Cálculo Odds Ratio (OR) com respectivo Intervalo de Confiança 95% (IC95%). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015.....67

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 OBJETIVOS 20
2.1 OBJETIVO GERAL 21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 21

3 REVISÃO DE LITERATURA 22
3.1 ESQUIZOFRENIA 23
3.1.1 História e Epidemiologia 23
3.1.2 Aspectos etiológicos e Fisiopatológicos 26
3.1.2.1 Hipótese dopaminérgica 27
3.1.2.2 Aspectos genéticos da esquizofrenia 29
3.1.3 Tratamento na esquizofrenia 30
3.2 ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA E TRATAMENTO 32
3.3 ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA E POLIMORFISMO GENÉTICO 34
3.4 ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA E SÍNDROME METABÓLICA 37

4 MÉTODOS 40
4.1 TIPO DE ESTUDO 41
4.2 PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO 41
4.3 POPULAÇÃO 42
4.4 AMOSTRA 42
4.4.1 Critérios de inclusão 42
4.4.2 Critérios de exclusão 42
4.5 COLETA DE DADOS 43
4.5.1 Treinamento dos pesquisadores e o teste piloto 43
4.5.2 Perfil Sociodemográfico e Clínico dos Participantes 44
4.5.3 Coleta dos Dados Antropométricos 44
4.5.4 Aferição da Pressão Arterial 45
4.5.5 Coleta do Material Biológico 45
4.5.5.1 Análise Bioquímica 46
4.5.5.2 Análise Genética 48
4.5.6 Definição de síndrome metabólica (SM) 51
4.6 TRATAMENTO DOS DADOS 52
4.7 QUESTÕES ÉTICAS 53

5 RESULTADOS 54

6 ARTIGO - PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES ANKK1, DRD2, DRD3 E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA NA ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA 56

7 LIMITAÇÕES 74

8 CONCLUSÃO 76

REFERÊNCIAS 78

APÊNDICES 95

ANEXOS 101

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas quatro décadas do século XX o Brasil experimentou uma significativa mudança no perfil epidemiológico da sua população, com uma progressiva queda da morbimortalidade por doenças infecciosas transmissíveis e uma subsequente elevação das doenças crônicas e degenerativas (BRASIL, 2014). Essa mudança denominada de “transição epidemiológica” representa o reflexo, na área da saúde pública, de um conjunto de mudanças ocorridas na sociedade, como as modificações demográficas, econômicas, sociais e os avanços científicos (DUARTE; BARRETO, 2012).

O envelhecimento, a urbanização, as mudanças sociais e econômicas e a globalização impactaram o modo de viver, trabalhar e se alimentar das pessoas. Como consequência, aumenta-se a prevalência de fatores como a obesidade, inadequação alimentar e o sedentarismo, fatores de risco diretamente relacionados ao desenvolvimento das doenças crônicas. Esse contexto complexo e multifacetado também contribui de forma significativa para o aumento dos transtornos mentais e comportamentais, que são considerados condições crônicas responsáveis por grande parte de incapacidades e mortes prematuras na atualidade, contribuindo sobremaneira na carga global de doenças do país (BRASIL, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que os transtornos mentais atingem cerca de 700 milhões de pessoas no mundo, representando 13% do total de todas as doenças e quase um terço do total de doenças não transmissíveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Inferências epidemiológicas colocam as queixas psíquicas como a segunda causa mais frequente de procura por atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil (BRASIL, 2011).

As manifestações clínicas causadas pelos transtornos mentais constituem um problema enfrentado pelo campo da psiquiatria. Estima-se que o custo por ano seja calculado em bilhões e isso ocorre não só pelos gastos com cuidados médicos e sociais, mas principalmente pela incapacidade dos pacientes de prestarem sua plena contribuição à sociedade (MARTINS; KUHN, 2013). No entanto, maior e incalculável é o sofrimento humano da pessoa, família e amigos.

A esquizofrenia é considerada um dos mais graves e complexos transtornos mentais da atualidade, tendo em vista que sua evolução afeta sobremaneira a qualidade de vida da pessoa que a vivencia e de sua família, determinando perda da produtividade e carrega consigo estigma e preconceito, ocasionando impacto social e econômico sem precedentes ao indivíduo, família e a comunidade (WHO, 2015). A esquizofrenia acomete mais de 21

milhões de pessoas no mundo, e cerca de 1% da população adulta (CEZARETTO et al., 2014; WHO, 2015). Tendo em vista a gravidade e os altos índices de acometimento na população é considerada um importante problema de saúde pública. A esquizofrenia se manifesta principalmente pela presença dos sintomas positivos (delírios, alucinações, alteração no processo do pensamento, percepções e afeto) e os sintomas negativos (embotamento afetivo-volitivo, perdas cognitivas e sintomas depressivos) (ABOUZAID et al., 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) dispõe de critérios para o diagnóstico desta patologia e baseia-se nos sintomas clássicos, porém ainda não há parâmetros laboratoriais recomendados para identificá-la. Portanto, para o diagnóstico é necessário se basear na história clínica e no exame do estado mental do paciente (WHO, 2015).

O tratamento na esquizofrenia centra-se na utilização de medicamentos denominados antipsicóticos, também conhecidos como neurolépticos. Apesar do progresso do tratamento já alcançado com a introdução destes medicamentos, os resultados clínicos ainda não são totalmente satisfatórios. Cerca de 60% dos pacientes melhoram com o uso dos antipsicóticos convencionais, e um percentual expressivo destes pacientes, 40%, não respondem mesmo a doses recomendadas de antipsicóticos e por períodos de tempo apropriados. Desta forma, a introdução de antipsicóticos não convencionais, também nomeados em atípicos ou de segunda geração é necessária, mesmo estando associados ou não a outras formas de tratamento, como o apoio psicológico e social (CORREEL; KISHIMOTO; KANE, 2011; SUMIYOSHI, 2013).

Os pacientes com esquizofrenia que persistem os sintomas positivos mesmo na vigência adequada do tratamento são tidos como refratários ou resistentes ao tratamento. Considera-se também refratário ao tratamento, o paciente que apresentar persistência de sintomas de humor recorrentes, tentativas de suicídio ou ideação suicida, comportamento agressivo incontrolável, sintomas negativos moderados a graves ou prejuízo cognitivo (HILL; FREUDENREICH, 2013; YAHYATEN, 2014).

A clozapina é considerada o padrão ouro no tratamento desse grupo específico de doentes, porém o uso dessa medicação está envolvido com o desenvolvimento de eventos adversos de difícil controle. Uma reação potencialmente grave produzida no uso desta medicação é a agranulocitose (diminuição dos leucócitos), bem como sonolência, tontura, taquicardia, constipação e efeitos metabólicos (como, o ganho excessivo de peso, dislipidemia, resistência à insulina, alteração nos níveis pressóricos). Sendo assim, tendo em vista todos esses riscos, o uso da clozapina é limitado a pacientes resistentes ao tratamento convencional, nos quais se possam realizar exames hematológicos que devem ser feitos

semanalmente nas primeiras 18 semanas e mensalmente no período subsequente (CHANG; LU, 2012; WARNEZ; ALESSI-SEVERINI, 2014).

Várias teorias tentam compreender a etiologia da esquizofrenia e a mais aceita é baseada na desregulação dos sistemas de neurotransmissores, como a dopamina, serotonina e glutamato. Estas teorias corroboram que esta desordem é fruto de uma interação entre os fatores genéticos e ambientais que contribuem para o estabelecimento de uma série de alterações que podem levar à disfunção destes neurotransmissores (HALLER et al., 2014; HOWES et al., 2012; PATEL et al., 2014).

O neurotransmissor do sistema dopaminérgico, a dopamina, é um dos mais estudados na patogênese da esquizofrenia refratária. Acredita-se que polimorfismos nos genes envolvidos na rota da dopamina, os quais são variantes na sequência do DNA, podem ser fatores de susceptibilidade para os efeitos adversos ou nenhuma eficácia da terapêutica medicamentosa. Os polimorfismos podem causar desequilíbrio da expressão genética de receptores dopaminérgicos. E, com isso, a refratariedade da esquizofrenia se torna de difícil resolução, pois os psicofármacos precisam agir de forma a equilibrar os efeitos dos neurotransmissores nas fendas sinápticas deste sistema (DAVIS et al., 2011; HERITCH, 2009).

Estudos de associação de polimorfismo e esquizofrenia confirmam esta hipótese. Três genes importantes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3*, que são responsáveis pela expressão genética dos receptores dopaminérgicos mesolímbico e mesofrontal no sistema nervoso central (SNC), estão relacionados à associação com a esquizofrenia refratária. A hipótese dopaminérgica envolvida na fisiopatologia da esquizofrenia vem do fato de os antipsicóticos exercerem sua ação bloqueando os receptores de dopamina. Os receptores dopaminérgicos do tipo D2 foram os primeiros a serem reconhecidos como alvos dos antipsicóticos convencionais. Entretanto, outro receptor dopaminérgico, D3, passou a ser envolvido no mecanismo de ação dos antipsicóticos (GIRARD; DION; ROULEAU, 2012; GOHLKE et al., 2012; GOTTSCHALK et al., 2013; KEGELES et al., 2010; LIU et al., 2014; NORDOSTROM-O'BRIEM, et al., 2010; SEEMAN, 2014).

Polimorfismos relacionados a esses genes podem provocar em pacientes com esquizofrenia refratária uma baixa ou nenhuma eficácia da terapia medicamentosa e maior susceptibilidade a problemas clínicos como hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemias e circunferência abdominal aumentada. Além disso, o agrupamento de três ou mais desses fatores clínicos pode resultar na condição conhecida como "Síndrome Metabólica" (SM) (ABI-DARGHAM, 2014; BRISCH et al., 2014; BROOKES, 2013; FONSEKA et al., 2015).

A SM representa um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, sendo mais prevalente em pessoas com esquizofrenia em comparação à população geral (BENER; AL-HAMAQ; DAFEEAH, 2014; BLAZEJ et al., 2014). Embora muitos fatores estejam envolvidos na etiologia da SM, como os relacionados ao estilo de vida sedentário e maus hábitos alimentares, o tratamento com antipsicótico está entre os maiores contribuintes no desenvolvimento da SM em portadores de esquizofrenia (BLAZEJ et al., 2014; HASNAIN et al., 2010; VICKI et al., 2012). As complicações da SM podem ser desastrosas neste grupo de pacientes, devido ao elevado risco de desenvolvimento do diabetes, doenças cardiovasculares, dentre outras implicações (GADE et al., 2010).

No que concerne à esquizofrenia e à relação com a SM, verifica-se que as taxas de prevalência de SM são variáveis e demonstram a importância de maiores estudos nesta população. Em uma revisão sistemática de literatura com estudos realizados em diferentes populações, foi indicada taxa global de SM em pessoas com esquizofrenia de 35,1%, demonstrando pequena diferença em relação ao sexo, país de origem e critério para diagnóstico (MITCHELL et al., 2013). Nebhinani et al. (2013) estimaram a prevalência de SM em pessoas que fazem uso de clozapina antes e após 3 meses do início do tratamento, tendo apontado acréscimo de 33,3% para 53,3%, respectivamente (NEBHINANI et al., 2013). Poucos estudos, principalmente no Brasil, têm se dedicado a estabelecer e compreender a prevalência de SM em pessoas que possuem esquizofrenia refratária em uso de clozapina, sendo encontrada na literatura internacional uma variação de 46% a 62% em algumas pesquisas (BRUNERO; LAMONT; FAIRBROTHER, 2009; GROVER et al., 2011; MITCHELL et al., 2013; STEYLEN et al., 2009; VARGAS; SANTOS, 2011).

Polimorfismos das vias dopaminérgicas apresentam maior susceptibilidade com a ocorrência de síndrome metabólica e estudos de associação apontam que polimorfismos nos genes deste sistema podem estar envolvidos nesta alteração metabólica. Entre os polimorfismos genéticos das vias dopaminérgicas mais estudadas estão: *Taq*IA, *-141C* e *rs6280.* Estas variantes se localizam nos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3*, respectivamente, os quais apresentam relação com o funcionamento do mecanismo de recompensa alimentar e saciedade. Porém, é preciso analisar com maior profundidade o quanto estas variantes no DNA podem influenciar no ganho de peso e na desregulação metabólica desta população, pois este assunto ainda se apresenta pouco elucidado (CORDEIRO; VALLADA, 2014; KIRSTI et al., 2015).

Ademais, outros estudos apontam que o polimorfismo do gene *DRD3* pode ser um importante fator para a suceptibilidade na ocorrência de SM em portadores de transtorno

mental, especialmente a esquizofrenia. Chang et al. (2016) apontam que as alterações metabólicas neste grupo de pacientes, que apresentam polimorfismo neste gene, aparecem após 12 semanas de tratamento adequado. Recomendam ainda que essas alterações sejam acompanhadas para evitar e/ou minimizar complicações futuras (CHANG et al., 2016; TERZIC et al., 2016).

Nesta perspectiva, verifica-se que a ocorrência de SM em pessoas que possuem esquizofrenia refratária é alta e com graves repercussões, sendo associada a uma complexa gama de fatores que, inter-relacionados, contribuem para o desenvolvimento e o aparecimento precoce de complicações. O dilema clínico neste grupo de pacientes em relação a SM situa-se em como determinar a melhor estratégia para a promoção da perda de peso e limitar as consequências adversas à saúde em longo prazo destas condições. Uma vez que a transmissão dopaminérgica promove sensação de motivação, sobrevivência e os antipsicóticos são antagonistas dos receptores deste neurotransmissor, pacientes que apresentam polimorfismo nesta via podem apresentar alteração na expressão destes receptores e, consequentemente, o sistema de recompensa é ativado, assim uma das repercussões é o aumento de peso e alterações metabólicas.

Portanto, a previsão genética destes pacientes pode permitir o início de um trabalho assistencial na saúde utilizando o aconselhamento genético que norteia o tratamento medicamentoso e consequentemente propicia uma melhor qualidade de vida para estes pacientes. E espera-se, também, suprir parte desta lacuna na literatura brasileira sobre essa temática, além de proporcionar informações relevantes para o aperfeiçoamento das práticas dos profissionais de saúde, especialmente aqueles que estão em contato direto com esses pacientes, notadamente na atenção primária à saúde e nos serviços de saúde mental.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência dos polimorfismos dos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3* e sua associação com a ocorrência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária em uso de clozapina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Identificar a presença dos seguintes polimorfismos do sistema dopaminérgico:
   - Polimorfismo *Taq*IA do gene *ANNK1* (rs1800497);
   - Polimorfismo -*141C* (*Ins/Del*) do gene *DRD2* (rs1799732);
   - Polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*.

b) Estimar a prevalência de síndrome metabólica.

c) Investigar a associação entre os polimorfismos e a ocorrência de síndrome metabólica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ESQUIZOFRENIA

3.1.1 História e Epidemiologia

A história conceitual da esquizofrenia teve início em 1893, com a descrição de demência precoce por Emil Kraepelin, psiquiatra alemão (ELKIS, 2000). O termo "demência precoce" foi incialmente utilizado ao se observar que o transtorno tinha início na adolescência, ou início da fase adulta, e pelo curso flutuante com duração prolongada dos sintomas da doença. Outro cientista com importante influência sobre o conceito atual de esquizofrenia foi Eugen Bleuler (1857-1939), que substituiu o termo de demência precoce por "esquizofrenia" (esquizo = divisão, phrenia = mente) (HOWES; MURRAY, 2014; SILVA et al., 2011).

A esquizofrenia é considerada o mais grave dos transtornos psiquiátricos, acometendo mais de 21 milhões de pessoas no mundo, e atinge 1% da população adulta. É responsável por um importante impacto cognitivo, funcional e afetivo na vida dos portadores desta doença (CEZARETTO et al., 2014; WHO, 2015). Silveira et al. (2011) apontam que seus efeitos podem variar de acordo com o sexo, mostrando maior comprometimento nos homens quando comparados às mulheres. Afirma ainda que a incidência e prevalência podem sofrer variação em determinadas regiões, como por exemplo, pessoas que migram de comunidade rural ou urbana. A idade avançada paterna, infecção pré-natal e nutrição estão associadas aos fatores de risco acrescidos no desenvolvimento da esquizofrenia (SILVEIRA et al., 2011).

Os transtornos mentais só foram reconhecidos como um sério problema de saúde pública a partir de 1996, quando pesquisadores da Universidade de Harvard e da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicaram um estudo utilizando como medida a combinação do número de anos vividos com a incapacidade e o número de anos perdidos por morte prematura causada pela doença (que tem como indicador os DALY – disability adjusted life of years – ou anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), obtendo resultados que confirmam esse reconhecimento (LOPEZ; MURRAY, 1998).

Este estudo é corroborado por outro que aponta que das 10 principais causas de incapacitação em todo o mundo, cinco delas estavam associadas aos transtornos mentais, entre elas a depressão (13%), a ingestão de álcool (7,1%), os distúrbios afetivos bipolares (3,3%), a esquizofrenia (4%) e os distúrbios obsessivo-compulsivos (2,8%) (SANTOS; SIQUEIRA, 2010). Cabe ressaltar que a expectativa de vida dos esquizofrênicos é, em média,

20 anos menor que a da população geral, em todas as faixas etárias (LAURSEN; NORDENTOFT; MORTENSEN, 2014).

No Brasil, ainda não se tem um estudo representativo dos índices de prevalência de indivíduos afetados pelos transtornos mentais, em especial a esquizofrenia, apesar da gravidade do problema de saúde já instalado (MCGRATH; SUSSER, 2009; SILVEIRA et al., 2011). Os estudos epidemiológicos são de grande importância para determinar essa magnitude, sendo muito úteis e relevantes nas decisões e no planejamento de políticas públicas de saúde mental, na organização dos serviços e no desenvolvimento de programas de prevenção e tratamento (MOHER et al., 2009).

Cabe ressaltar que a esquizofrenia é caracterizada por diversas manifestações clínicas tratando-se de um distúrbio persistente, complexo e grave. Os principais sintomas podem ser categorizados em positivos, negativos e cognitivos, sendo essencial essa classificação para distingui-la de outros distúrbios psicóticos (LUO et al., 2015).

Os sintomas positivos são caracterizados pelos delírios, alucinações e desorganização do pensamento e da conduta, já os negativos por meio de embotamento afetivo-volitivo, perdas cognitivas (sobretudo déficit da capacidade de abstração e insight) e sintomas depressivos e ansiosos (CEZARETTO et al., 2014). Outros sintomas prodrômicos pouco específicos, incluindo perda de energia, iniciativa e interesses, humor depressivo, isolamento, comportamento inadequado, negligência com a aparência pessoal e higiene, podem surgir na fase inicial da doença e permanecer por algumas semanas ou até meses antes do aparecimento de sintomas mais específicos da doença (HOWES; MURRAY, 2014; PATEL et al., 2014). A família e pessoas próximas a este portador são os primeiros a notarem tal comportamento diferenciado e a detecção precoce dos sinais e sintomas é importante para melhor condução do caso, a fim de minimizar danos futuros.

Neste sentido, a esquizofrenia é compreendida como uma desordem mental complexa que leva a alterações precoces que podem contribuir para o desencadeamento do primeiro surto psicótico (LUO et al., 2015). A partir disso a doença tem um curso crônico, com oscilações nos sintomas positivos e negativos (PATEL et al., 2014). Isso repercute na vida social e familiar do portador da doença que podem culminar no agravamento da psicose. E, em função disso, identificar precocemente a doença através dos sintomas indica um melhor prognóstico, podendo atenuar as alterações da afetividade e da capacidade funcional desse indivíduo (SOARES-WEISER et al., 2015).

O diagnóstico e a intervenção tardia nas psicoses graves pioram o quadro de sintomas e os danos neurológicos podem ocorrer. Segundo Mcgorry (2015), um fator importante para

as reduções na morbidade e mortalidade neste grupo é o diagnóstico correto e tratamento precoce para dimunição desses danos. Porém, muitas das vezes a intervenção no início dos transtornos psicóticos, principalmente esquizofrenia, é baseada em dados ainda subjetivos, como na observação do comportamento, relatos de famíliares e/ou acompanhantes. Sendo assim, diagnóstico correto pode ser postergado e o tratamento adequado não ser iniciado imediantamente (MCGORRY, 2015).

O diagnóstico da esquizofrenia é considerado pela ciência ainda como desafiante, pois não há nenhum exame específico amplamente utilizado, tanto na rede pública quanto particular, que é capaz de determinar se esse transtorno é responsável pelos sintomas experimentados pelo paciente. Técnicas de mapeamento cerebral têm sido desenvolvidas com o intuito de permitir detectar a existência de perdas teciduais em partes do cérebro ou correlacionar estruturas anormais com sintomas específicos. A Ressonância Magnética Nuclear, tanto estrutural quanto funcional, é uma ferramenta particularmente útil para avaliar o cérebro com um elevado grau de detalhe. Outra técnica que está sendo investigada para determinação da doença é a presença de uma enzima, chamada endooligopeptidase Ndel1, que correlaciona a atividade enzimática da mesma com a presença ou ausência das condições neuropsiquiátricas (SILVA, 2015).

Todavia, apesar destes avanços, o exame clínico e a anamnese, com a análise conjunta dos sintomas que o paciente apresenta e a história clínica de como estes surgiram e desenvolveram, são as formas ainda utilizadas pelos especialistas para determinação desta doença (PATEL et al., 2014). Atualmente o diagnóstico desta doença é realizado através do CID-10 - “Manual de Classificação Internacional de Doenças”, décima edição (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1993), e pelo DSM-V “The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, quinta edição.

O DSM-V, publicado em 2013, é a mais nova edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana. A atualização é o resultado de um processo de estudos, revisões e pesquisas de campo, realizados a fim de fornecer uma fonte segura e obter uma padronização na linguagem psiquiátrica. O critério que define a sintomatologia característica como critérios de classificação da esquizofrenia é a presença de no mínimo dois dos cinco sintomas, por um período mínimo de um mês, e ao menos um deles deve ser positivo (delírios, alucinações ou discurso desorganizado) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; ARAÚJO; LOTUFO NETO, 2014).

Mesmo sendo considerado o mais específico para diagnóstico de transtornos psiquiátricos, no Brasil ainda o mais utilizado pela classe médica é o CID-10. Este adota

critérios de acordo com os sintomas apresentados e é classificado nos subtipos: esquizofrenia paranoide (F20.0), esquizofrenia hebefrênica (F20.1), esquizofrenia catatônica (F20.2), esquizofrenia indiferenciada (F20.3), depressão pós-esquizofrênica (F20.4), esquizofrenia residual (F20.5), esquizofrenia simples (F20.6), outras esquizofrenias (F20.8) e esquizofrenia não especificada (F20.9) (OMS, 1993).

Como pode observar o diagnóstico ainda é controverso no campo da psiquiatria, em que não há um único critério adequado para diagnosticá-lo. E isso dificulta a uniformização de manejo e provisão de um bom prognóstico, rápido e preciso.

3.1.2 Aspectos etiológicos e Fisiopatológicos

A etiologia da esquizofrenia ainda não está esclarecida e vários estudos foram e estão sendo realizados nesta área. Já se sabe que a esquizofrenia é uma doença multifatorial porque além de envolver fatores genéticos, também está relacionada a fatores ambientais (RANGEL; SANTOS, 2013). O modelo de doença com maior aceitação é o da “vulnerabilidade versus estresse”, conceito que propõe que a presença de vulnerabilidade aumenta o risco para o desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha dos mecanismos para lidar com eles. Os fatores de vulnerabilidade são baseados em um componente biológico interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos (HOWES; MURRAY, 2014; TANSEY; OWEN; O´DONOVAN, 2015).

Indivíduos com predisposição genética podem desencadear os sintomas se interagirem com fatores externos (SCHMITT et al., 2014). A susceptibilidade e aparecimento de psicose são resultados deste efeito combinado entre o genoma e os fatores de risco, entre eles os biológicos, sociais do ambiente e as experiências sociais negativas na infância e adolescência. Fatores sociais como experiências de maus tratos na infância, assédio moral, experiências da perda e separação dos pais podem contribuir para o risco de aparecimento dos sintomas da esquizofrenia (VARESE et al., 2012).

As psicoses estão associadas a problemas no desenvolvimento e maturação do sistema nervoso central e perturbações de conectividade do cérebro (TOBE et al., 2016). Entre os fatores neurobiológicos desta psicose, o melhor caracterizado é o excesso ou deficiência de alguns neurotransmissores, como a dopamina, o que pode levar a erros de interpretação de estímulos externos (HIETALA; HEINIMAA; SUVISAARI, 2015; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016).

Segundo Schimitt et al. (2014) fatores genéticos e ambientais podem interagir para induzir sintomas da doença. A chamada "hipótese do neurodesenvolvimento" propõe que a esquizofrenia está relacionada com condições adversas que conduzem ao desenvolvimento anormal do cérebro durante o período perinatal, ao passo que os sintomas da doença aparecem no início da idade adulta. Esta sintomatologia iniciando na adolescência pode ser explicada por ser um período crítico, pois o processo de excessivas liberações de sinapses e perda de algumas fendas sinápticas pode levar à exacerbação dos sintomas no cérebro já predisposto (SCHMITT et al., 2014).

Ainda há estudos que afirmam que algumas alterações estruturais no tecido cerebral podem acontecer e serem detectáveis em pacientes com esquizofrenia (KRISHNA et al., 2014). Outros estudos corroboram esta afirmação, e mostram que estas alterações cerebrais, como a redução do volume em determinadas regiões, em especial a substância cinzenta (região que é produzida o neurotransmissor dopamina, responsável pela modulação dos sintomas da doença), foram encontradas em portadores de esquizofrenia, e pode ser associada com maior duração da doença e progressivos aumentos nas dosagens da medicação. Portanto, a perda cerebral pode estar relacionada à redução do volume desta substância e à evolução da doença (ANDERSON et al., 2015; HAIJMA et al., 2013).

3.1.2.1 Hipótese dopaminérgica

Embora existam várias hipóteses bioquímicas para explicar a gênese da esquizofrenia, a hiperfunção dopaminérgica é mais aceita e investigada atualmente (SILVA, 2015).

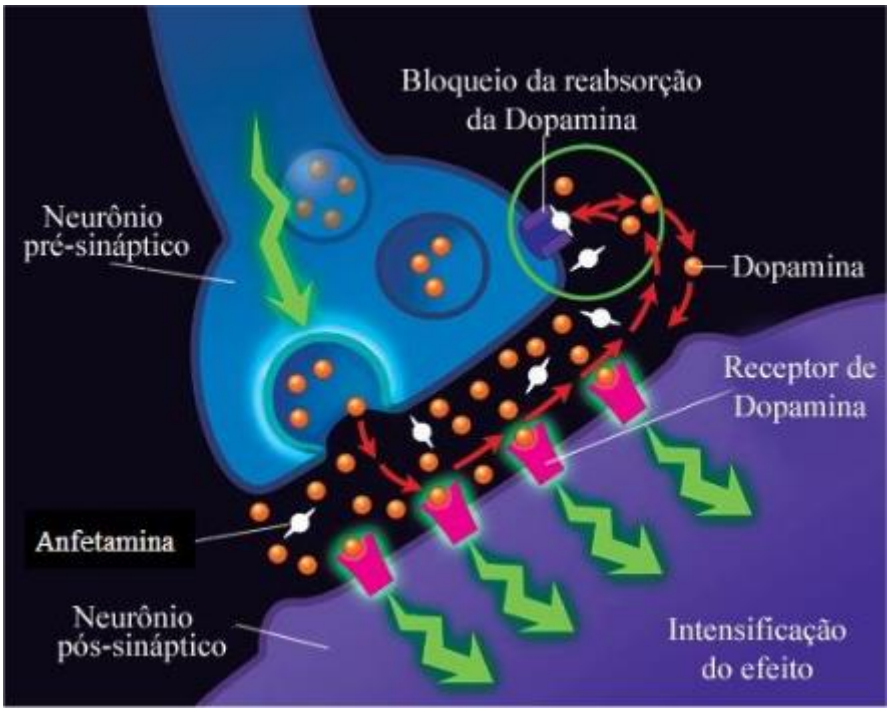
A dopamina é um neurotransmissor, da família catecolaminas, e possui cinco subtipos de receptores dopaminérgicos D1, D2, D3, D4 e D5 de acordo com a localização no cérebro e sua função. A dopamina é produzida especialmente pela substância negra, e está envolvida no controle de movimentos, aprendizado, humor, emoções, cognição e memória. A desregulação desta substância está relacionada a transtornos neuropsiquiátricos, no qual ocorre escassez na via dopaminérgica nigroestriatal, já na esquizofrenia ocorre o excesso deste neurotransmissor na via dopaminérgica e na via mesolímbica, e escassez na via mesocortical (BRISCH et al., 2014; HOWES et al., 2012; PEREZ et al., 2014).

A hipótese da dopamina foi descoberta pela observação de que os antipsicóticos bloqueiam os receptores D2 e D3, e que as drogas que ativam o sistema, como o psicostimulante a anfetamina, quando administradas em altas doses e repetidas podem induzir

sintomas psicóticos, ou seja, com o aumento deste neurotransmissor cerebral, aumenta o risco dos sintomas positivos da doença (HOWES; MURRAY, 2014).

Sabe-se que a anfetamina atua nos terminais dopaminérgicos aumentando a liberação da ação da dopamina, além de impedir a sua inativação na fenda sináptica, através da inibição do mecanismo neuronal de recaptação da dopamina na fenda pré-sináptica (Figura 1). Assim sendo, é possível que os sintomas esquizofrênicos como a agitação psicomotora, alucinações, ideias delirantes se devem ao excesso da atividade dopaminérgica determinado pela anfetamina. Com esse efeito, estes sintomas cessam rapidamente após a administração de antipsicóticos bloqueadores dos receptores dopaminérgicos, em especial do tipo D2.

Figura 1 - Ação da anfetamina sobre o processo de recaptação da dopamina na fenda pré-sináptica.



Fonte: Câmara (2016)

A dopamina foi investigada por muitos anos, observando-se, a princípio, que as alterações psiopatologicas da esquizofrenia atribuíam a um aumento da atividade dopaminérgica cerebral. No entanto, esta hipótese clássica de excesso de dopamina sofreu mudanças, pois alguns autores passaram a propor que os sintomas negativos da esquizofrenia, na realidade, ocorreriam como consequência de uma diminuição da atividade dopaminérgica (BONOLDI; HOWES, 2013; SILVA, 2015). Enfim, os especialistas sugerem que o

desequilíbrio de dopamina é um fator associado ao aparecimento da síndrome da esquizofrenia.

Estudos revelam que além desta alteração no sistema de neurotransmissores, o componente genético associado a fatores de risco ambientais leva a alterações no sistema de neuro-desenvolvimento do indivíduo (CORDEIRO; SILVA; VALLADA, 2012).

3.1.2.2 Aspectos genéticos da esquizofrenia

A partir do século XIX, os cientistas passaram a relatar a existência de maior agregação de esquizofrenia em determinadas famílias. O primeiro estudo realizado para verificar a hipótese da relação da esquizofrenia com algum componente genético foi em 1916, conduzido por Ernst Rudin (CORDEIRO; SILVA; VALLADA, 2012). A partir de então, vários estudos foram realizados com familiares de doentes esquizofrênicos que mostraram uma forte correlação entre o grau de parentesco e a probabilidade de desenvolvimento da doença (SILVA, 2015).

Estudos epidemiológicos revelam que indivíduos sem nenhum grau parentesco com um portador de esquizofrenia têm 1% de probabilidade de virem a desenvolver a doença; para os que têm algum familiar distante com esta patologia essa probabilidade aumenta de 3 a 5%. No caso de indivíduos com um familiar direto com a doença, o risco é de 10%, e de aproximadamente 40% caso afete os dois progenitores. Em casos de gêmeos monozigóticos a probabilidade aumenta para cerca de 50%, e para gêmeos dizigóticos é da ordem de 15%. Por um lado, estes estudos demonstram a existência do componente genético, mas, por outro lado, também ressalta a participação do componente ambiental na expressão da esquizofrenia, pois para doenças com caráter estritamente genético, a concordância esperada para gêmeos monozigóticos seria de 100%, uma vez que a carga genética é idêntica em ambos (CORDEIRO; SILVA; VALLADA, 2012; RANGEL; SANTOS, 2013; SILVA, 2006).

A herdabilidade não explica todos os casos da doença, demonstrando que o componente genético tem influência em grande parte da etiologia. Estudos indicam que existem vários genes causadores da doença e eles agem de forma aditiva aumentando o risco de desenvolver a esquizofrenia. Assim, para que haja o aparecimento dos sintomas devem ocorrer várias alterações pequenas nos genes, junto com alterações na transcrição e tradução de genes e proteínas, associadas a fatores externos. Apenas um desses fatores não é suficiente para desenvolver a doença (RANGEL; SANTOS, 2013; SCHMITT et al., 2014; SILVA, 2006).

3.1.3 Tratamento na esquizofrenia

Por se tratar de um transtorno de evolução crônica, a esquizofrenia costuma comprometer a vida do paciente, e o acompanhamento a longo prazo se faz necessário. O principal objetivo neste acompanhamento é a prevenção de recaídas, e para que ocorra de forma harmoniosa a adesão dos pacientes se faz necessário o estabelecimento de vínculos, incluindo os familiares, os quais desempenham papel central para o êxito do tratamento. Desta forma, é possível estabelecer as estratégias adequadas para o melhor tratamento terapêutico, conforme o paciente, família, a fase e a gravidade da doença (CHIEN; CHAN, 2013; KORDAS et al., 2015).

Além da conduta terapêutica psicossocial adotada, é necessário que tenha a intervenção do tratamento medicamentoso para sucesso neste processo. Os antipsicóticos são o tratamento de escolha na esquizofrenia, os quais se tornam mais eficazes quando associados à psicoterapia. Porém, em virtude de os mecanismos etiológicos da doença não estarem completamente elucidados, é considerado pela ciência um desafio o tratamento destes pacientes, apesar dos grandes avanços nos últimos anos (KAYO, 2010; KORDAS et al., 2015).

A evolução dos métodos de tratamento da esquizofrenia mostra que, antes do surgimento da clorpromazina, primeiro antipsicótico desenvolvido na década de 1950, somente 20% dos pacientes respondiam favoravelmente aos tratamentos disponíveis, proporção esta que triplicou com a introdução dos primeiros neurolépticos, como por exemplo, o haloperidol (Haldol). Este avanço da ciência levou à classificação dessas medicações como de primeira escolha, típicos ou convencionais (DIVAC et al., 2014; KAYO, 2010).

Os medicamentos típicos foram os primeiros a serem desenvolvidos pela indústria farmacêutica e são muito eficazes na diminuição dos sintomas positivos da doença (HERT et al., 2009). Porém, como efeitos adversos, podem causar os sintomas extrapiramidais (parkinsonismo, rigidez muscular, distonia e discinesia tardia), mesmo em doses recomendadas, podendo levar, muitas das vezes, ao abandono do tratamento (ABOUZAID et al., 2014).

Essa classe de antipsicóticos tem maior afinidade pelos receptores dopaminérgicos D2, sendo que o bloqueio dos receptores pós-sinápticos destes receptores está relacionado à melhora dos sintomas psicóticos e cognitivos. Por outro lado, o bloqueio destes receptores pode resultar em efeitos adversos e comprometer, assim, a adesão do paciente ao tratamento.

Além de apresentar pouco resultado na melhora dos sintomas negativos e cognitivos (KAYO, 2010; PARK et al., 2014). Mas, apesar dos avanços trazidos por estas medicações, houve a necessidade de desenvolver outros antipsicóticos que minimizassem tais eventos adversos e reduzissem a ocorrência dos sintomas negativos da doença.

Em vista desta situação e com os avanços científicos na área, foram desenvolvidos os antipsicóticos atípicos, a fim de diminuir tais sintomas e melhorar a adesão ao tratamento. Esta classe de medicamentos atípicos tem uma melhor aceitação, por parte dos pacientes, por não produzir tal sintomatologia e possuir maior superioridade terapêutica em relação aos sintomas negativos e nos casos clínicos não responsivos a outras drogas (CHANG; LU, 2012).

Os antipsicóticos atípicos passaram a fazer parte do arsenal terapêutico a partir dos anos 90 do século XX, com a retomada do uso da clozapina, primeiro antipsicótico desenvolvido, que apresentou eficácia terapêutica sem nenhum efeito extrapiramidal (PARK et al., 2014). Apesar da melhora apresentada pelos pacientes, não está isenta de efeitos adversos, seu uso está associado a uma maior incidência de alterações metabólicas, tais como o ganho de peso, a dislipidemia, alteração nos níveis glicêmicos e eventos cardiovasculares (GOHLKE et al., 2012; LEUCHT et al., 2013; MELNIK et al., 2010; PARK et al., 2014).

Quanto menor os efeitos adversos da medicação, melhor a aceitação e eficácia no tratamento medicamento. O contrário pode postergar a melhora dos sintomas, e consequentemente, a desestabilização pode ser frequente, e isso ao longo dos anos pode cronificar o paciente. Portanto, a não aderência ao tratamento é um problema reconhecido e pode ser o aspecto mais desafiador no tratamento de doenças psiquiátricas (BRISCH et al., 2014; HIGASHI et al., 2013).

A busca da associação do tratamento medicamentoso com as terapias não convencionais, com o envolvimento dos familiares, cuidadores, amigos, práticas psicossociais torna-se fundamental para o sucesso no processo terapêutico. Uma vez que diminui a probabilidade de abandono do tratamento, recaídas em virtude da não adesão, que podem levar ao aumento das hospitalizações e até ao risco de suicídio (BROOKE-SUMNER et al., 2015; HASAN et al., 2014; HIGASHI et al., 2013). Portanto, para minimizar estes riscos, torna-se essencial o aumento do conhecimento sobre os fatores que afetam a adesão e que podem melhorar a avaliação precoce e tratamento adequado, particularmente em pacientes com transtornos psicóticos (KANE; KISHIMOTO; CORRELL, 2013).

Assim, visando diminuir as recaídas, as terapias não farmacológicas devem estar associadas ao projeto terapêutico nestes pacientes. Atividades de exercícios aeróbicos, de força, treinamento de relaxamento, exercícios básicos de consciência corporal, ou uma

combinação destes, mostram reduzir significativamente os sintomas psiquiátricos, e potencialmente a melhora na qualidade física e mental na vida destes, além de reduzir significamente o risco metabólico. Essas abordagens com o apoio matricial da família/cuidadores apontam uma melhoria na qualidade de vida das pessoas com esquizofrenia (CORRELL; KISHIMOTO; KANE, 2011; VERA-GARCIA et al., 2015).

3.2 ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA E TRATAMENTO

A cronificação e a baixa adesão dos pacientes ao tratamento sejam por fatores ligados aos efeitos colaterais da medicação, à insuficiência de suporte sócio familiar ou por embaraços do serviço público de saúde são situações que dificultam a eficácia no tratamento terapêutico nos quadros de esquizofrenia. Mesmo nas melhores condições, alguns dos pacientes esquizofrênicos não apresentam resposta adequada ao tratamento, e persistem com os sintomas da doença, para estes, é reservado o termo de Esquizofrenia Refratária ou Resistente ao Tratamento (CEZARETTO et al., 2014).

Aproximadamente 40% das pessoas com esquizofrenia são refratárias, e apresentam uma resposta mínima aos antipsicóticos convencionais, mesmo em doses recomendadas e tempo adequado do tratamento. Com isso, o paciente tende a cronificar e várias consequências neurobiológicas podem ocorrer, incluindo uma atrofia cortical, sendo indicado para estes casos o tratamento farmacológico com a clozapina, que vem se tornando excepcionalmente eficaz neste grupo de pacientes (ELKIS; MELTZER, 2007; HARVEY; ROSENTHAL, 2016; MOUCHLIANITIS; MCCUTCHEON; HOWES, 2016).

Apesar de não existir um consenso único e globalmente aceito, a esquizofrenia refratária pode ser caracterizada, segundo consenso atual, quando não há melhora dos principais sintomas após o tratamento com dois antipsicóticos de classes diferentes (sendo pelo menos um atípico), em doses adequadas, durante um determinado período de tempo (WARNEZ; ALESSI-SEVERINI, 2014). O conceito original de esquizofrenia refratária foi proposto por Kane em 1995 e determinou os seguintes critérios diagnósticos: resposta parcial, durante pelo menos cinco anos, a três diferentes tipos de antipsicóticos (pelos menos dois com estruturas químicas diferentes); intolerância aos efeitos adversos; recaídas ou deterioração sintomática, mesmo utilizando-se doses apropriadas dos medicamentos (WANG et al., 2015). Outro conceito mundialmente aceito como critério de esquizofrenia refratária inclui a duração do transtorno por mais de cinco anos e sintomas produtivos que não melhoram após o uso

regular e na dosagem máxima com pelo menos dois tipos de antipsicóticos (CONLEY; BUCHANAN, 1997).

Um recente estudo evidencia a importância de identificar precocemente estes pacientes com risco elevado de esquizofrenia resistente ao tratamento, ou seja, no momento do diagnóstico da doença, o que seria um grande benefício clínico a fim de minimizar o atraso no tratamento adequado com a clozapina, e diminuir os possíveis danos (WIMBERLEY et al., 2016).

Derivado da dibenzazepina, a clozapina foi desenvolvida na década de 60, utilizada no tratamento dos quadros esquizofrênicos resistentes. No início da década de 70 do século XX, esta medicação foi introduzida nos Estados Unidos, porém foi retirada do mercado norte-americano após a ocorrência de vários casos com efeitos colaterais hematológicos, alguns até fatais. Após rigorosos estudos, houve a retomada do uso da clozapina, que passou a fazer parte do arsenal terapêutico a partir de 1990, inclusive no Brasil (PARK et al., 2014; WARNEZ; ALESSI-SEVERI, 2014). Assim, a partir do seu uso observou-se a redução da ocorrência dos efeitos extrapiramidais em portadores de esquizofrenia, bem como dos sintomas negativos e cognitivos da doença. Deste modo, por demonstrar maior eficácia clínica em alguns estudos, o seu uso contribuiu na prevenção de recaídas e houve melhor adesão dos pacientes ao tratamento (AYDIN et al., 2016; CORREL; KANE; KISHIMOTO, 2013; CORREL; KISHIMOTO; KANE, 2011).

A partir do uso desta medicação para tratamento da esquizofrenia refratária a melhora clínica foi observada em 30 a 50% em relação aos neurolépticos convencionais. Sendo um prototípico na classe dos antipsicóticos atípicos, a clozapina é considerada padrão-ouro no tratamento desta patologia, e foi associada ao menor risco de morte neste grupo de portadores de transtorno mental (FAKRA; AZORIN, 2012).

Após a introdução da clozapina, surgiram diversos outros antipsicóticos com o mesmo perfil, ou seja, de baixo potencial para induzir os efeitos extrapiramidais. Sendo medicamentos com diferentes perfis de segurança e tolerabilidade, mas com o mesmo mecanismo de ação direcionado ao antagonismo de mais de um receptor, principalmente aqueles do sistema serotoninérgico (5-HT2A, 5-HT2c e 5-HT3c) e dopaminérgico (com maior afinidade pelo receptor D4) agindo, também, nos receptores de histamina (H1) (AYDIN et al., 2016; FAKRA; AZORIN, 2012; KAYO, 2010). Outra implicação importante deste medicamento atípico é a dissociação rápida dos receptores de dopamina, fazendo com que diminuam os efeitos colaterais motores (SEEMAN, 2014).

Apesar da eficácia apresentada pela clozapina na melhora dos sintomas da esquizofrenia e pela capacidade de não promover os sintomas extrapiramidais, seu uso não esta inseto de efeitos colaterais. Um evento adverso grave e comum nos primeiros 18 meses no uso sistemático desta medicação é a agranulocitose, por esse motivo, os hemogramas devem ser semanais nesse período, passando depois a serem mensais. Quando o número total de leucócitos cai para 3.000/mm3 ou o de neutrófilos para 1.500/mm3, a clozapina deve ser interrompida. Nesse caso, leucogramas com contagem diferencial devem ser feitos durante 4 semanas. A clozapina pode ser reintroduzida nos pacientes que a interromperam em presença de neutropenia. No entanto, fica indicada monitorização mais intensiva e diferencial (AYDIN et al., 2016; FRANK et al., 2015).

Outros eventos danosos no uso desta medicação podem ocorrer, como efeitos cardiovasculares (taquicardia, hipotensão ortostática e distúrbios de condução), metabólicos (síndrome metabólica, diabetes, ganho de peso), hipersalivação e gastrointestinais (hematêmese, prisão de entre) (AYDIN et al., 2016). O risco destes efeitos secundários ainda é a principal limitação do tratamento com a clozapina e, por isso, seu uso ainda é restrito aos portadores de esquizofrenia refratária. Todavia, com o acompanhamento sistemático e rigoroso traz beneficios, sendo bem tolerado, contribui para uma melhor qualidade de vida destes pacientes (ARAÚJO et al., 2014).

3.3 ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA E POLIMORFISMO GENÉTICO

A associação de polimorfismo genético com a esquizofrenia assume um papel cada vez mais importante nas comunidades científicas. Alterações na função dopaminérgica vêm sendo descritas em pacientes com esquizofrenia, portanto, estudos de polimorfismos relacionados a tal sistema de neurotransmissão estão sendo investigados e sugerem que podem estar relacionados ao aparecimento de tal transtorno (CORDEIRO; ROBERTO; VALLADA, 2010; CORDEIRO; VALLADA, 2014).

Todos os seres humanos possuem em seu material genético um conjunto de genes que são praticamentes idênticos quando comparado a outros indivíduos. As diferenças na sequência de bases no DNA entre indivíduos são chamadas de polimorfismos. Polimorfismos são, portanto, definidos como variantes genéticas que estão presentes na população em uma em uma maior frequência que 1%, diferenciando de mutação que caracteriza pela presença de variantes de sequência de DNA, mas que estão presentes em uma frequência menor que 1%

na população (COSTA et al., 2007; HALL et al., 2014; KARKI et al., 2015; NESTLER; HYMAN, 2010).

Polimorfismos de Nucleotídeo Único ou Simples (SNPs) são uma variação da sequência de DNA, devido à troca de algum nucleotídeo - adenina (A), timina (T), citosina (C) ou guanina (G) – ou ocorrem inserções (Ins) ou deleções (Del) na sequência do genoma. Essas modificações nas sequências de DNA são encontradas tanto nas regiões do genoma codificantes de proteínas (éxons) quanto nas não codificantes (íntrons). Alguns SNPs alteram a composição de aminoácidos da proteína e alteram a expressão do receptor, o que pode ter efeito no fenótipo de um indivíduo, assim como podem ser utilizados como marcadores moleculares de predisposição do indivíduo a certos tipos de doenças. A capacidade de dectecção de polimorfismos no nível do DNA é base de vários estudos que pretendem identificar se esta variação causa ou contribui para um fenótipo específico (MORAN; POL; GOGTAY, 2013).

Apesar dos enormes esforços para identificar genes de suscetibilidade, até ao momento têm sido poucos os resultados de estudos de genética molecular de esquizofrenia. Esta pequena evolução pode ser explicada por diversas razões, nomeadamente a presença de fatores ambientais que possuem um enorme impacto no desenvolvimento da doença e que podem distorcer as descobertas genéticas (ARNEDO et al., 2015; GIRARD; DION; ROULEAU, 2012; MOWRY; GRATTEN, 2013).

Alguns dos genes mais estudados em vulnerabilidade para esquizofrenia são aqueles que codificam as proteínas do sistema dopaminérgico (CORDEIRO; SILVA; VALLADA, 2012). Os genes *ANKK1* e *DRD2*, do sistema dopaminérgico, parecem desempenhar um papel importante na expressão da esquizofrenia. Algumas evidências biológicas, clínicas e genéticas implicam que polimorfismos nestes genes contribuem para uma maior suceptibilidade à esquizofrenia, especialmente o polimorfismo no nucleótido rs1800497 (*Taq*1A) e no rs1799732 (-*141C* Ins/Del) (HOWES et al., 2014; ROTH et al., 2013; ZHANG; LENCZ; MALHOTRA, 2010).

O polimorfismo *Taq*IA do gene *ANKK1* é a variante genética mais estudada nas condições psiquiátricas e traços de personalidade e foi um dos primeiros a serem investigados nos transtornos mentais. Vários estudos de associação entre os alelos A1 e A2 com a esquizofrenia foram realizados, mas seus resultados contradizem na afirmação de tal associação. Mas, apesar de inconclusivos e contraditórios em seus resultados, todos apontam o polimorfismo *Taq*IA do *ANKK1* como sendo de interesse para estudos genéticos na

esquizofrenia (CORDEIRO; ROBERTO; VALLADA, 2010; HALL et al., 2014; HOWES et al., 2014; IASEVOLI et al., 2014; ZHENG; SHEN; XU, 2012).

A *ANKK*1 é uma proteína (*ankyrin repeat and kinase domain containing* 1) que atua na ligação da adenosina 5'-trifosfato (ATP), catalizando a transferência de um grupo fosfato dessa molécula, liberando energia. E o polimorfismo *Taq*1A deste gene leva à troca das bases nitrogenadas citosina por timina (C/T), substituindo, assim, o aminoácido glutamina por lisina. Diante disso, estudos apontam que esta alteração de bases pode ser uma explicação para os resultados positivos da associação de tal polimorfismo com a esquizofrenia (CORDEIRO; VALLADA, 2014; HALL et al., 2014; ZHANG; LENCZ; MALHOTRA, 2010).

Outro polimorfismo investigado em estudos é o *-141C* (Ins/Del) do gene *DRD*2, que corresponde a uma variante genética caracterizada pela presença (Ins) ou ausência (Del) da base nitrogenada C na posição -141. Tal polimorfismo altera a expressão gênica na deleção do nucleotídeo causado pelo alelo Del, e com isso reduz a transcrição do gene em aproximadamente 68% (CORDEIRO; SILVA; VALLADA, 2010). O primeiro trabalho que identificou a associação deste polimorfismo no gene e a susceptibilidade de desenvolver a esquizofrenia foi realizado por Arinami et al. (1997), que encontrou associação do alelo *-141C* Ins e susceptibilidade ao desenvolvimento do transtorno. Outros estudos posteriores foram realizados e encontraram associação com o alelo oposto, isto pode ter sido pelo fato de que a frequência alélica de tal polimorfismo varia entre diferentes grupos étnicos (ARINAMI et al., 1997; OHARA et al., 1998; SCHINDLER et al., 2002).

Outro gene também apontado pelos estudos que está envolvido na esquizofrenia é o *DRD*3. O polimorfismo rs6280 deste gene é uma mudança dos nucleotídeos de timina (T) por citosina (C) que resulta na substituição de aminoácidos serina (T) por glicina (C) na posição 9 da proteína, que está localizado no *exon* 1 do gene (HWANG et al., 2010; JONSSON et al., 2003). Estudos de associação sobre tal polimorfismo mostram a predominância de homozigose (alelos iguais) para o alelo C, nos portadores de esquizofrenia quando comparados com controles normais (HWANG et al., 2010; LOCH et al., 2015).

Este gene expressa em um nível relativamente alto nas regiões mesolímbicas do cérebro associados a emoções, comportamento, sistema de recompensa e cognição. E estudos consideram o gene *DRD*3 importante na susceptibilidade, neste pacientes, a mudanças metabólicas, por causar alterações de humor, deficiências neurocognitivas e o sistema de recompensa; são todos importantes aspectos que estão relacionados com a mudança do apetite, o que afeta parâmetros metabólicos (CHANG et al., 2016; GRESSIER et al., 2016).

3.4 ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA E SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é definida pela combinação de fatores de risco cardiovasculares que inclui a pressão arterial elevada, dislipidemia, resistência à insulina, hiperglicemia e obesidade abdominal (TIBANA; PRESTES, 2013). Segundo Teixeira et al. (2015) o diagnóstico é definido se o paciente apresentar três destes cinco resultados anormais (TEIXEIRA et al., 2015).

O critério diagnóstico mais utilizado, também adotado neste estudo, é o proposto pelo "The National Cholesterol Education Program (NCEP) adapted Adult Treatment Panel III (ATP IIIA)", que define a SM como a presença de três ou mais dos seguintes parâmetros: obesidade central (circunferência abdominal: > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres); pressão arterial (> 130/85 mmHg) ou em tratamento com anti-hipertensivo; hiperglicemia (glicemia em jejum >100 mgdL) ou em tratamento com hipoglicemiante; elevada concentração de triglicérides (> 150 mgdL) ou em uso de medicação para reduzi-lo; HDL colesterol baixo (< 40 mgdL em homens e < 50 mgdL em mulheres) ou em uso de medicação para HDL baixo (GRUNDY et al., 2005; MULÉ et al., 2014).

Os fatores de risco para esta síndrome são complexos e multifacetados, compostos de comportamentos relacionados com a inatividade física e ingestão calórica excessiva, bem como o ambiente onde as pessoas vivem e as condições sociais. O estresse e modo de vida contemporâneo contribuem significativamente para o aparecimento da síndrome (BAI et al., 2015; GHANIZADEH; NIKSERESHT; SAHRAIAN, 2013; HENDERSON et al., 2015; JAFARI; FERNANDEZ; HUANG, 2012; ZUO et al., 2015).

Dada a crescente prevalência na população, a SM já é considerada como uma epidemia mundial, responsável por grande morbimortalidade tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Isto implica do ponto de vista populacional, alto custo socioeconômico devido às repercussões que podem causar (DAVILA et al., 2013; FORD; LI; ZHAO, 2010; KAUR, 2014; ZHAO et al, 2016).

Há evidências que indicam que na maioria dos países, entre 20% e 30% da população adulta podem ser caracterizadas como portadoras desta síndrome. Em algumas partes do mundo em desenvolvimento, em que os adultos jovens predominam na população, a prevalência é inferior; mas com o aumento da riqueza e envelhecimento da população, a prevalência, sem dúvida, tende a aumentar. No Brasil, uma revisão sistemática com dez estudos transversais identificou uma prevalência na população geral da SM de 20,6% (MAXIMINO et al., 2015; VIDIGAL et al., 2013).

Pessoas que possuem a esquizofrenia apresentam um risco de desenvolver a SM duas vezes maior, em comparação ao da população geral. Fatores de risco como a etnia, início tardio no tratamento, cronificação da doença, tabagismo e uso de antipsicóticos estão relacionados ao aumento desta síndrome em esquizofrênicos (PAPANASTASIOU, 2013). Além disso, o estilo de vida deficitário, sedentarismo, maior vulnerabilidade ao estresse e sintomas incapacitantes, como os negativos, influenciam de forma significativa para o aumento nesta população (YOGARATNAM et al., 2013).

O ganho de peso induzido por antipsicóticos e estabilizadores de humor é de etiologia multifatorial. Diversas teorias tentam explicar a presença dos distúrbios metabólicos apresentados por este grupo de pacientes, entre elas: estes distúrbios podem fazer parte da doença em si (pelo aumento do estresse e da resposta inflamatória); podem ser secundários à vulnerabilidade genética; podem ser decorrentes de fatores relacionados ao estilo de vida; ou podem ser resultado do efeito colateral do tratamento medicamentoso (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004; MALHOTRA et al., 2013; VARGAS; SANTOS, 2011).

A clozapina é considerada a medicação que tem o maior risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica. Estudos internacionais em população adulta têm relatado que a taxa de prevalência desta síndrome pode variar entre 11% a 64% em doentes tratados com este antipsicótico. Mas, ressalta que se deve manter o cuidado em tal associação, sendo necessária uma avaliação criteriosa, pois em alguns casos os pacientes têm a síndrome antes do início do uso da clozapina (GROVER et al., 2016; JOSIASSEN, 2009; NEBHINANI et al., 2013). No Brasil, não há estudos consistentes que estimam a prevalência da SM em portadores de esquizofrenia refratária.

A partir da associação do uso destas medicações, em especial os atípicos, com o aumento de peso, este problema ganhou mais contornos e despertou interesse e preocupação da comunidade médica. Este sobrepeso induzido pelo uso destes medicamentos é um processo complexo, em que estão envolvidos vários mecanismos ainda desconhecidos, mas algumas hipóteses são levantadas, como a grande afinidade que os antipsicóticos de segunda geração têm com os receptores serotonérgicos 5HT2 e histaminérgicos H1 (TEK et al., 2013; TIWARI et al., 2015).

Alguns estudos sobre ganho de peso induzido por antipsicóticos atípicos voltaram-se para os sistemas de neurotransmissores no cérebro, e apontam a afinidade pelos receptores serotonérgicos 5-HT2 (FONSEKA et al., 2015; SHAMS; MULLER, 2014). A serotonina é um neurotransmissor que desempenha diversas funções no organismo, dentre elas, a regulação da saciedade. Alterações nos níveis deste neurotransmissor têm sido relacionadas ao aumento

do desejo de ingerir doces e carboidratos. Haja vista, que em níveis adequados o indivíduo atinge mais facilmente a saciedade e consegue o controle alimentar mais facilmente (AYDIN et al., 2016; BAJAJ et al., 2013; BURGHARDT; ELLINGROD, 2013; FRANK et al., 2015; YOGARATNAM et al., 2013).

Muitos dos neurolépticos atípicos estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso. Outros fatores, como a inatividade física, o aumento da sede, levando à ingestão excessiva de líquidos adocicados, e a recuperação da perda de peso ocasionada pelo transtorno mental, também devem ser considerados (BAJAJ et al., 2013; BURGHARDT; ELLINGROD, 2013).

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter transversal, analítico e descritivo, com abordagem quantitativa dos dados. Abordagem esta que se caracteriza por estudo epidemiológico que mede ao mesmo tempo a prevalência da exposição e do efeito em uma amostra populacional, em um momento temporário; isto é, permite estimar a magnitude e distribuição de uma doença ou condição em um momento dado (GORDIS, 2004). Sendo assim possibilitam o primeiro momento de análise de uma associação, através da identificação dos desfechos existentes e possíveis fatores associados ou não a eles, em diferentes graus (ARAGÃO, 2011).

4.2 PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO

A coleta das amostras foi realizada no período de dezembro de 2014 a junho de 2015, em espaços apropriados cedidos pelo Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) de Divinópolis. Os pacientes que participaram da pesquisa estão localizados no período do estudo na Região Ampliada Oeste de Minas Gerais.

O Estado de Minas Gerais conta com um total de 13 Regiões Ampliadas, em detrimento às macrorregiões do Plano Diretor de Regionalização (PDR-MG). A Região Ampliada Oeste de Minas Gerais atualmente é subdividida em seis microrregiões (Itaúna, Pará de Minas, Formiga, Bom Despacho, Santo Antônio do Amparo/Campo Belo, Divinópolis/Santo Antônio do Monte), constituída por 54 municípios, com um total de 1.218.354 habitantes (MINAS GERAIS, 2014).

Estas regiões ampliadas são gerenciadas pelas Superintendências Regionais de Saúde, que têm como finalidade apoiar, implementar e monitorar as políticas e ações de saúde fortalecendo a governança regional do Sistema Estadual de Saúde em suas áreas de abrangência (MINAS GERAIS, 2011). E a assistência farmacêutica faz parte do elenco de responsabilidades desses órgãos governamentais, sendo responsáveis pelas medicações de alto custo ou excepcionais da região ampliada a que pertence.

4.3 POPULAÇÃO

O estudo foi desenvolvido com pessoas que possuem o diagnóstico médico de esquizofrenia refratária que fazem uso do antipsicótico atípico clozapina, de ambos os sexos, residentes na Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, cadastrados no SIGAF (Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica) da Superintendência Regional de Saúde de Divinópolis, totalizando 169 pacientes.

A clozapina é um medicamento pertencente ao Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, sendo classificada excepcional. Pertence a um grupo de medicamentos de alto custo e para a dispensação do mesmo é necessário que se monte um processo administrativo pelo médico psiquiatra responsável pelo tratamento, justificando o uso da medicação e descrever a propedêutica já adotada anteriormente. Este processo é avaliado por profissionais médicos e depois de todos os requisitos adotados, a medicação é dispensada mensalmente (MINAS GERAIS, 2008).

4.4 AMOSTRA

O cálculo amostral, para a ocorrência de síndrome metabólica, foi realizado por meio do programa OpenEpi versão 3.03a. Considerou-se uma população de 169 indivíduos para uma proporção esperada do evento de 50%, um nível de significância de 5% e margem de erro de 10%, estimando-se, assim, uma amostra de, aproximadamente, 62 indivíduos. Essa proporção baseou-se em estudos internacionais (MALHOTRA et al., 2013; MITCHELL et al., 2013; NEBHINANI et al., 2013). A amostra final foi composta por um total de 72 pacientes de ambos os sexos, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão.

4.4.1 Critérios de inclusão

a) Diagnóstico médico de esquizofrenia refratária, estando em uso do antipsicótico clozapina;
b) Possuir idade igual ou superior a 18 anos;
c) Capacidade de entender e fornecer consentimento informado.

4.4.2 Critérios de exclusão

a) Apresentar qualquer condição que interfira na coleta e na mensuração dos dados;
b) Não respeitar o jejum;

c) Estar grávida;

d) Recusar-se a participar da pesquisa em qualquer momento.

4.5 COLETA DE DADOS

Os sujeitos do estudo foram convidados, através do envio de cartas e contato telefônico. Neste momento, os participantes e/ou seus responsáveis receberam todas as orientações necessárias, como a data, o horário da mesma, e também a necessidade de jejum de 12 horas para coleta do sangue, abstinência de álcool por 48 horas e restrição da atividade física no dia anterior.

Todos os dados foram coletados em espaços cedidos pelo CAPS de Divinópolis. Para isso, foram disponibilizadas duas salas, as quais possuíam banheiro e acesso à água, propiciando conforto e privacidade. Essas salas foram previamente preparadas pelos pesquisadores com todos os materiais e equipamentos necessários, respeitando-se a privacidade e princípios de assepsia e biossegurança. Todos os profissionais que realizaram as coletas receberam um treinamento prévio para a padronização das técnicas e dos instrumentos de coleta, garantindo, assim, a fidedignidade dos dados.

Os sujeitos do estudo responderam a um questionário, por meio de entrevista semiestruturada, face a face, contendo perguntas relativas a aspectos sociodemográficos, clínicos e comportamentais (APÊNCIDE 1). Após, foi realizada a aferição da pressão arterial e mensuração do peso, altura e circunferência abdominal. Ao final, foi realizada a coleta da amostra de sangue venoso para a análise bioquímica e genética. Para a manutenção da privacidade no que se referia às medidas antropométricas, o espaço para esse procedimento foi separado por biombo.

Depois da coleta de dados e da entrega dos resultados dos exames laboratoriais por parte do laboratório, cada participante recebeu, gratuitamente, por meio de carta, o resultado de seu exame e um parecer referente à análise dos componentes da síndrome metabólica. No caso em que o participante tivesse algum componente alterado, ele recebia orientação para procurar o serviço de saúde mais próximo, a fim de que fosse agendada uma consulta para avaliação e conduta.

4.5.1 Treinamento dos pesquisadores e o teste piloto

Antes da coleta de dados, os entrevistadores foram treinados referente ao instrumento de coleta de dados e como proceder durante as entrevistas. Também houve a padronização das

técnicas de coleta dos dados antropométricos e de pressão arterial conforme recomendações padronizadas (RONQUEI et al., 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Logo após, cada um dos entrevistadores aplicou o questionário a 10 voluntários (alunos do curso de graduação em enfermagem da instituição), visando à padronização da entrevista. Os entrevistadores, também, realizaram três vezes todas as medições antropométricas e de pressão arterial nesses mesmos voluntários. Um teste piloto foi realizado com alguns dos participantes que foram convidados a comparecer ao CAPS, em um dia específico, para a realização do procedimento, sendo que oito compareceram. Estes participantes foram avaliados novamente para o estudo.

4.5.2 Perfil Sociodemográfico e Clínico dos Participantes

O perfil sociodemográfico e clínico dos sujeitos deste estudo foi estabelecido por meio de um questionário semiestruturado, elaborado pela autora do projeto, o qual abordou os seguintes dados: sexo, idade, estado civil, número de filhos, renda familiar, escolaridade, situação laboral, local onde realiza tratamento, com quem reside. Assim como os seguintes dados clínicos: tempo de tratamento psiquiátrico, internação psiquiátrica anterior, tempo de uso da clozapina, número de consultas realizadas por ano, doenças clínicas, uso de medicamentos, tabagismo, uso de álcool, atividade física, percepção sobre o efeito da medicação e satisfação coma saúde.

4.5.3 Coleta dos Dados Antropométricos

a) Peso e Altura

Para mensurar o peso foi mencionado aos sujeitos que retirassem os sapatos e meias, e estivessem devidamente trajados de roupas leves (RONQUEI et al., 2007). Foi utilizada uma balança eletrônica digital, marca Filizola® (Indústria Filizola S/A, Brasil), com precisão de 0,1kg e capacidade de 150 kg. Em relação à estatura, foi utilizado o estadiômetro, com haste móvel da balança marca Filizola® (São Paulo, Brasil), modelo 31, com precisão de 0,5 cm, seguindo também as técnicas descritas por Lohman et al. (1988).

b) Circunferência da cintura (CC)

A medida da circunferência da cintura foi obtida com o participante em posição ereta, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-

superior, utilizando-se de fita métrica inelástica e flexível com precisão de 0,1 cm (LIMA et al., 2011; SBC, 2005). Consideraram-se como valores alterados para a SM valores iguais ou superiores a 102 cm e 88 cm, para homens e mulheres, respectivamente (GRUNDY et al., 2005; SMITH; ESSOP, 2009).

c) Índice de massa corporal (IMC)

Foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), IMC = peso (kg) /estatura2 (m). O IMC então foi categorizado conforme os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995): < 18,5 kg/m2 (baixo peso), 18,5 a 24,9 kg/m2 (eutrófico), 25,0 a 29,9 kg/m2 (sobrepeso) e ≥ 30,0 kg/m2 (obesidade) (WHO, 1995).

4.5.4 Aferição da Pressão Arterial

A pressão arterial foi mensurada após a explicação do procedimento ao participante. Foi certificado que o mesmo tivesse ficado em repouso pelo menos 5 minutos e orientado a esvaziar a bexiga, além disso, foi avaliado se o sujeito estava com as pernas descruzadas durante a verificação, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira, se não praticou atividade física entre 60 a 90 minutos antes, não ingeriu bebida alcoólica, não fumou antes.

A medida foi realizada pelo método indireto com técnica auscultatória, utilizando-se de esfigmomanômetro do tipo aneroide devidamente calibrado, O procedimento foi realizado duas vezes, com intervalos de dois minutos entre cada medida, sendo o valor final determinado pela média das medidas. Todos esses cuidados estão em consonância com as normas da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (SBC, 2010).

4.5.5 Coleta do Material Biológico

O material biológico (sangue) foi coletado em uma sala privativa cedida pelo CAPS, sendo previamente limpa e preparada com todo o material necessário, respeitando os princípios de assepsia e biossegurança. O participante foi previamente orientado, por meio de carta e contato telefônico a realizar um jejum de 12 horas, abstinência de álcool por 48 horas e restrição da atividade física no dia anterior.

A amostra de sangue foi coletada por um técnico de enfermagem, experiente e capacitado, por meio de punção venosa na fossa antecubital, guiando-se pelos princípios de biossegurança. As amostras foram encaminhadas ao laboratório de bioquímica e genética da Universidade Federal de São João Del-Rei/Campus Dona Lindu.

4.5.5.1 Análise Bioquímica

Para a avaliação bioquímica, foram realizados exames laboratoriais de glicemia de jejum (GJ), *high density lipoprotein-cholesterol* (HDL-c) e triglicerídeos (TG). Foi colhida uma alíquota em tubo com fluoreto, para determinação da glicose plasmática de jejum, outra em tubo sem anticoagulante para a obtenção de soro e dosagem de HDL-c e TG.

Na análise bioquímica, o sangue coletado foi centrifugado, e as amostras de soro e plasma armazenadas em um refrigerador a 4ºC e verificadas por equipamento automatizado regularmente calibrado. As concentrações do colesterol total, triglicérides e glicose foram determinadas por método enzimático colorimétrico. A concentração da HDL-c também foi medida por método enzimático colorimétrico, após precipitação das frações LDL-c e VLDL-c pelo ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio (CRIADES, 2010).

Determinação de glicemia de jejum (GJ)

Foram coletados 2,0 mL sangue e adicionadas duas gota de fluoreto, em seguida o soro foi separado por centrifugação. O exame foi realizado no máximo em duas horas, após a coleta, porém os que chegaram a esse ponto de espera foram refrigerados entre 2ºC a 8ºC. O sistema enzimático foi utilizado para a determinação da glicose por método cinético de ponto final. A determinação da glicose nas amostras de sangue foi útil para avaliação do metabolismo de carboidratos.

O método para determinação de glicose oxidase que catalisa a oxidação da glicose segue a seguinte reação:

$$\text{Glicose} + O_2 + H_2O \longrightarrow \text{Ácido Glucônico} + H_2O_2$$

O peróxido de hidrogênio formado reage com 4-aminoantipirina e fenol, sob ação catalisadora da peroxidase, através de uma reação oxidativa de acoplamento, formando uma antipirilquinonimina vermelha cuja intensidade de cor é proporcional à concentração da glicose na amostra.

$$2H_2O_2 + \text{4-Aminoantipirina} + \text{fenol} \longrightarrow \text{Antipirilquinonimina} + 4H_2O$$

A amostra foi lida no espectrofotômetro em absorbância de 505nm. O valor de referência utilizado para Glicemia de Jejum será de 90mg/dL.

Determinação da fração lipídica

1. Triglicérides (TAG)

Esse exame bioquímico foi utilizado para realizar uma abordagem das hipelipidemias. Para determinar o TAG foi utilizado EDTA no soro para uma melhor conservação da amostra. Os triglicérides foram determinados de acordo com as seguintes reações:

$$\text{Triglicérides} \xrightarrow[\text{lipoproteína}]{\text{Lipase da}} \text{Glicerol + Ácidos Graxos}$$

$$\text{Glicerol + ATP} \xrightarrow[\text{Mg +2}]{\text{Glicerolquinase}} \text{Glicerol-3-Fosfato + ADP}$$

$$\text{Glicerol-3-Fosfato + O2} \xrightarrow[\text{Oxidase}]{\text{Glicerol-3-fosfato}} \text{Dihidroxiacetona + H2O2}$$

$$\text{2 H2O2 + 4 Aminoantipirina + 4-Clorofenol} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinoneimina + 4 H2O}$$

A intensidade da cor vermelha formada é diretamente proporcional à concentração dos TAG na amostra e foi determinada no espectrofotômetro em absorbância de 505nm. O valor de referência utilizado para o TAG foi de 150mg/dL.

2. Fração de Colesterol Total

Foi utilizado o sistema enzimático para determinação do colesterol total em amostras de soro, por reação de ponto final.

O colesterol total foi determinado de acordo com as seguintes reações:

Colesterol Esterase

Ésteres de colesterol ⟶ Colesterol + Ácidos Graxos

Colesterol + O2 $\xrightarrow{\text{Colesterol Oxidase}}$ Colest-4-enona + H2O2

2H2O2 + fenol + 4 aminoantipirina $\xrightarrow{\text{Peroxidase Oxidase}}$ Antipirilquinonimina + 4H2O

A absorbância de leitura dos tubos foi de 500nm. A intensidade da cor vermelha é proporcional à concentração de colesterol na amostra.

3. Fração de HDL-colesterol

A análise de HDL colesterol foi através de Kit da Labtest e utilizou o princípio de dois reagentes que possibilitam a dosagem seletiva do colesterol ligado ao HDL. O primeiro reagente contém um poliânion que forma complexos estáveis com a superfície das LDL e VLDL e dos Quilomícrons. Por outro lado, os complexos formados com as partículas da HDL não permanecem estabilizados e se solubilizam por ação de um detergente, permitindo a reação com as enzimas presentes no segundo reagente. Como somente o colesterol HDL fica sujeito à ação das enzimas, a cor resultante da segunda reação é diretamente proporcional à concentração do HDL- colesterol determinada em espectrofotômetro em absorbância de 600nm. O valor utilizado como referência para o HDL-colesterol foi preocupante se menor de 40mg/dL para homems e 50mg/dL para mulheres.

4.5.5.2 Análise Genética

Extração do Ácido Desoxirribonucléico (DNA)

O sangue venoso coletado em tubos de anticoagulantes ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Após a coleta o sangue foi armazenado a 4ºC até o momento da extração. O DNA genômico foi extraído por meio do Mini Kit QIAamp DNA Blood, de acordo com o protocolo do fabricante. A concentração e pureza das amostras de DNA foram medidas utilizando o espectrofotômetro Thermo Scientific NanoDrop 2000, o qual indica as razões de absorvância 260/280 com valores de referência adequados entre 1,8-2,0 (o que sugere que a amostra está livre de contaminação tanto por sais orgânicos, quanto por proteínas).

Reação em Cadeia de Polimerase – PCR (*Polymerase Chain Reaction*)

Logo após o processo de extração do DNA, foi realizada a PCR para amplificação da sequência alvo. Esta técnica foi desenvolvida por Karry Mullis na década de 1980 (MULLIS et al., 1986). É um método de alta sensibilidade e especificidade em detrimento do uso de oligonucleotídeos (Tabela 1) específicos para o gene ou região do DNA de interesse, originando milhões de cópias do fragmento alvo.

Tabela 1 - SNPs, oligonucleotídeos e produtos de PCR.

Gene	SNPs	Oligonucleotídeos	Produtos de PCR (pb)
ANKK1	*Taq*IA (rs1800497)	F: 5'-CTCTAGGAAGGACATGATGCCC-3' R: 3'-GCAACACAGCCATCCTCAAAG-5'	128
DRD2	*-141 C* Ins/Del (rs1799732)	F: 5'-CAACCCTGGCTTCTGAGTCC-3' R:3'-GAGCTGTACCTCCTCGGCGATC-5'	207
DRD3	*rs6280*	F: 5'-AGTAGGAGAGGGCATAGTAGGC-3' R: 5'-CTGGGCTATGGCATCTCTGAG-3'	116

Todas as sequências de oligonucleotídeos (Tabela 1) utilizadas neste estudo foram obtidas através de publicações prévias sobre esta temática, além disso, suas devidas localizações nos genes investigados foram confirmadas no *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) (ABIDIN et al., 2015; LITWIN et al., 2013).

A reação de PCR foi preparada de acordo com os seguintes reagentes: água (DDW), tampão na concentração 10X (2,5uL), $MgCl_2$ em 50 mM (1,5mM), dNTP concentração 10X (0,2mM), Taq Polimerase a uma concentração de 5U/µL, um par de *primers* (*forward* e *reverse*) a 10 pmol e DNA à concentração aproximadamente 30 ng/µL.

A reação de amplificação do DNA é constituída por 3 etapas, a primeira delas, desnaturação, ocorre através da elevação de temperatura (94ºC) em que permite a separação das cadeias de DNA por quebra das pontes de hidrogênio, em dois períodos, um de 5 minutos e outro de 30 segundos. Na segunda etapa denominada *annealing* o par de *primers* de cada sequência alvo anelou-se a 59ºC. Por fim, ocorre a fase de extensão em que a enzima de polimerização atua a uma temperatura de 72ºC em dois períodos, um de 30 segundos e outro de 10 minutos. Estas etapas foram repetidas consecutivamente em 30 ciclos de forma a serem

obtidas, no final da reação, quantidades significativas da sequência pretendida, por meio do termociclador Veriti 96-Well Thermal Cycler 0.2ML (Applied Biosystems).

Eletroforese

A eletroforese é uma técnica bioquímica que faz a separação de moléculas com base na sua carga elétrica e peso molecular. Esta técnica é usada para separar, identificar, analisar, caracterizar e purificar fragmentos de DNA. O DNA possui carga elétrica que pode ser utilizada para separar fragmentos de tamanhos diferentes quando colocado em um gel na presença de um campo elétrico e solução salina, que conduz eletricidade. Assim, nas moléculas que apresentam cargas negativas, quando aplicado o campo elétrico, ocorre a migração das mesmas para o polo positivo em diferentes velocidades. A taxa de migração das moléculas é afetada pelo tamanho e forma das moléculas, densidade do gel e força da corrente elétrica (DEN DUNNEN; VAN OMMEN, 1993; MAMOTTE, 2006; SGARBIERI, 1996).

A molécula de DNA, especialmente, possui carga negativa, devido à presença de grupos fosfato na estrutura molecular, sendo assim, a migração ocorre do polo negativo para o polo positivo. Nessas condições os fragmentos menores se deslocam mais que os maiores. Quando o campo elétrico é desligado, fragmentos de tamanhos iguais, que percorrem a mesma distância, encontram-se juntos numa determinada posição do gel, originando uma banda.

Nesta etapa a eletroforese foi realizada a partir da aplicação 23uL do produto de PCR em um gel de poliacrilamida a 8% e submetida ao campo elétrico. Assim, foi possível confirmar se a amplificação da sequência alvo do DNA ocorreu adequadamente.

***Restriction Fragment Length Polymorphism* - RFLP**

Logo depois de realizadas todas as PCR's de cada amostra, a técnica RFLP foi utilizada para a detecção dos polimorfismos. Esta é uma das técnicas mais antigas empregadas para a detecção de polimorfismos, SNPs. Consiste na digestão enzimática do produto de PCR, que gera fragmentos de tamanhos distintos, pela ação de enzimas de restrição. Estas enzimas são endonucleases que reconhecem sequências de DNA específicas de 4-6 pares de bases e clivam-nas numa posição nucleotídica específica e conhecida (MAMOTTE, 2006).

A reação de digestão foi preparada utilizando-se 10 µL de produto de PCR mais 5 unidades da enzima de restrição, 0,2 µL de *Bovine Serum Albumin* (BSA) 10mg/ml e 2 µL de *Buffer* a 10X. As temperaturas e tempo de incubação para as reações de RFLP variaram em

65ºC por 1 hora, 60ºC por 1 hora e 37ºC por 4 horas para as enzima *TaqI*A, Bst2U I e Msc I, respectivamente.

O padrão de restrição esperado para cada genótipo está apresentado na Tabela 2. Nela estão expostos os genótipos *Wild Type* (WT), no qual os dois alelos não apresentaram a variante estudada, heterozigoto o qual um dos alelos apresentou a variante de estudo e o homozigoto em que os dois alelos possuem a variante de interesse. Sendo assim, espera-se que aqueles indivíduos identificados com o genótipo WT possuam o sítio de restrição que gera um fragmento de DNA com 98 pb e um outro com 30 pb para a sequência-alvo de DNA em que ocorre o polimorfismo *Taq*IA. Dessa forma, ocorre também para as sequências-alvo de DNA em que ocorrem os polimorfismos -141C e o rs6280, em que são gerados fragmentos de 177 pb, 30 pb e 83 pb, 33 pb respectivamente. Para os indivíduos classificados como heterozigotos serão visualizados três tamanhos de fragmentos de DNA para cada sequência-alvo, aquele representado pelo alelo com a variante, por exemplo, o polimorfismo *Taq*IA que possui um fragmento com 128 pb e o outro alelo que não possui a variante e por isso obtiveram-se dois tamanhos de fragmentos (um com 98 pb e ouro com 30 pb). Por fim, espera-se que para os homozigotos não haja sítio de restrição, uma vez que, as endonucleases não reconhecem a sequência de nucleotídeos dos alelos que possuem a variante e por isso permanecem com o mesmo tamanho do fragmento amplificado anteriormente por PCR.

Tabela 2 - Padrão de restrição esperado para cada genótipo dos polimorfismos analisados.

	***Taq*IA**	***-141 C***	***rs6280***
Wild Type (WT)	98+30	177+30	83+33
Heterozigoto	128+98+30	207+177+30	116+83+33
Homozigoto	128	207	116

Obs: WT significa o alelo “normal”, o qual não ocorreu o polimorfismo.

Após, foi realizada a técnica de eletroforese, em que por meio da análise do padrão de bandas resultante da restrição foi possível identificar a presença ou ausência do polimorfismo estudado (COSTA et al., 2007).

4.5.6 Definição de síndrome metabólica (SM)

A síndrome metabólica foi definida usando os critérios propostos pela National Cholesterol Education Program´s Adult Treatment Panel III (NCEP- ATP III), com

modificação realizada pela American Heart Association (AHA) (GRUNDY et al., 2005). A definição de SM é baseada na presença de três ou mais dos seguintes componentes:

a) Obesidade central: CC > 102 para homens e > 88 para mulheres;
b) Hipertrigliceridemia: Triglicérides ≥ 150 mg/dl ou em uso de medicamento para dislipidemia;
c) Baixo HDL-c: HDL-c < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres ou em uso de medicamento para aumentar HDL-c;
d) Hipertensão arterial: PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg e/ou em uso de anti-hipertensivo;
e) Hiperglicemia: glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou em uso de hipoglicemiante.

A faixa de normalidade considerada para a glicemia de jejum foi entre 70-99 mg/dL. Os níveis séricos de triglicérides foram considerados normais quando <150 mg/dL. Já os valores de HDL-c considerados normais para homens e mulheres foram, respectivamente, ≥ 40 mg/dl e ≥50 mg/dl (GRUNDY et al., 2005; SMITH; ESSOP, 2009). A síndrome foi categorizada em sim ou não, para portadores e não portadores respectivamente.

4.6 TRATAMENTO DOS DADOS

O procedimento e a análise dos dados foram realizados por meio do programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 20.0. Para descrever os resultados, foram utilizadas tabelas de distribuição de frequências, na análise das variáveis categóricas.

Primeiro foi realizada a análise univariada de todos possíveis genótipos para avaliar os fatores associados à ocorrência dos polimorfismos de interesse foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher na análise de variáveis categóricas. Utilizou-se o critério backward, adotou-se nível de 5% de significância.

Após procedeu às análises de dominância e recessividade, ou seja, agrupou os genótipos dominantes e avaliou com os recessivos, depois o contrário. Da seguinte forma: análise da associação dos homozigotos para o alelo C com o heterozigoto, depois do homozigoto para alelo C com o homozigoto para alelo T e por último a análise do heterozigoto com o homozigoto para alelo T, assim foi possível verificar de algum genótipo sobressaiu nas variáveis bioquímicas de interesse.

Por último verificou a estimativa do odds ratio (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). O ajuste do modelo foi avaliado por meio da estatística de Hosmer-Lemeshow.

A análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi feita por meio do teste qui-quadrado de Person, comparando-se as frequências dos genótipos observados com os esperados para esta população e seus respectivos lócus estudados. Este cálculo foi realizado por meio do software Hardy-Weinberg *equilibrium calculator including analysis for ascertainment bias* (HOSMER; LEMESHOW, 2000; PAGANO; GAUVREAU, 2004; RODRIGUEZ; GAUNT; DAY, 2009).

4.7 QUESTÕES ÉTICAS

Os dados coletados na execução dessa pesquisa obedeceram todas as salvaguardas estabelecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São João Del-Rei - Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ), localizada no município de Divinópolis. Todo processo seguiu os termos da Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), seguida da aprovação da Secretaria Regional de Saúde, que trata de normas sobre a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2013). O mesmo foi aprovado com o número do parecer nº 1.406.658 (ANEXO 1).

Considerando a Resolução nº 466, no que tange aos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos e os princípios de autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade, para realização do Estudo quantitativo foi assinado Termo de compromisso para utilização de dados dos pacientes (APÊNDICE B).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os resultados e a discussão desta dissertação foram apresentados na forma de um artigo científico, elaborado conforme as normas da revista, formato de Vancouver. Cabe ressaltar que os resultados que não apresentaram associação não entraram na versão do artigo, mas foram discutidos nas considerações finais desta dissertação.

6 ARTIGO - PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES *ANKK1, DRD2, DRD3* E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA NA ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA

6 ARTIGO - PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES *ANKK1*, *DRD2*, *DRD3* E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA NA ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA

Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto

Richardson Miranda Machado

Resumo:

Objetivo: avaliar a prevalência dos polimorfismos *Taq*IA, *-141C* e *rs6280* dos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3* e sua associação com a ocorrência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária em uso de clozapina. Método: estudo transversal, realizado na Região Ampliada Oestes de Minas Gerais. Participaram do estudo 72 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso de clozapina. Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos, além da coleta de sangue para análise bioquímica e genética. Realizou-se análise descritiva e univariada dos dados. A análise dos dados ocorreu mediante o uso do SPSS, versão 20.0, e realizado o teste de qui-quadrado, exato de Fisher e odds ratio. Resultados: observou-se que a ocorrência da SM foi constatada em 47,2% na população do estudo e não houve associação da SM com os polimorfismos estudados. Houve diferença estatisticamente significante com o parâmetro do baixo HDL com genótipo homozigoto para alelo C do polimorfismo *-141C* do gene *DRD2*. Conclusão: constatou prevalência elevada de SM nestes pacientes e a associação dos polimorfismos com o baixo HDL e sem hiperglicemia, importantes marcadores bioquímicos que devem ser considerados como importantes indicadores que apontam a necessidade de cuidado e atenção neste grupo.

Descritores: Enfermagem; Esquizofrenia; Polimorfismo Genético; Síndrome X Metabólica

Introdução

A esquizofrenia é considerada o mais complexo e intrigante dos transtornos mentais graves, acometendo mais de 21 milhões de pessoas no mundo. Este transtorno se manifesta principalmente pela presença de sintomas positivos (delírios, alucinações, alteração no processo do pensamento, percepções e afeto) e negativos (embotamento afetivo-volitivo, perdas cognitivas e sintomas depressivos). É responsável por um importante impacto cognitivo, funcional e afetivo, o que compromete a qualidade de vida, notadamente em sua rede social[1-2].

A cronificação e a baixa adesão dos pacientes ao tratamento sejam por fatores ligados aos efeitos colaterais da medicação, à insuficiência de suporte sócio familiar ou por embaraços do serviço público de saúde, são situações que dificultam a eficácia no tratamento terapêutico nas pessoas que possuem esquizofrenia. Entretanto, mesmo nas melhores condições, uma parcela considerável dos pacientes não apresenta resposta adequada ao tratamento, e persistem com os sintomas da doença, sendo denominados refratários. Aproximadamente 40% das pessoas com esquizofrenia são refratárias[3].

Em 1995, Kane propôs a definição original de esquizofrenia refratária e determinou os seguintes critérios diagnósticos: resposta parcial, durante pelo menos cinco anos, a três diferentes tipos de antipsicóticos (pelos menos dois com estruturas químicas diferentes); intolerância aos efeitos adversos; recaídas ou deterioração sintomática, mesmo com a utilização de doses apropriadas dos medicamentos[4-5].

Estudos apontam que polimorfismos genéticos das vias dopaminérgicas, possam estar relacionados à etiopatogenia da esquizofrenia refratária e há uma maior susceptibilidade para problemas clínicos como hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemias e circunferência abdominal aumentada. O agrupamento de três ou mais destes fatores clínicos pode resultar na condição conhecida como síndrome metabólica (SM)[6].

Dentre os polimorfismos genéticos das vias dopaminérgicas mais estudadas estão: *Taq*IA, *-141C* e *rs6280*. Estas variantes se localizam nos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3*, respectivamente, os quais apresentam relação com o funcionamento do mecanismo de recompensa alimentar e saciedade. Porém, é preciso analisar com maior profundidade o quanto estas variantes na sequência de DNA podem influenciar na alteração metabólica desta população, pois este assunto ainda se apresenta pouco elucidado[7].

No que concerne à esquizofrenia e a relação com a SM, verifica-se que as taxas de prevalência de SM são variáveis e demonstram a importância de maiores estudos nesta população. Em uma revisão sistemática de literatura com estudos realizados em diferentes populações, foi indicada taxa global de SM em pessoas com esquizofrenia de 35,1%, demonstrando pequena diferença em relação ao sexo, país de origem e critério para diagnóstico[8]. A prevalência de SM para os pacientes com esquizofrenia refratária em uso de clozapina foi significativamente maior (56,1%)[9], o que retrata uma vulnerabilidade ainda mais acentuada dessa população.

Nesta perspectiva, verifica-se que a ocorrência de SM em pessoas que possuem esquizofrenia refratária é alta e com graves repercussões, sendo associada a uma complexa gama de fatores que, inter-relacionados, contribuem para o desenvolvimento e o aparecimento

precoce de complicações. O dilema clínico neste grupo de pacientes em relação a SM situa-se em como determinar a melhor estratégia para a promoção da perda de peso e limitar as consequências adversas à saúde em longo prazo destas condições. Uma vez que a transmissão dopaminérgica promove sensação de motivação, sobrevivência e os antipsicóticos são antagonistas dos receptores deste neurotransmissor, pacientes que apresentam polimorfismos nesta via podem apresentar alteração na expressão destes receptores e consequentemente o sistema de recompensa é ativado, assim uma das repercussões é o aumento de peso e alterações metabólicas.

Portanto, a análise genética destes pacientes pode permitir o início de um trabalho assistencial na saúde utilizando do aconselhamento genético que norteia o tratamento medicamentoso e consequentemente propicia uma melhor qualidade de vida para estes pacientes. Diante disso, o presente estudo tem por objetivo identificar a prevalência dos polimorfismos *Taq*IA, *-141C* e *rs6280* dos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3* e avaliar sua associação com a ocorrência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária em uso de clozapina.

Método

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter transversal e analítico, realizado na Região Ampliada Oeste de Minas Gerais. A população de estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso do antipsicótico clozapina. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico médico de esquizofrenia refratária em uso do antipsicótico atípico clozapina, maiores de 18 anos, de ambos os sexos e com habilidade de entendimento preservada. Foram excluídos do estudo as mulheres grávidas, os participantes que não estavam em jejum e aqueles que apresentaram qualquer estado que pudesse interferir na coleta e na mensuração dos dados, como, por exemplo, a presença de deficiência física que pudesse prejudicar a aferição das características antropométricas. O jejum era obrigatório devido à realização de exames laboratoriais para verificar a presença de síndrome metabólica.

O cálculo amostral, para a ocorrência de síndrome metabólica, foi realizado por meio do programa OpenEpi versão 3.03a. Considerou-se uma população de 169 indivíduos para uma proporção esperada do evento de 50%, um nível de significância de 5% e margem de erro de 10%, estimando-se, assim, uma amostra de, aproximadamente, 62 indivíduos. Essa proporção baseou-se em estudos internacionais[8-10]. A amostra final foi composta por um total

de 72 pacientes de ambos os sexos, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão. O período da coleta de dados compreendeu os meses de dezembro de 2014 a junho de 2015.

Os pacientes com esquizofrenia refratária da Região Ampliada Oeste de Minas Gerais foram previamente convidados para a coleta de dados por meio do envio de cartas e da realização de contato telefônico, quando receberam todas as orientações necessárias à realização da pesquisa. Os dados foram coletados no Centro de Atenção Psicossocial tipo III do município-polo da Região Ampliada Oeste, de acordo com a data e o horário indicados.

As entrevistas foram realizadas por pessoas previamente treinadas para a realização da coleta de dados, que empregaram formulários e procedimentos padronizados. Foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, por meio de um questionário semiestruturado, elaborado pelos autores. Para as análises bioquímicas e genéticas foram retiradas amostras de sangue venoso da veia cubital do antebraço, após jejum de 12 horas. A análise foi feita no laboratório de bioquímica e genética da Universidade Federal de São João Del-Rei/Campus Centro-Oeste Dona Lindu.

Para a avaliação bioquímica, foram realizados exames laboratoriais de glicemia de jejum (GJ), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) e triglicerídeos (TG). Foi colhida uma alíquota em tubo com fluoreto, para determinação da glicose plasmática de jejum, outra em tubo sem anticoagulante para a obtenção de soro e dosagem de HDL-c e TG. O sangue coletado foi centrifugado, e as amostras de soro e plasma armazenadas em um refrigerador a 4ºC e verificadas por equipamento automatizado regularmente calibrado. As concentrações do colesterol total, triglicérides e glicose foram determinadas por método enzimático colorimétrico. A concentração da HDL-c também foi medida por método enzimático colorimétrico, após precipitação das frações LDL-c e VLDL-c pelo ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio.

A síndrome metabólica foi determinada de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III), o qual define quando há presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade central (circunferência abdominal >102cm em homens ou >88cm em mulheres); pressão arterial elevada (>130/85mmHg) ou em tratamento com anti-hipertensivo; hiperglicemia (glicemia em jejum >100mg/dL) ou em tratamento com hipoglicemiante; concentração elevada de triglicérides (>150mg/dL) ou em uso de medicação para reduzi-lo; HDL-c baixo (<40mg/dL em homens ou<50mg/dL em mulheres) ou em uso de medicação para HDL-c baixo[11].

A análise genética das amostras de sangue periférico coletadas foi constituída de cinco passos: o primeiro deles foi a extração do DNA genômico utilizando o Mini Kit QIAamp

DNA Blood, de acordo com o protocolo do fabricante; o segundo passo foi amplificar as sequências alvo de DNA de cada um dos genes envolvidos no estudo (*ANKK1*, *DRD2* e *DRD3*) utilizando a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR); em seguida cada amostra de produto de PCR foi submetida a uma eletroforese para a confirmação da amplificação das regiões de interesse; para a genotipagem foi utilizada a técnica de *Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)* e por fim as amostras digeridas na etapa anterior foram submetidas em um gel de poliacrilamida 8% para a separação das bandas de DNA as quais são esperadas e identificadas pelos seus respectivos tamanhos (quantidade de bases nitrogenadas).

A reação de PCR foi preparada de acordo com os seguintes reagentes: água (DDW), tampão na concentração 10X (2,5uL), $MgCl_2$ em 50 mM (1,5mM), dNTP concentração 10X (0,2mM), Taq Polimerase a uma concentração de 5U/µL, um par de *primers* (*forward* e *reverse*) a 10 pmol e DNA à concentração aproximadamente 30 ng/µL.

A reação de amplificação do DNA é constituída por 3 etapas, a primeira delas, desnaturação, ocorre através da elevação de temperatura (94ºC) em que permite a separação das cadeias de DNA por quebra das pontes de hidrogênio, em dois períodos, um de 5 minutos e outro de 30 segundos. Na segunda etapa denominada annealing o par de primers de cada sequência – alvo – anelou-se a 59ºC. Por fim, ocorre a fase de extensão em que a enzima de polimerização atua a uma temperatura de 72ºC em dois períodos, um de 30 segundos e outro de 10 minutos. Estas etapas foram repetidas consecutivamente em 30 ciclos de forma a serem obtidas, no final da reação, quantidades significativas da sequência pretendida, por meio do termociclador Veriti 96-Well Thermal Cycler 0.2ML (Applied Biosystems).

A reação de digestão foi preparada utilizando-se 10 µL de produto de PCR mais 2,5 unidades da enzima de restrição, 0,2 µL de *Bovine Serum Albumin (BSA)* 10mg/ml e 2 µL de *Buffer* a 10X. As temperaturas e tempo de incubação para as reações de RFLP variaram em 65ºC por 1 hora, 60ºC por 1 hora e 37ºC por 4 horas para as enzima *TaqIA*, Bst2U I e Msc I, respectivamente.

O procedimento e a análise dos dados foram realizados por meio do programa Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 20.0. Para descrever os resultados, foram utilizadas tabelas de distribuição de frequências, na análise das variáveis categóricas. Primeiro foi realizada a análise univariada de todos possíveis genótipos para avaliar os fatores associados à ocorrência dos polimorfismos de interesse foram utilizados os testes Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher na análise de variáveis categóricas. Utilizou-se o critério *backward*, adotou-se nível de 5% de significância. Após procedeu às análises de

dominância e recessividade, ou seja, agrupou os genótipos dominantes e avaliou com os recessivos, depois o contrário. Da seguinte forma: análise da associação dos homozigotos para o alelo C com o heterozigoto, depois do homozigoto para alelo C com o homozigoto para alelo T e por último a análise do heterozigoto com o homozigoto para alelo T, assim foi possível verificar de algum genótipo sobressaiu nas variáveis bioquímicas de interesse. Por último verificou a estimativa do odds ratio (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). O ajuste do modelo foi avaliado por meio da estatística de Hosmer-Lemeshow.

A análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi feita por meio do teste qui-quadrado de Pearson, comparando-se as frequências dos genótipos observados com os esperados para esta população e seus respectivos loci estudados. Este cálculo foi realizado por meio do software *Hardy-Weinberg equilibrium calculator including analysis for ascertainment bias*[12].

Respeitados todos os regulamentos éticos determinados pela Resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, por meio do cumprimento das exigências do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São João Del Rei-Campus Centro Oeste, recebendo parecer favorável sob número do protocolo 1.406.658.

Resultados

Foram avaliados 72 pacientes portadores de esquizofrenia refratária em uso de clozapina, sendo encontrada, não intencionalmente, a mesma proporção para ambos os sexos (50%). A média de idade dos participantes foi de aproximadamente 43 anos.

Verificou-se que a prevalência de Síndrome Metabólica na população estudada foi de 47,2%, sendo mais frequente no sexo feminino (58,8%), contudo foi possível verificar que o sexo masculino também apresentou taxa elevada (41,2%). Os pacientes que se encontram na faixa etária com menos de 40 anos foram aqueles que apresentaram maior prevalência de SM (38,2%). Outra característica identificada foi o tempo de tratamento com a Clozapina, em que encontrou prevalência de 65,6% de SM nos que fazem o uso dessa medicação mais de 5 anos. E outro levantamento deste estudo foi que 65% dos que declararam fazer o uso desta medicação atípica, 80,6% deles utilizam 4 ou mais medicamentos diariamente.

A tabela 1 apresentada a seguir mostra a distribuição percentual dos resultados da ocorrência de cada variante estudada, detalhadas de acordo com as frequências genotípicas e alélicas. Foi realizado teste do equilíbrio de Hardy-Weinberg, em que o valor de qui-quadrado

encontrado em cada frequência genotípica está exposto na tabela, nenhum desvio foi identificado.

Tabela 1: Prevalência dos polimorfismos analisados (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015

	N	Percentual	χ^2
Genótipos do polimorfismo *Taq*IA do gene *ANKK1*			
Homozigoto para alelo C	37	51,4	0,11
Heterozigoto	30	41,7	
Homozigoto para alelo T	5	6,9	
Alelos			
C	104	72,2	
T	40	28,0	
Genótipos do polimorfismo *-141C* do gene *DRD2*			
Homozigoto para alelo Del C	49	68,1	2,94
Heterozigoto	18	25,0	
Homozigoto para alelo Ins C	5	6,9	
Alelos			
Del C	116	80,5	
Ins C	28	19,4	
Genótipos do polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*			
Homozigoto para alelo C	17	23,6	1,76
Heterozigoto	30	41,7	
Homozigoto para alelo T	25	34,7	
Alelos			
C	80	55,5	
T	64	44,4	

N: número absoluto χ^2: qui-quadrado

Na tabela 2 estão descritas a associação dos polimorfismos estudados com a síndrome metabólica, de acordo com os critérios do NCEP ATP III, tanto dos genótipos e alelos analisados. Foi realizado todas as possíveis associações genotípicas em relação a SM e os parâmetros avaliados, por meio do teste qui-quadrado. No que tange às análises genotípicas e alélicas realizadas neste teste de associação com a SM, não foi encontrada significância estatística com a síndrome metabólica ($p>0,05$).

Tabela 2: Análise de associação dos polimorfismos entre pacientes com e sem síndrome metabólica (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015

	Sem síndrome metabólica (n / %)	Com síndrome metabólica	Valor-p
Polimorfismo *Taq*IA do gene *ANKK1*			
Genótipos			
Homozigoto para alelo C	21 55,3%	16 47,1%	0,708*
Heterozigoto	15 39,5%	15 44,1%	
Homozigoto para alelo T	2 5,3%	3 8,8%	
Alelos			
C	57 75,0%	47 69,1%	0,620**
T	19 25,0%	21 30,9%	
Polimorfismo *-141C* do gene *DRD2*			
Genótipos			
Homozigoto para alelo Del C	25 65,8%	24 70,6%	0,184*
Heterozigoto	12 31,6%	6 17,6%	
Homozigoto para alelo Ins C	1 2,6%	4 11,8%	
Alelos			
Del C	62 81,6%	54 79,4%	0,914**
Ins C	14 18,4%	14 20,6%	
Polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*			
Genótipos			
Homozigoto para alelo T	16 42,1%	9 26,5%	0,311**
Heterozigoto	13 34,2%	17 50,0%	
Homozigoto para alelo C	9 23,7%	8 23,5%	
Alelos			
T	45 59,2%	35 58,3%	0,551**
C	31 40,8%	33 41,7%	

*Teste Fisher **Teste Qui-quadrado

Não houve diferença estatisticamente significante considerando três componentes da SM, a pressão arterial elevada, obesidade central e hipertriglicemia de acordo com os polimorfismos de interesse deste estudo. O baixo HDL apresentou associação significativa com genótipo homozigoto para alelo de Ins C do polimorfismo *-141C* do gene *DRD2*

(p<0,05). Vale ressaltar que o alelo Del C foi mais frequente no componente sem baixo HDL (81,6%) comparando ao alelo Ins C do mesmo item da SM (tabela 3).

Tabela 3: Análise de associação do polimorfismo *-141C* do gene *DRD2* de acordo com o componente da síndrome metabólica – Baixo HDL (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015

	Sem baixo HDL	**Com baixo HDL**	**Valor-p**
Polimorfismo *-141C* do gene *DRD2*			
Genótipos			
Homozigoto para alelo Del C	38 66,7%	11 73,3%	0,032*
Heterozigoto	17 29,8%	1 6,7%	
Homozigoto para alelo Ins C	2 3,5%	3 20,0%	
Alelos			
Del C	93 81,6%	23 76,7%	0,545**
Ins C	21 18,4%	7 23,3%	

*Teste Fisher **Teste Qui-quadrado

Quando analisou o item de hiperglicemia o único polimorfismo que apresentou diferença estatisticamente significativa foi o *rs6280* do gene *DRD3*, em que o genótipo homozigoto para alelo T apresentou maior prevalência e associação a sem hiperglicemia, como apresentado na tabela a seguir (tabela 4).

Tabela 4: Análise de associação dos polimorfismos *rs6280* do gene *DRD3* de acordo com o componente da síndrome metabólica – Hiperglicemia (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015

	Sem Hiperglicemia	**Com Hiperglicemia**	**Valor-p**
Polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*			
Genótipos			
Homozigoto para alelo T	13 54,2%	12 25,0%	0,040**
Heterozigoto	6 25,0%	24 50,0%	
Homozigoto para alelo C	5	12	

	20,8%	25,0%	
Alelos			
T	32	48	0,021**
	66,7%	50,0%	
C	16	48	
	33,3%	50,0%	

**Teste Qui-quadrado

Os resultados referentes à análise dos fatores associados das variantes *-141C* do gene *DRD2* e *rs6280* do gene *DRD3* com os dois componentes da síndrome, o baixo HDL e sem hiperglicemia, encontram-se dispostos na tabela 5. O genótipo homozigoto para alelo de Ins C do polimorfismo *-141C* (OR: 19,8) e homozigoto para alelo T do polimorfismo *rs6280* (OR: 4,21) apresentaram associados ($p<0,05$) ao baixo HDL e o fator sem hiperglicemia, respectivamente. Ou seja, neste estudo evidenciou-se que o paciente com diagnóstico de esquizofrenia refratária que apresenta a variante *-141C* do gene *DRD2*, homozigoto para alelo de Ins C, tem quase 20 vezes mais chance de apresentar baixo nível de HDL quando comparados aos heterozigotos. E o paciente que apresenta a variante *rs6280* do gene *DRD3*, quando é heterozigoto tem 4 vezes mais chance de apresentar a hiperglicemia quando comparados aos homozigotos para alelo T.

Tabela 5: Cálculo Odds Ratio (OR) com respectivo Intervalo de Confiança 95% (IC95%). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, 2015

	OR	**IC95% para OR**	
		Limite inferior	**Limite superior**
Polimorfismo *-141C* do gene *DRD2*	**Baixo HDL**		
Genótipos			
Heterozigoto	1,00	-	-
Homozigoto para alelo Ins C	19,8	1,51	701,1
Polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*	**Hiperglicemia**		
Genótipos			
Homozigoto para alelo T	1,00	-	
Heterozigoto	4,21	1,29	14,86

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%; OR – Odds Ratio

Discussão

Esta investigação traz como um de seus resultados a não associação dos polimorfismos *Taq*IA, *-141C* e *rs6280* do sistema dopaminérgico com a SM. Todavia, apresenta-se como um apontamento bastante relevante, tendo em vista que evidenciou os componentes que podem levar à SM. Além disso, é importante que estes fatores sejam melhor elucidados, uma vez que outras complicações na saúde destes pacientes podem ocorrer e ser desastrosas[13].

A principal limitação encontrada refere-se à escassez na literatura de estudos nacionais e internacionais que buscam investigar a associação de polimorfismos genéticos do sistema dopaminérgico em portadores de esquizofrenia refratária e síndrome metabólica. Foram encontrados estudos de outros polimorfismos de diferentes sistemas associados a SM e seus componentes em diversas populações. Apesar do delineamento utilizado não permitir inferências de causa e efeito, respondeu bem às questões norteadoras do estudo e aos objetivos da pesquisa. Deste modo, sugere-se a realização de pesquisas com grupos semelhantes deste estudo, porém utilizando-se de delineamento longitudinal, tipo caso e controle, pois assim é possível compreender melhor os aspectos pertinentes ao desenvolvimento da SM, estabelecendo associações com os polimorfismos de interesse.

Apesar de estudos anteriores demonstrarem a existência de associação entre os polimorfismos e algum componente da SM[14-15-16], é necessário cautela na interpretação desses resultados, considerando que os grupos populacionais são distintos dessa investigação e há estudo com resultado contrastante a estes[17]. É importante lembrar a existência de um viés de publicação para os trabalhos com resultados negativos. Trabalhos com resultados negativos são mais facilmente rejeitados pelos editores das revistas ou o próprio grupo de pesquisa que realizou o estudo perde o interesse em publicá-lo por ser negativo. Em outras palavras, o número de trabalhos negativos na literatura é subestimado.

Alguns genes dopaminérgicos foram considerados genes candidatos para a esquizofrenia refratária, sendo eles os genes que codificam os receptores de dopamina subtipo D2 (ANKK1/*DRD2*) e o subtipo D3 (*DRD3*). Os polimorfismos *Taq*IA, *-141C* e *rs6280* dos respectivos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3*, estão entre os mais prevalentes em pacientes com esquizofrenia refratária e são alvos de muitos estudos genéticos nestes pacientes[18-19-20-21].

Os distúrbios metabólicos são mais prevalentes em pacientes com esquizofrenia do que na população geral, o que pode refletir em um aumento do risco de doenças crônicas degenerativas e até a mortalidade neste grupo[22]. Segundo Papanastasiou (2013) as mulheres tendem a apresentar taxas aumentadas de SM em comparação com os homens, e este dado é

reafirmado neste estudo. Entretanto, é importante que os dados sejam interpretados com parcimônia, haja vista que os homens estão em maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, possivelmente devido a uma combinação de hábitos de vida pouco saudáveis e falta de cuidados a saúde, quando comparados às mulheres[23-19].

Outro dado importante deste estudo é a relação da politerapia com a ocorrência de SM, na qual os pacientes que fazem o uso de mais de 4 medicamentos a prevalência da alteração metabólica foi maior, corroborado a isso, alguns estudos que apontam que a combinação do uso de agentes antipsicóticos de alta potência e outros medicamentos são fatores de risco para o desenvolvimento de SM[24-13]. Um estudo que analisou o uso de mais de um psicotrópico (politerapia), em comparação à monoterapia, ratificou um risco aumentado para o desenvolvimento de alterações metabólicas e outras comorbidades[25]. Todavia, este achado deve ser visto com cuidado, uma vez que os pacientes com esquizofrenia refratária tendem a fazer o uso de mais de um medicamento em virtude da gravidade da doença e os sintomas diversos[13].

Esse estudo revelou diferença estatisticamente significante na distribuição genotípica do SNP -*141C* Ins/Del do gene *DRD2*, com associação do genótipo homozigoto Ins C quando analisado com os níveis de baixo HDL (*High Density Lipoprotein* - lipoproteína de alta densidade). Alguns estudos que investigaram a associação deste polimorfismo com a doença esquizofrenia encontraram uma frequência aumentada deste mesmo alelo (Ins) neste grupo de pacientes[26-27]. Em um estudo realizado em 2010, aponta que o ganho de peso significativo foi confirmado após 6 semanas de tratamento com risperidona ou olanzapina na população de doentes com alelo -*141C* Del, e neste presente estudo a maior frequência alélica também foi Del C[28].

Em uma investigação que buscou caracterizar o perfil metabólico dos pacientes que apresentaram o primeiro episódio de surto esquizofrênico, constatou que houve maior prevalência de baixo HDL neste grupo quando comparado à população em geral, porém não houve nenhuma associação com o perfil genético desta população[29]. Os níveis baixos de HDL predizem risco cardiovascular aumentado, já o contrário, quando está elevado associa-se a queda de até 40% no risco cardiovascular em comparação com o baixo HDL isolado, ou seja, quando os níveis de HDL estão abaixo dos níveis recomendados há um risco maior de complicações, especialmente, cardíacas[30-31].

Existem estudos que evidenciam a associação dos níveis alterados de glicemia com a esquizofrenia, mas não foram encontrados na literatura achados que apontam essa associação com o polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*[8-32]. Um estudo que analisou o uso de

antipsicóticos convencionais e atípicos em pacientes com esquizofrenia e fez a correlação com a SM e seus componentes, mostrou que a clozapina foi o segundo medicamento mais potente na indução da SM e o aumento de peso dos doentes tratados com este fármaco após 16 semanas de tratamento contínuo, juntamente com um aumento significativo dos parâmetros glicêmico e lipídico[33].

A alteração nos níveis glicêmicos, especialmente neste grupo de pacientes, pode ter repercussões ainda mais danosas, tendo em vista que a doença pode induzir a alterações metabólicas e alguns tratamentos medicamentosos podem aumentar ainda mais este risco. Portanto, faz-se necessário o monitoramento dos níveis glicêmicos em todo paciente com diagnóstico de esquizofrenia refratária para redução dos riscos de morbidade e mortalidade. O presente estudo encontrou a associação da variante *rs6280* a sem hiperglicemia, ou seja, isso sugere que a presença dessa variante, especialmente os que apresentam o alelo T, como um fator protetor a hiperglicemia.

A monitorização dessa alteração metabólica é fundamental para avaliação do risco cardiovascular, pois o desequilíbrio deste marcador é um indicador de risco para doenças crônicas degenerativas e a mortalidade e, para tanto, faz-se necessário este acompanhamento de rotina e a educação para o estilo de vida saudável, sendo imprescindíveis para minimizar os riscos de complicações neste grupo[10]. As hipóteses levantadas neste estudo sugerem que os cuidados com o paciente com esquizofrenia refratária em uso de clozapina seja integral e o planejamento de estratégias que visem minimizar o risco de alterações metabólicas, a fim de melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida devem ser um dos principais focos do plano terapêutico individual desses indivíduos[2].

Conclusão

Verificou-se que a prevalência de SM em pessoas com esquizofrenia refratária em uso de clozapina é elevada. Este levantamento deve ser considerado, tendo em vista a escassez de estudos, especialmente em grupos populacionais no Brasil, que correlacionam a SM a pacientes com as formas graves de esquizofrenia e em uso de clozapina e a gravidade que este distúrbio metabólico pode acarretar.

Importante considerar que nesta investigação não houve associação significativa dos polimorfismos *Taq*IA, *-141C* e *rs6280* dos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3*, respetivamente com a SM, porém o marcador bioquímico de nível de HDL apresentou diferença estatisticamente significante com uma variante do estudo. Houve associação estatística de baixo HDL nos pacientes que apresentaram genótipo homozigoto para alelo T no

polimorfismo *-141C* Ins do gene *DRD2*. A hiperglicemia apareceu como um fator protetor aos pacientes que apresentaram o polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3* nos genótipos que a apresentaram como homozigoto para alelo T.

Estes achados indicaram questões relevantes ao evidenciar a vulnerabilidade que este grupo está exposto, visto que as alterações metabólicas aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras implicações na saúde, o que interfere diretamente na qualidade de vida destes pacientes. Sendo assim, necessita-se de ações planejadas e acompanhamento periódico dos níveis plasmáticos dos marcados bioquímicos que podem levar a SM, a fim de prevenir as alterações metabólicas.

Por fim, é importante que os profissionais que estão em contato direto com estes pacientes, conheçam seus diferentes perfis metabólicos e os possíveis efeitos adversos a que estão expostos, para que possam conduzir o tratamento adequado para cada um deles. Ao conhecer a possibilidade do aparecimento desses efeitos, poderá também orientar preventivamente seus pacientes quanto à necessidade de promoção de hábitos de vida saudáveis, notadamente uma dieta saudável e da prática de atividade física.

Referências

1. World Health Organization. Mental health. Schizophrenia. Suiça. [acesso em: 22 fev. 2015]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/.

2. Freitas PHB, Pinto JAF, Nunes FDD, Souza ARS, Machado RM. Esquizofrenia refratária: qualidade de vida e fatores associados. Acta Paul Enferm. 2016a;29(1):60-8.

3. Cezaretto M, Silva EFSF, Ambrizzi A, Biase VED, Silva EF, Cruz EMTN, et al. A Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária tratados em um centro terciário. J Bras Psiquiatr. 2014;63(3):185-90.

4. Kane JM. Treatment-resistant schizophrenic patients. J Clin Psychiatry. 1995;57:35–40. Inglês.

5. Wang W, Pu C, Jiang J, Cao X, Wang J, Zhao M, et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. Shanghai Arch Psychiatry. 2015;27(4):206-19. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215093

6. Fonseka TM, Tiwari AK, Gonçalves VF, Lieberman JA, Meltzer HY, Goldstein BI, et al. The role of genetic variation across IL-1β, IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain. World J Biol Psychiatry 2015;16(1):45-56. doi: 10.3109/15622975.2014.984631.

7. Kirsti K, Holmen J, Hveem K, Holmen TL. Genetic Effects on Longitudinal Changes from Healthy to Adverse Weight and Metabolic Status-The HUNT Study. Plos One. [acesso em: 22 fev. 2015]. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139632

8. Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia?: a comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr Bull. 2013a;39(2):295-305. doi: 10.1093/schbul/sbs082.

9. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, Van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Bulletin 2013b; 39(2):306-18. doi: 10.1093/schbul/sbr148. Review.

10. Malhotra N, Grover S, Chakrabarti S, Parmanand K. Metabolic syndrome in schizophrenia. Indian J Psychol Med. 2013;35(3):227–40. doi: 10.4103/0253-7176.119471.

11. Mulè G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: an unholy alliance. World J Cardiol. 2014;6(9):890-907. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.890.

12. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. Am J Epidemiol. 2009;169(4):505–14. doi: 10.1093/aje/kwn359.

13. Freitas PHB, Pinto JAF, Sousa PHA, Enes CL, Machado RM. Síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária: características sociodemográficas e clínicas. R Enferm Cent O Min. 2016b;1(6):1976-93.

14. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. Am J Psychiatry. 2010;167(7):763-72. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.090405982010.

15. Kvaloy K, Holmen J, Hveem K, Holmen TL. Genetic Effects on Longitudinal Changes from Healthy to Adverse Weight and Metabolic Status-The Hunt Study. Plos One. doi:10.1371/journal.pone.0139632.

16. Chang TT, Shiou-Lan C, Chang YH, Chen PS, Chu CH, Chen SH, et al. The DRD3 Ser9Gly Polymorphism Predicted Metabolic Change in Drug-Naive Patients With Bipolar II Disorder. Medicine 2016;95(24):e3488. doi: 10.1097/MD.0000000000003488.

17. Meneguette MVO, Oliveira CA, Lima MHM, Pina KN, Amaral MEC. Polymorphism in the SIRT1 gene and parameters of metabolic syndrome in a sample of the adult Brazilian population. Rev Nutr. 2016;29(1):1-10.

18. He F, Zheng Y, Huang HH, Cheng YH, Wang CY. Association between Tourette syndrome and the dopamine D3 receptor gene rs6280. Chin Med J. 2015;128(5):654-8. doi: 10.4103/0366-6999.151665.

19. Zhao X, Huang Y, Chen K, Li D, Han C, Kan Q. -141C insertion/deletion polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in Chinese Han population: Evidence from an ethnic group-specific meta-analysis. Asia Pac Psychiatry. 2016;8(3):189-98. doi: 10.1111/appy.12206.

20. Terzic T, Kastelic M, Dolžan V, Plesničar BK. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. Psychiatr Danub. 2016;28(2):127-31.

21. Wang W, Chengcheng PU, Jiang J, Xinyi CAO, Wang J, Zhao M, et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. Shanghai Arch Psychiatry. 2015;27(4):206-19. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215093.

22. Yu, W., De Hert M, Moons T, Claes SJ, Correll CU, van Winkel R. et al. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2013 Apr;33(2):186-92. doi: 10.1097/JCP.0b013e318283925e.

23. Papanastasiou, E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. Ther Adv Psychopharmacol. 2013 Feb; 3(1): 33–51. doi: 10.1177/2045125312464385.

24. Li Q, Xiang YT, Su YA, Shu L, Yu X, Chiu HF, et al. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia patients in China and its association with treatment satisfaction and quality of life: findings of the third national survey on use of psychotropic medications in China. Aust N Z J Psychiatry. 2015;49(2):129-36. doi: 10.1177/0004867414536931.

25. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. BMC Psychiatry. 2011;11(1):118-23. doi: 10.1186/1471-244X-11-118.

26. Cordeiro Q, Siqueira-Roberto J, Zung S, Vallada H. Association between the DRD2–141C Insertion/Deletion Polymorphism and Schizophrenia. Arq Neuropsiquiatr. 2009;67(2-A):191-194.

27. Xiao L, Shen T, Peng DH, Shu C, Jiang KD, Wang GH. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population. J Int Med Res. 2013;41(4):1171-8. doi: 10.1177/0300060513483415.

28. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, Sevy S, Kane JM, Goldman D, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic induced weight gain in first episode schizophrenia. Pharmacogenet. Genomics 2010;20(9):569–72. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ca24b.

29. Zhai D, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia (FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment. Schizophr Res. 2016;71(12):1350-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314.

30. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? New insights from the Framingham Offspring Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2016;9(3):206-12. doi:10.1161/circoutcomes.115.002436.

31. Banach M, Rysz J, Rizzo M, Otvos J, Toth PP, Pencina MJ, et al. Investigating dysfunctional HDL in selected groups of patients at high risk of cardiovascular events (DYS-HDL study): Protocol and organization. Atherosclerosis 2014;235(2):e171–e172. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.496

32. Goughari AS, Mazhari S, Pourrahimi AM, Sadeghi MM, Nakhaee N. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. J Psychiatr Pract. 2015;21(3):190-7. doi: 10.1097/PRA.0000000000000065.

33. Aditi G, Dadheech G, Yadav D, Sharma P, Gautam S. Metabolic Issues in Schizophrenic Patients Receiving Antipsychotic Treatment. Indian J Clin Biochem. 2014;29(2):196–201. doi: 10.1007/s12291-013-0415-z.

7 LIMITAÇÕES

7 LIMITAÇÕES

Este estudo apresentam algumas limitações e por isso os resultados devem ser interpretados com cautela como a escassez na literatura de estudos nacionais e internacionais que buscam investigar a associação de polimorfismos genéticos do sistema dopaminérgico em portadores de esquizofrenia refratária e síndrome metabólica. Além disso, o extrato da amostra deste trabalho foi por conveniência e não aleatória, tendo em vista ter sido a mais apropriada a este estudo. Em função disso, existe a possibilidade viés e não representatividade da população.

Outro levantamento importante nas limitações é o delineamento deste estudo que não permitiu inferências de causa e efeito, deste modo, sugere-se a realização de pesquisas com grupos semelhantes, porém utilizando-se de delineamento longitudinal, tipo caso e controle, pois assim é possível compreender melhor os aspectos pertinentes ao desenvolvimento da SM, estabelecendo associações com os polimorfismos de interesse.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

A abordagem ao paciente com esquizofrenia refratária é uma responsabilidade de toda equipe de saúde que o acompanha, para tanto a identificação de alterações metabólicas neste processo sistemático torna-se essencial. Neste estudo, apesar de não ter sido encontrado associação dos polimorfismos com a SM, foi evidente que houve associação de um importante fator que leva a esta alteração metabólica com um polimorfismo de interesse deste estudo.

O polimorfismo *-141C* do gene *DRD2* foi associado a um marcador bioquímico, o baixo HDL e o polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3* apresentou associação com a hiperglicemia. Não houve diferença estatisticamente significativa da ocorrência do polimorfismo *Taq*1A do gene *ANKK1* com nenhum componente da SM;

A prevalência do polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3* ocorreu em maior parte da amostra e o alelo T apresentou uma frequência expressiva elevada. A ocorrência de SM foi considerada elevada na amostra estudada, com maior percentual no sexo feminino, e os pacientes que se encontram na faixa etária com menos de 40 anos foram aqueles que apresentaram maior prevalência de SM. Grande parte da população do estudo declarou não possuir parceiro e apresentaram frequência elevada desta alteração metabólica e a ocorrência foi maior nos que declaram não ter filhos. Outro fato é o tempo de tratamento com a Clozapina, também foi um fator contribuinte a SM, especialmente os que fazem o uso mais de 5 anos.

Os achados deste estudo indicam situações relevantes e importantes que este grupo está exposto, em virtude dessas alterações metabólicas que aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras implicações na saúde que interferem diretamente na qualidade de vida destes pacientes. Assim, estes pacientes necessitam de ações planejadas e acompanhamento periódico dos níveis plasmáticos dos marcados biquímicos que podem levar a SM, a fim de prevenir as alterações metabólicas.

Baseando-se nas análises genéticas, propõe-se que pacientes com esquizofrenia refratária em uso do antipsicótico clozapina sejam monitorados quanto aos marcadores bioquímicos e os profissionais conheçam seus diferentes perfis dos pacientes e os possíveis efeitos adversos a que estão expostos, para que possam conduzir o tratamento adequado para cada um deles. Ao conhecer a possibilidade do aparecimento desses efeitos, poderá também orientar preventivamente seus pacientes quanto à necessidade de necessidade de promoção de hábitos de vida saudáveis, notadamente uma dieta saudável e da prática de atividade física.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABI-DARGHAM, A. Schizophrenia: overview and dopamine dysfunction. **The Journal of Clinical Psychiatry,** Memphis, v. 75, n. 11, p. e31, 2014.

ABIDIN, Z. et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. **BMC Neurology**, London, v. 15, p. 59, Apr. 2015.

ABOUZAID, S. et al. Economic burden associated with extrapyramidal symptoms in a medicaid population with schizophrenia. **Community Mental Health Journal**, Lexington, v. 50, n. 1, p. 51-58, Jan. 2014.

ADITI, G et al. Metabolic issues in schizophrenic patients receiving antipsychotic treatment. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, Patna, v. 29, n. 2, p. 196–201, Apr. 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 27, n. 2, p. 596-601, Feb. 2004.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Schizophrenia and other psychotic disorders. In: _____. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. Washington: American Psychiatric Association, 2013. p. 89-122.

ANDERSON, V. M. et al. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Cambridge, v. 18, n. 7, p. 1-10, Feb. 2015.

ARAGÃO, J. Introdução aos estudos quantitativos utilizados em pesquisas científicas. **Revista Práxis**, Volta Redonda, v. 3, n. 6, p. 59-62, ago. 2011.

ARAÚJO, A. A. et al. Quality of life in patients with schizophrenia: the impact of socio-economic factors and adverse effects of atypical antipsychotics drugs. **The Psychiatric Quarterly**, Utica, v. 85, n. 3, p. 357-367, Sept. 2014.

ARAÚJO, A. C.; LOTUFO NETO, F. A nova classificação americana para os transtornos mentais – o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva,** São Paulo, v. 16, n. 1, p. 67–82, abr. 2014.

ARINAMI, T. et al. A functional polymorphism in the promotor region of the dopamine D2 receptor gene is associated whit schizopherenia. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 6, n. 4, p. 577-82, Apr. 1997.

ARNEDO, J. et al. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. **American Journal of Psychitry**, Arlington, v. 172, n. 2, p. 139-153, Feb. 2015.

AYDIN, M. et al. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, London, v. 6, n. 1, p. 33–38, Feb. 2016.

BAI, J. R. et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions of inmates newly admitted to maximum security prisons. **Journal of Correctional Health Care**, Chicago, v. 21, n. 3, p. 255-264, July 2015.

BAJAJ, S. et al. Association of metabolic syndrome with schizophrenia. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Mumbai, v. 17, n. 5, p. 890-895, Spt./Oct. 2013.

BANACH, M. et al. Investigating dysfunctional HDL in selected groups of patients at high risk of cardiovascular events (DYS-HDL study): protocol and organization. **Atherosclerosis**, Limerick, v. 235, p. e171–172, 2014.

BARTLETT, J. et al. Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? New insights from the framingham offspring study. **Cardiovascular Quality and Outcomes**, Hagerstown, v. 9, n. 3, p. 206-212, May 2016.

BENER, A.; AL-HAMAQ, A. O.; DAFEEAH, E. E. A two fold risk of metabolic syndrome in a sample of patients with schizophrenia: do consanguinity and family history increase risk? **Diabetes & Metabolic Syndrome**, Amsterdam, v. 8, n. 1, p. 24-29, Jan./Mar. 2014.

BLAZEJ, M. et al. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 70, n. 12, p. 433-441, Dec. 2014.

BONOLDI, I.; HOWES, O. D. The enduring centrality of dopamine in the pathophysiology of schizophrenia: in vivo evidence from the prodrome to the first psychotic episode. **Advances in Pharmacology**, New York, v. 68, p. 199-220, 2013.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 12, 2013. Seção 1, p. 59.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica:** obesidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. (Caderno de Atenção Básica, n. 38).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde mental em dados - 8**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRISCH, R. et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. **Frontiers in Psychiatry**, Switzerland, v. 5, p. 47, May 2014.

BROOKES, K. J. The VNTR in complex disorders: The forgotten polymorphisms? A functional way forward? **Genomics**, San Diego, v. 101, n. 5, p. 273-281, May 2013.

BROOKE-SUMNER, C. et al. Systematic review of feasibility and acceptability of psychosocial interventions for schizophrenia in low and middle income countries. **BMC Psychiatry**, Washington, v. 15, p. 19, Feb. 2015.

BRUNERO, S.; LAMONT, S.; FAIRBROTHER, G. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among patients attending an outpatient clozapine clinic in Australia. **Archives of Psychiatric Nursing**, Orlando, v. 23, n. 3, p. 261-268, June 2009.

BURGHARDT, K. J.; ELLINGROD, V. L. Detection of the metabolic syndrome in schizophrenia and implications for antipsychotic therapy: is there a role for folate? **Molecular Diagnosis & Therapy**, Auckland, v. 17, n. 1, p. 21-30, Feb. 2013.

CÂMARA, B. Como a cocaina age no cérebro. **Biomedicina Padrão**, Belo Horizonte, 2016. Disponível em: <http://www.biomedicinapadrao.com.br/2011/07/como-cocaina-age-no-cerebro.html>. Avesso em: 16 mar. 2016.

CAMPION, D. et al. Genetic study of dopamine D1, D2, D3 and D4 receptors in schizophrenia. **Psychiatry Research**, Amsterdam, v. 51, n. 3, p. 215-230, 1993.

CEZARETTO, M. et al. Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com esquizofrenia refratária tratados em um centro terciário. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 63, n. 3, p. 185-90, jul./set. 2014.

CHANG, S. C.; LU, M. L. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with treatment with antipsychotic drugs. **Journal of Experimental and Clinical Medicine**, Tokyo, v. 4, n. 2, p. 103-107, Apr. 2012.

CHANG, T. T. et al. The DRD3 Ser9Gly polymorphism predicted metabolic change in drug-naive patients with Bipolar II Disorder. **Medicine**, Baltimore, v. 95, n. 4, p. e651, Oct. 2016.

CHIEN, W. T.; CHAN, S. W. The effectiveness of mutual support group intervention for Chinese families of people with schizophrenia: a randomised controlled trial with 24-month follow-up. **International Journal of Nursing Studies**, Oxford, v. 50, n. 10, p. 1326-1340, Oct. 2013.

COMINGS, E. D. E. et al. The dopamine D2 receptor D2 locus as amodifying gene in neuropsychiatric disorders. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 266, n. 13, p. 1793-900, Oct. 1991.

CONLEY, R. R.; BUCHANAN, R. W. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 23, n. 4, p. 663-674, 1997.

CORDEIRO, Q. et al. Association between the DRD2–141C insertion/deletion polymorphism and schizophrenia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 67, n. 2A, p. 191-194, June 2009.

CORDEIRO, Q.; ROBERTO, J. S.; VALLADA, H. Association between the SLC6A3 A1343G polymorphism and schizophrenia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 68, n. 5, p. 716-719, out. 2010.

CORDEIRO, Q.; SILVA, R. T.; VALLADA, H. Association study between the rs165599 catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 70, n. 12, p. 913-916, dez. 2012.

CORDEIRO, Q.; VALLADA, H. Association study between the Taq1A (rs1800497) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 72, n. 8, p. 582-586, ago. 2014.

CORRELL, C. U.; KANE, J. M.; KISHIMOTO, T. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. **World Psychiatry**, Milan, v. 12, n. 3, p. 216-226, Oct. 2013.

CORRELL, C. U.; KISHIMOTO, T.; KANE, J. M. Randomized controlled trials in schizophrenia: opportunities, limitations, and trial design alternatives. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, Neuilly-sur-Seine, v. 13, n. 2, p. 155-72, 2011.

COSTA, A. P. P. et al. Estudo de polimorfismos de DNA associados aos distúrbios do desenvolvimento. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 112-131, 2007.

CRIADES, P. G. J. **Manual de patologia clínica.** São Paulo: Atheneu, 2010.

DAVILA, E. P. et al. Prevalence and risk factors for metabolic syndrome in Medellin and surrounding municipalities, Colombia, 2008–2010. **Preventive Medicine**, Baltimore, v. 56, n. 1, p. 30–34, Jan. 2013.

DAVIS, K. L. et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 148, n. 11, p. 1474-1486, Nov. 2011.

DEAN, A. G. et al. **OpenEpi:** open source epidemiologic statistics for public health: version 3.03a. [S.l.: s.n.], 2016. Disponível em: <www.OpenEpi.com>. Acesso em: 14 jul. 2016.

DEN DUNNEN, J. T.; VAN OMMEN, G. J. B. Methods for pulsed-field gel electrophoresis. **The Annals of Applied Biotechnology**, Washington, v. 38, n. 1, p. 161-177, Jan. 1993.

DIVAC, N. et al. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. **BioMed Research International**, Washington, v. 2014, p. 1-6, 2014.

DUARTE, E. C.; BARRETO, S. M. Transição demográfica e epidemiológica: a epidemiologia e serviços de saúde revisita e atualiza o tema. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** Brasília, v. 21, n. 4, p. 529-532, dez. 2012.

ELKIS, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 22, supl. 1, p. 23-26, maio 2000.

ELKIS, H.; MELTZER, H. Y. Esquizofrenia refratária. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 29, supl. 2, p. 41-47, out. 2007.

FAKRA, E.; AZORIN, J. M. Clozapine for the treatment of schizophrenia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, v. 13, n. 13, p. 923-935, Sept. 2012.

FONSEKA, T. M. et al. The role of genetic variation across IL-1β, IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain. **The World Journal of Biological Psychiatry**, Glasgow, v. 16, n. 1, p. 45-56, Jan. 2015.

FORD, E. S.; LI, C.; ZHAO, G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. **Journal of Diabetes**, Richmond, v. 2, n. 3, p. 180–193, Sept. 2010.

FRANK, J. et al. Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients. **Molecular Psychiatry**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 150-151, 2015.

FREITAS, P. H. B. de et al. Síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária: características sociodemográficas e clínicas. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, São João Del Rey, v. 1, n. 6, p. 1976-1993, jan./abr. 2016.

FREITAS, P. H. B. et al. Esquizofrenia refratária: qualidade de vida e fatores associados. **Acta Paulista de Enfermagem**, São João Del Rey, v. 29, n. 1, p. 60-68, 2016.

GADE, W. et al. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. **Clinical Laboratory Science**, Washington, v. 23, n. 1, p. 51-61, 2010.

GHANIZADEH, A.; NIKSERESHT, M. S.; SAHRAIAN, A. The effect of zonisamide on antipsychotic-associated weight gain in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Schizophrenia Research**, Amsterdam, v. 147, n. 1, p. 110-115, June 2013.

GIRARD, S. L.; DION, P. A.; ROULEAU, G. A. Schizophrenia genetics: putting all the pieces together. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Philadelphia, v. 12, n. 3, p. 261-266, June 2012.

GOHLKE, J. M. et al. Recent advances in understanding and mitigating adipogenic and metabolic effects of antipsychotic drugs. **Frontiers in Psychiatry**, Switzerland, v. 3, p. 62, 2012.

GORDIS, L. **Epidemiologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

GOTTSCHALK, M. G. et al. Estudos traducionais de neuropsiquiatria e esquizofrenia: modelos animais genéticos e de neurodesenvolvimento. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 1-10, 2013.

GOUGHARI, A. S. et al. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. **Journal of Psychiatric Practice**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 190-197, May 2015.

GRADE, W. et al. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. **Clinical Laboratory Science**, Washington, v. 23, n. 1, p. 51-61, 2010.

GRESSIER, F. et al. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: A comprehensive review and meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, Amsterdam, v. 26, n. 2, p. 163-185, Feb. 2016.

GROVER, S. et al. Metabolic disturbances, side effect profile and effectiveness of clozapine in adolescents. **Indian Journal of Psychological Medicine**, Vellore, v. 38, n. 3, p. 224–233, May/June 2016.

GROVER, S. et al. Metabolic syndrome among patients receiving clozapine: a preliminary estimate. **Indian Journal of Pharmacology**, Pondicherry, v. 43, n. 5, p. 591-595, Sept./Oct. 2011.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, Dallas, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, Oct. 2005.

HAIJMA, S. V. et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta analysis in over 18 000 subjects. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 39, n. 5, p. 1129-1138, Sept. 2013.

HALL, M. H. et al. Neurophysiologic effect of GWAS derived schizophrenia and bipolar risk variants. **American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics**, Hoboken, v. 165, n. 1, p. 9–18, Jan. 2014.

HALLER, C. S. et al. Recent advances in understanding schizophrenia. **F1000Prime Reports**, London, v. 6, p. 57, July 2014.

HARVEY, P. D.; ROSENTHAL, J. B. Treatment resistant schizophrenia: course of brain structure and function. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v. 70, p. 111-116, Oct. 2016.

HASAN, A. A. et al. Evaluation of the impact of a psycho-educational intervention for people diagnosed with schizophrenia and their primary caregivers in Jordan: a randomized controlled trial. **BMC Psychiatry**, Washington, v. 14, p. 72, Jan. 2014.

HASNAIN, M. 1. et al. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 10, n. 3, p. 209-216, June 2010.

HE, F. et al. Association between Tourette syndrome and the dopamine D3 receptor gene rs6280. **Chinese Medical Journal**, Peking, v. 128, n. 5, p. 654-658, Mar. 2015.

HENDERSON, D. C. et al. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. **Lancet Psychiatry**, Kidlington, v. 2, n. 5, p. 452-464, May 2015.

HERITCH, A. J. Evidence for reduced and dysregulated turnover of dopamine in schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 16, n. 4, p. 605-615, 2009.

HERT, M. et al. de. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. **World Psychiatry**, Milan, v. 8, n. 1, p. 15-22, Feb. 2009.

HIETALA, J.; HEINIMAA, M.; SUVISAARI, J. Research has changed our view about psychoses. **Duodecim**, Helsinki, v. 131, n. 22, p. 2117-2124, 2015.

HIGASHI, K. et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literaturereview. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, London, v. 3, n. 4, p. 200-218, Aug. 2013.

HILL, M.; FREUDENREICH, O. Clozapine: key discussion points for prescribers. **Clinical Schizophrenia & Related Psychoses**, Montvale, v. 6, n. 4, p. 177-185, Jan. 2013.

HOSMER, W. D.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. New York: John Wiley & Sons, 2000.

HOWES, O. D. et al. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. **Lancet**, London, v. 383, n. 9929, p. 1677–1687, May 2014.

HOWES, O. D. et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 69, n. 8, p. 776-786, Aug. 2012.

HOWES, O. D.; MURRAY, R. M. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. **Lancet**, London, v. 383, n. 9929, p. 1677-1687, May 2014.

HWANG, R. et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. **The Pharmacogenomics Journal**, Avenet, v. 10, n. 3, p. 200-218, June 2010.

IASEVOLI, F. et al. Regulation of postsynaptic plasticity genes' expression and topography by sustained dopamine perturbation and modulation by acute memantine: relevance to schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v. 54, p. 299-314, Oct. 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Contagem da população de 2008**. Brasília: IBGE, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/perfilmunic/defaulttab1_perfil.shtm>. Acesso em: 14 jul. 2016.

JAFARI, S.; FERNANDEZ, E. F.; HUANG, X. F. Structural contributions of antipsychotic drugs to their therapeutic profiles and metabolic side effects. **Journal of Neurochemistry**, New York, v. 120, n. 3, p. 371-384, Feb. 2012.

JIANG, L. et al. Clozapine metabolites protect dopaminergic neurons through inhibition of microglial NADPH oxidase. **Journal of Neuroinflammation**, New York, v. 13, n. 1, p. 110, 2016.

JONSSON, E. G. et al. Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. **Psychiatric Genetics**, London, v. 13, n. 1, p. 1–12, Mar. 2003.

JOSIASSEN, R. C. et al. An archival, follow-forward exploration of the metabolic syndrome in randomly selected, clozapine-treated patients. **Clinical Schizophrenia & Related Psychoses**, Montvale, v. 3, n. 2, p. 87–96, July 2009.

KANE, J. M. Treatment-resistant schizophrenic patients. **The Journal of Clinical Psychiatry,** v. 57, Suppl. 9, p. 35–40, 1996.

KANE, J. M.; CORRELL, C. U. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 71, n. 9, p. 1115-1124, Sept. 2010.

KANE, J. M.; KISHIMOTO, T.; CORRELL, C. U. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. **World Psychiatry**, Milan, v. 12, n. 3, p. 216-226, Oct. 2013.

KARKI, R. et al. Defining “mutation and “polymorphism” in the era of personal genomics. **BMC Medical Genomics**, London, v. 8, p. 37, July 2015.

KAUR, J. Comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology Research and Practice**, v. 2014, p. 1-21, Mar. 2014.

KAYO, M. **Tempo de resposta do tratamento da esquizofrenia de início recente:** um estudo randomizado e controlado de 12 semanas. 2010. 97 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

KEGELES, L. S. et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 67, n. 3, p. 231-239, Mar. 2010.

KIRSTI, K. et al. Genetic effects on longitudinal changes from healthy to adverse weight and metabolic status—the hunt study. **PLosOne**, San Francisco, v. 10, n. 10, p. e0139632, 2015.

KORDAS, W. et al. Family and schizophrenia - psychoeducational group in a pilot programme. **Psychiatria Polska**, Warszawa, v. 49, n. 6, p. 1129-1138, 2015.

KRISHNA, S. et al. Brain deposition and neurotoxicity of manganese in adult mice exposed via the drinking water. **Archives of Toxicology**, Berlin, v. 88, n. 1, p. 47-64, Jan. 2014.

KVALOY, K. et al. Genetic effects on longitudinal changes from healthy to adverse weight and metabolic status—the hunt study. **PLosOne**, San Francisco, v. 10, n. 10, p. e0139632, 2015.

LAURSEN, T. M.; NORDENTOFT, M.; MORTENSEN, P. B. Excess early mortality in schizophrenia. **Annual Review of Clinical Psychology**, Palo Alto, v. 10, p. 425-448, 2014.

LENCZ, T. et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic induced weight gain in first episode schizophrenia. **Pharmacogenetics and Genomics**, Hagerstown, v. 20, n. 9, p. 569–572, Sept. 2010.

LEUCHT, S. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet**, London, v. 382, n. 9896, p. 951-962, Sept. 2013.

LI, Q. et al. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia patients in China and its association with treatment satisfaction and quality of life: findings of the third national survey on use of psychotropic medications in China. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, Carlton South, v. 49, n. 2, p. 129-136, Feb. 2015.

LIMA, C. G. de et al. Circunferência da cintura ou abdominal?: uma revisão crítica dos referenciais metodológicos. **Revista Simbio-Logias**, Botucatu, v. 4, n. 6, p. 108-131, dez. 2011.

LITWIN, T. et al. Association of dopamine receptor gene polymorphisms with the clinical course of wilson disease. **JIMD Reports**, Berlin, v. 8, p. 73-80, 2013.

LIU, Y. R. et al. Association of the PPAR-y gene with altered glucose levels and psychosis in schizophrenia patients exposed to antipsychotics. **Psychiatry Investigation**, Seoul, v. 11, n. 2, p. 179-185, Apr. 2014.

LOCH, A. A. et al. Epistasis between COMT Val158Met and DRD3 Ser9Gly polymorphisms and cognitive function in schizophrenia: genetic influence on dopamine transmission. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 235-241, July/Sept. 2015.

LOHMAN, T. G. et al. **Anthropometric standardization reference manual.** Illinois: Human Kinetics, 1988.

LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. C. The global burden of disease, 1990-2020. **Nature Medicine**, New York, v. 4, n. 11, p. 1241-1243, Nov. 1998.

LUO, X. J. et al. Systematic integration of brain eQTL and GWAS identifies ZNF323 as a novel schizophrenia risk gene and suggests recent positive selection based on compensatory advantage on pulmonary function. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 41, n. 6, p. 1294, 12308, Nov. 2015.

MAITI, S. et al. Ontogenetic de novo Copy Number Variations (CNVs) as a source of genetic individuality: studies on two families with MZD twins for schizophrenia. **PLosOne**, San Francisco, v. 6, n. 3, p. e17125, Mar. 2011.

MALHOTRA, N. et al. Metabolic syndrome in schizophrenia. **Indian Journal of Psychological Medicine**, Vellore, v. 35, n. 3, p. 227–240, July/Sept. 2013.

MAMOTTE, C. D. Genotyping of single nucleotide substitutions. **The Clinical Biochemist. Reviews**, Chippendale, v. 27, n. 1, p. 63-75, Feb. 2006.

MARTINS, L. C. X.; KUHN, L. Prevalência de transtornos mentais comuns em jovens brasileiros recém-incorporados ao Serviço Militar Obrigatório e fatores associados. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 6, p. 1809-1816, 2013.

MAXIMINO, P. et al. Fatty acid intake and metabolic syndrome among overweight and obese women. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 930-942, out./dez. 2015.

MCGORRY, P. D. Early intervention in psychosis: obvious, effective, overdue. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, Baltimore, v. 203, n. 5, p. 310–318, May 2015.

MCGRATH, J. J.; SUSSER, E. S. New directions in the epidemiology of schizophrenia. **The Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 190, Suppl. 4, p. 7-9, Nov. 2009.

MELNIK, T. et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 128, n. 3, p. 141-166, maio 2010.

MEMDUHA, A. et al. Continuing clozapine treatment with lithium in schizophrenic patients with neutropenia or leukopenia: brief review of literature with case reports. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, London, v. 6, n. 1, p. 33–38, Feb. 2016.

MENEGUETTE, M. V. O. et al. Polymorphism in the SIRT1 gene and parameters of metabolic syndrome in a sample of the adult Brazilian population. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 29, n. 1, p. 1-10, jan./fev. 2016.

MINAS GERAIS. **Deliberação CIB-SUS/MG nº 1.219, de 21 de agosto 2012**. Institui as regiões de saúde no âmbito do sistema único de saúde (SUS) para o Estado de Minas Gerais, e dá outras providências. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde, 2012.

MINAS GERAIS. **Deliberação CIB-SUS/MG nº 978, de 16 de novembro de 2011**. Aprova o ajuste do Plano Diretor de Regionalização /PDR-MG 2011 e diretrizes para o ajuste em 2013. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde, 2011.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde, Superintendência de Políticas e Ações de Saúde, Gerência de Medicamentos Excepcionais. **Manual de montagem de processo de medicamentos de alto custo**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde, 2008.

MINAS GERAIS. Secretaria de estado de Saúde. **Adstrição e população dos municípios por macrorregiões e microrregiões de saúde**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde, 2014.

MISAWA, F. et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. **BMC Psychiatry**, Washington, v. 11, p. 118, 2011.

MISIAK, B. et al. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 70, n. 12, p. 1433–1441, 2014.

MITCHELL, A. J. et al. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia?: a comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 39, n. 2, p. 295-305, Mar. 2013.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 151, n. 4, p. 264-269, Aug. 2009.

MORAN, M. E.; POL, H. H.; GOGTAY, N. A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. **Brain**, London, v. 136, n. 11, p. 3215–3226, Nov. 2013.

MOUCHLIANITIS, E.; MCCUTCHEON, R.; HOWES, O. D. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. **The Lancet Psychiatry**, Amsterdam, v. 3, n. 5, p. 451-463, 2016.

MOWRY, B. J.; GRATTEN, J. The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia: current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants. **Molecular Psychiatry**, Houndmills, v. 18, n. 1, p. 38-52, Jan. 2013.

MULÈ, G. et al. Metabolic syndrome in hypertensive patients: an unholy alliance. **World Journal of Cardiology**, Beijing, v. 6, n. 9, p. 890-907, Sept. 2014.

MULLIS, K. et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, New York, v. 51, n. 1, p. 263-273, 1986.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care**. London: The British Psychological Society, 2010.

NEBHINANI, N. et al. A longitudinal study of change in prevalence of metabolic syndrome and metabolic disturbances 3 months after Clozapine therapy. **Journal of Mental Health and Human Behavior**, New Delhi, v. 18, n. 1, p. 9-17, 2013.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, New York, v. 13, n. 10, p. 1161-1169, Oct. 2010.

NICHOLS, G. A.; MOLER, E. J. Metabolic syndrome components are associated with future medical costs independent of cardiovascular hospitalizatio and incident diabetes. **Metabolic Syndrom e and Related Disorders**, Larchmont, v. 9, n. 2, p. 127–133, Apr. 2011.

NORDSTROM-O'BRIEN, M. et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. **Human Mutation**, New York, v. 31, n. 5, p. 521-537, May 2010.

NOTHEN, M. M. et al. Excess of homozygosity at the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia not confirmed. **Journal of Medical Genetics**, London, v. 30, n. 8, p. 708, Aug. 1993.

OHARA, K. et al. Functional polymorphism of – 141C ins/del in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia. **Psychiatry Research**, Amsterdam, v. 81, n. 2, p. 117-123, Nov. 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10:** descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

OWEN, M. J.; SAWA, A.; MORTENSEN, P. B. Schizophrenia. **Lancet**, London, v. 388, n. 10039, p. 86-97, July 2016.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de bioestatística.** São Paulo: Thomson, 2004.

PAPANASTASIOU, E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, London, v. 3, n. 1, p. 33–51, Feb. 2013.

PARK, S. C. et al. Patterns of antipsychotic prescription to patients with schizophrenia in korea: results from the health insurance review & assessment service-national patient sample. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 29, n. 5, p. 719-728, May 2014.

PATEL, K. R. et al. Schizophrenia: overview and treatment options. **Pharmacy and Therapeutics**, Lawrenceville, v. 39, n. 9, p. 638-645, Sept. 2014.

PEREZ, S. M. et al. Vagal nerve stimulation reverses aberrant dopamine system function in the methylazoxymethano acetate rodent model of schizophrenia. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 34, n. 28, p. 9261-9267, July 2014.

RANGEL, B. L.; SANTOS, A. Aspectos genéticos da esquizofrenia revisão de literatura. **Revista UNINGÁ**, Maringá, v. 16, n. 3, out./dez. 2013.

RODRIGUEZ, S.; GAUNT, T. R.; DAY, I. N. Hardy-weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for mendelian randomization studies. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 169, n. 4, p. 505-514, Feb. 2009.

RONQUEI, E. R. V. et al. Composição corporal em crianças de sete a 10 anos de idade, de alto nível socioeconômico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 13, n. 6, p. 366-370, nov./dez. 2007.

ROTH, C. L. et al. Association analyses for dopamine receptor gene polymorphisms and weight status in a longitudinal analysis in obese children before and after lifestyle intervention. **BMC Pediatrics**, London, v. 13, p. 197, 2013.

SAINT CLAIR, D. et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. **Lancet**, London, v. 336, n. 8706, p. 13-6, July 1990.

SANDERS, A. R. et al. Association between genetic variation at the porphobilinogen deaminase gene and schizophrenia. **Schizophrenia Research**, Amsterdam, v. 8, n. 3, p. 211-221, Jan. 1993.

SANTOS, E. G.; SIQUEIRA, M. M. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. **Journal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 3, p. 238-246, 2010.

SCHINDLER, K. M. et al. Association and linkage disequilibrium between a functional polymorphism of the dopamine-2 receptor gene and schizophrenia in a genetically homogeneous Portuguese population. **Molecular Psychiatry**, Houndmills, v. 7, n. 9, p. 1002-1005, 2002.

SCHMITT, A. et al. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne, v. 8, p. 19, Feb. 2014.

SEEMAN, M. V.; SEEMAN, P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Oxford, v. 48, n. 3, p. 155-160, Jan. 2014.

SEEMAN, P. Clozapine, a fast-Off-D2 antipsychotic. **ACS Chemical Neuroscience**, Washington, v. 5, n. 1, p. 24-29, Jan. 2014.

SGARBIERI, V. C. **Proteínas em alimentos proteicos:** propriedades, degradações, modificações. São Paulo: Livraria Varela, 1996.

SHAMS, T. A.; MULLER, D. J. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed. **Current Psychiatry Reports**, Philadelphia, v. 16, n. 10, p. 473, 2014.

SILVA, J. C. F. **Genes envolvidos na determinação da esquizofrenia.** 2015. 61 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

SILVA, T. F. C. et al. Quality of life assessment of patients with schizophrenic spectrum disorders from Psychosocial Care Centers. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 91-98, 2011.

SILVEIRA, M. S. et al. Caracterização dos usuários com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos dos Centros de Atenção Psicossocial. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 27-32, 2011.

SMITH, C.; ESSOP, M. F. Gender differences in metabolic risk factor prevalence in a South African student population. **Cardiovascular Journal of Africa**, Durbanville, v. 20, n. 3, p. 178-182, May/June 2009.

SOARES-WEISER, K. et al. First rank symptoms for schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, p. 1-3, May 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA- SBC. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 84, supl. 1, p. 1-27, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. VI diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 95, n. 1, p. 1-51, 2010.

STEYLEN, P. M. et al. Metabolic syndrome during clozapine treatment. **PW Wetenschappelijk Platform**, Oxford, v. 2, n. 3, p. 96-100, 2009.

SUMIYOSHI, T. Antipsychotic treatments; focus on lurasidon. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 4, p. 102, Aug. 2013.

TANSEY, K. E.; OWEN, M. J.; O'DONOVAN, M. O. Schizophrenia genetics: building the foundations of the future. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 41, n. 1, p. 15-19, Jan. 2015.

TEIXEIRA, T. G. et al. Qualidade de vida e síndrome metabólica em mulheres brasileiras: análise da correlação com a aptidão aeróbia e a força muscular. **Motricidade**, Santa Maria da Feira, v. 11, n. 2, p. 48-61, 2015.

TEK, C. et al. Investigating the safety and efficacy of naltrexone for anti-psychotic induced weight gain in severe mental illness: study protocol of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **BMC Psychiatry**, Washington, v. 13, p. 176, June 2013.

TERZIC, T. et al. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. **Psychiatria Danubina**, Zagreb, v. 28, n. 2, p. 127-131, June 2016.

TERZIC, T. et al. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. **Psychiatria Danubina**, Zagreb, v. 28, n. 2, p. 127–131, June 2016.

TIBANA, R. A.; PRESTES, J. Treinamento de força e síndrome metabólica: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 66–76, 2013.

TIWARI, A. K. et al. Association of orexin receptor polymorphisms with antipsychotic-induced weight gain. **The World Journal of Biological Psychiatry**, Glasgow, v. 17, n. 3, p. 221-229, Apr. 2016.

TOBE, M. et al. Characteristics of motivation and their impacts on the functional outcomes in patients with schizophrenia. **Comprehensive Psychiatry**, New York, v. 65, p. 103-109, Feb. 2016.

USTA, N. G. et al. Clozapine treatment of refractory schizophrenia during essential chemotherapy: a case study and mini review of a clinical dilemma. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, London, v. 4, n. 6, p. 276-281, Dec. 2014.

VARESE, F. et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 38, n. 4, p. 661-671, Mar. 2012.

VARGAS, T. S.; SANTOS, Z. E. A. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia. **Scientia Medica,** Porto Alegre, v. 21, n. 1, p. 4-8, jan./mar. 2011.

VERA-GARCIA, E. et al. Systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia. **Psychiatry Research**, Amsterdam, v. 229, n. 3, p. 828-839, Oct. 2015.

VICKI, L. E. et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, Baltimore, v. 32, n. 2, p. 261–265, Apr. 2012.

VIDIGAL, F. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, London, v. 13, p. 1198, 2013.

VIRGOS, C. et al. Association study of schizophrenia with polymorphirms at six candidate genes. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 49, p. 65-71, 2001.

WANG, W. et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. **Shanghai Archives of Psychiatry**, Shanghai, v. 27, n. 4, p. 206-219, Aug. 2015.

WANG, Y. et al. The -141C Ins/Del and Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene may confer susceptibility to schizophrenia in Asian populations. **Journal of Clinical Neuroscience**, Amsterdam, v. 30, p. 1-7, Aug. 2016.

WARNEZ, S.; ALESSI-SEVERINI, S. Clozapine: a review of clinic practice guidelines and prescribing trends. **BMC Psychiatry**, Washington, v. 14, n. 1, p. 102, Apr. 2014.

WIMBERLEY, T. et al. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. **Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 4, p. 358-366, Apr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Mental health action plan 2013-2020.** Geneva: WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Physical status:** the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995. (Technical Report Series, 854).

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Schizophrenia**. Suiça: WHO, 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/>. Acesso em: 22 abr. 2015.

XIAO, L. et al. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population. **Journal of International Medical Research**, Northampton, v. 41, n. 4, p. 1171-1178, Aug. 2013.

YAHYATEN, O. B. Treatment-resistant schizophrenia. **Revue Médicale de Bruxelles**, Bruxelles, v. 35, n. 3, p. 169-173, 2014.

YOGARATNAM, J. et al. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications: an updated review. **East Asian Archives of Psychiatry**, Hong Kong, v. 23, n. 1, p. 21-28, Mar. 2013.

YU, W. et al. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, Baltimore, v. 33, n. 2, p. 186-192, Apr. 2013.

ZHAI, D. et al. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia (FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment. **Schizophrenia Bulletin**, Chevy Chase, v. 16, p. 30383-30388, Sept. 2016.

ZHANG, J. P.; LENCZ, T.; MALHOTRA, A. K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 167, n. 7, p. 763-772, July 2010.

ZHAO, X. et al. -141C insertion/deletion polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in Chinese Han population: evidence from an ethnic group-specific meta-analysis. **Asia-Pacific Psychiatry**, Richmond, v. 8, n. 3, p. 189-198, Sept. 2016.

ZHENG, C.; SHEN, Y.; XU, Q. Rs1076560, a functional variant of the dopamine D2 receptor gene, confers risk of schizophrenia in Han Chinese. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 518, n. 1, p. 41-44, June 2012.

ZUO, S. et al. Valproic acid as a potentiator of metabolic syndrome in institutionalized residents on concomitant antipsychotics: fat chance, or slim to none? **P & T:** a peer-reviewed journal for formulary management, Lawrenceville, v. 40, n. 2, p. 126-32, Feb. 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Convite

Você _____, do sexo _____ com ____ anos de idade, natural de _____, residente na rua _____, de profissão _____, RG nº_____, está sendo convidado a participar da pesquisa entitulada **"ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: Prevalência de polimorfismos genéticos, Síndrome Metabólica e Qualidade de Vida de Pacientes em uso de Clozapina"** sob a responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Richardson Miranda Machado, a qual tem como objetivo principal analisar a ocorrência de síndrome metabólica em portadores de esquizofrenia refratária em uso de clozapina, sua relação com a presença de polimorfismo genético e a possível relação com a qualidade de vida.

Este estudo poderá trazer benefícios devido à ampliação no conhecimento da epidemiologia da síndrome metabólica nas pessoas que fazem uso de clozapina, além de identificar a relação com a presença de polimorfismo e qualidade de vida. E assim, esta pesquisa almeja-se possibilitar e subsidiar a construção de políticas públicas de saúde direcionadas a esta população a fim de que sejam implementadas ações de promoção, prevenção e reabilitação da saúde física e psíquica, para a melhora da qualidade de vida desses pacientes. A participação nesta pesquisa consistirá em responder a uma entrevista semiestruturada na qual serão abordados dados sociodemográficos e clínicos, como, por exemplo, sexo, idade, estado civil, profissão, renda familiar, escolaridade entre outros e o instrumento de avaliação da qualidade de vida. Haverá a submissão de uma avaliação clínica com a medição do peso, altura e circunferência abdominal, bem como realização de coleta de sangue para exame laboratorial para analise de glicemia, colesterol HDL e triglicérides, além de exame genético para análise de polimorfismo.

O risco na participação neste estudo está relacionado à possibilidade de constrangimento, ou reações emocionais, durante a realização das entrevistas. Também há o risco de exposição à sensibilidade dolorosa e ao material (sangue) durante o momento da coleta, assim como o risco pelos pesquisadores pelo contato com sangue.

_____	_____
Assinatura do Participante de pesquisa	Assinatura do Pesquisador Responsável

Contudo, esses riscos serão minimizados através da utilização de técnicas e princípios assépticos, materiais descartáveis de uso individual e coleta de sangue realizada por colaborador treinado e experiente. Além disso, a entrevista será realizada em local sigiloso e confortável, somente com o pesquisador e o entrevistado, proporcionando um ambiente calmo. Porém, em casos de danos decorrentes da pesquisa serão tomadas as medidas de ressarcimento, como a compensação material, nas despesas do participante e acompanhantes, caso houver, tais como transporte, alimentação ou outro dano decorrente do procedimento.

É garantido ao participante o total sigilo e esclarecimentos sempre que o desejar. O direito ao transporte no caso de ter que deslocar e que a participação está isenta de despesas e que em caso de gastos, será reembolsado. Os resultados do estudo serão poderão divulgados em artigos científicos e seminários, mas que a confidencialidade do participante será preservada.

E este documento será emitido em duas vias, sendo uma ao participante e outra arquivada com os pesquisadores.

Declaro que, enquanto participante, obtive espontaneamente o consentimento deste participante de pesquisa para realizar este estudo, fui devidamente esclarecido sobre as questões da pesquisa, bem como a participação nela e aceito o convite em participar do mesmo. E concordo em participar voluntariamente deste estudo sabendo que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer benefício. E sei ainda que serei indenizado, caso algum dano decorrente da pesquisa ocorra, e serei conduzido as medidas de encaminhamento e assistência caso necessário. Sei que posso saber informações sobre a pesquisa em qualquer momento com o pesquisador e/ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São João Del Rei- UFSJ.

_____ _____/ _____/_____

Assinatura do Participante Data

_____

Assinatura do Pesquisador responsável

Contato do Pesquisador:

Prof. Dr. Richardson Miranda Machado

Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400. Bairro Chanadour, CEP 35.501-296.

Divinópolis – MG, Telefone: (37) 8801-9356.

Contato do Comitê de Ética UFSJ-CCO:

Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400. Bairro Chanadour, CEP 35.501-296. Divinópolis – MG, Telefone: (37)3221-1580, Fax: (37) 3221-1580, e-mail: cepes_cco@ufsj.edu.br

_____ _____

Assinatura do Participante de pesquisa Assinatura do Pesquisador Responsável

Eu (nós), _____, li e/ou ouvi as informações acima e entendi qual o motivo da pesquisa e o que será realizado, como está escrito neste termo, declaro que aceito o convite em participar da pesquisa em questão por livre vontade não tendo sofrido nenhuma forma de pressão ou influência indevida.

_____

Assinatura do Participante de pesquisa

Data: _____/ _____/_____

Impressão datiloscópica:

_____ _____

Rúbrica do Participante da Pesquisa Rúbrica do pesquisador responsável

APÊNDICE B– QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

Nome completo do paciente:

N° do paciente: _____ | Data da coleta: ___/___/___ | Local da entrevista: ( ) 1.Serviço de saúde ( ) 2.Casa do paciente

Data de Nascimento: ___/___/___ | 1. Sexo: ( ) 1.Masculino ( ) 2.Feminino

Entrevistador: a partir desta parte você deve ler as perguntas para o paciente

2. Qual é o seu estado civil? ( ) 1.Solteiro(a) ( ) 2.Casado(a)/União Consensual ( )Divorciado(a)/Desquitado(a)/Separado(a)( ) 4.Viúvo(a) ( ) 5. Não sabe/ignorado

3. Até que série você estudou ou ainda estuda? ( ) 1.Analfabeto ( ) 2.Ensino fundamental incompleto ( ) 3.Ens. fundamental completo ( ) 4.Ensino médio incompleto ( ) 5.Ensino médio completo ( ) 6. Ens. Superior incompleto ( ) 7.Ensino superior completo ( ) 8.Não sabe/ignorado

4. Quantos filhos você tem? ( )1.Não tem ( ) 2.Um filho ( ) 3.Dois filhos ( ) 4.Três filhos ou mais ( ) 5.Não sabe/ignorado

5. Você trabalha atualmente? ( ) 1.Sim ( ) 2.Não | 5.a -Se SIM, qual é o seu trabalho atual? _____

5.a – Se **NÃO**, há quanto tempo parou de trabalhar? _____

Não se aplica ( ) **(Marcar "0")**

"Entrevistador marque sim ou não"
6.a.1 – Tem trabalho remunerado com carteira ( ) 1.Sim ( )2.Não
6.a.2 – Tem trabalho diário remunerado sem carteira ( ) 1.Sim ( ) 2.Não
6.a.3 – Tem trabalho não diário regular remunerado ( ) 1.Sim ( ) 2.Não
6.a.4 – Faz "bicos" externos esporádicos remunerado ( ) 1.Sim ( ) 2.Não
6.a.5 – Recebe aposentadoria ( ) 1.Sim ( ) 2.Não
6.a.6 – Recebe ajuda financeira de alguém ( ) 1.Sim ( ) 2.Não
Não se aplica ( ) (Marcar "0")

6. Com quem você mora atualmente? ( ) 1.Pais ( ) 2. Esposo(a) ( ) 3.Filhos ( ) 4.Sozinho ( ) 5.Instituição ( ) 6.Outros ( ) 7.Não sabe | 7. Quantas pessoas moram em sua casa? _____

8. Qual é a sua renda familiar atual? (Somando os salários de todas as pessoas de sua casa)
( ) 1.Até 1 salário mínimo(R$724,00) ( ) 2.Até 2 salários mínimos(R$1448,00)
( ) 3.De 3 a 4 salários mínimos(R$2172,00-R$2896,00) ( ) 4.Acima de 5 salários mínimos(R$3620,00)
( ) 6.Não sabe

9. Onde você faz o acompanhamento psiquiátrico? ( ) 1.Rede Pública ( ) 2. Rede particular | 10.Há quanto tempo você faz tratamento psiquiátrico? ( ) 1.Menos de 1 ano ( ) 2.De 1 a 2 anos ( ) 3.De 3 a 4 anos ( ) 4. De 5 a 9 anos ( ) 5.Acima de 10 anos ( ) 6.Não sabe

11. Quantas vezes você vai ao médico psiquiatra para consulta? _____

12. Você já ficou internado em hospital psiquiátrico? ( ) 1Sim ( ) 2.Não | 13. Se sim, quantas vezes foi internado? _____

14. Há quanto tempo você usa clozapina? ( ) 1.Há menos de 1 ano ( ) 2.Entre 1 e 2 anos ( ) 3.Entre 3 e 4 anos ( ) 4.Acima de 5 anos ( ) 5.Não sabe

16. Você possui alguma destas doenças? ( ) 1.Hipertensão ( ) 2.Diabetes ( ) 3.Doença do coração ( ) 4.Doença renal ( ) 5.Outra:_____ ( ) 6.Não possui

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

17. Quantos remédios você toma por dia? ( ) 1.Apenas 1 ( ) 2. 2 medicamentos ( ) 3. 3 medicamentos ( ) 4. Acima de 4 ( ) 5.Não sabe	18. Quais são eles? ( ) 1.Não Sabe Nome Quantidade diária 2._____ _____ 3._____ _____ 4._____ _____ 5._____ _____
15. Você acha que o (os) remédio (os) que você toma lhe prejudica?(de alguma forma, provocando uma sensação desagradável). ( ) 1.Não prejudica em nada ( ) 2.Prejudica, mas convivo bem com eles ( ) 3.Prejudica e atrapalha muito ( ) 4.Outros ( ) 5.Não sabe	
19. O que você diria da sua satisfação com a saúde? Você se considera: ( ) 1.Uma pessoa insatisfeita (apresenta várias queixas) ( ) 2.Uma pessoa mais ou menos satisfeita (algumas queixas) ( ) 3.Uma pessoa completamente satisfeita com a saúde (nenhuma queixa) ( ) 4.Não sabe	20. Você fuma atualmente? ( ) 1.Sim ( ) 2. Não → siga para a 26 ( ) 3.Ex-fumante → siga para a 23
21. Quantos cigarros você fuma por dia? _____	22. Há quanto tempo você fuma? _____
23. Há quanto tempo que parou de fumar? _____	24. Quantos cigarros você fumava por dia? _____
25. Durante quanto tempo você fumou? _____	26. Você faz uso de bebida alcoólica atualmente? ( ) 1.Sim ( ) 2. Não→ ir para a 28
27. Quantas vezes, nos últimos 30 dias, você bebeu um ou mais drinques em um único dia? (Um drinque = uma lata de cerveja de 350 ml, uma taça de vinho ou uma dose de bebida destilada) () 1.Todos os dias ou 4 – 6 vezes por semana ( ) 2. De 3 a 5 vezes por semana ( ) 3.De 1 a 2 vezes por semana ( ) 4. Menos de uma vez por semana ( ) 5. Não bebeu nos últimos 30 dias ( ) 6.Não sabe	
28. Durante seus períodos de folga ou lazer, nos últimos 90 dias, com que frequência você caminhou para fazer exercícios ou fez ginástica ou praticou algum esporte por pelo menos 30 minutos? ( ) 1.Todos os dias ou 4 – 6 vezes por semana ( ) 2. De 3 a 5 vezes por semana ( ) 3.De 1 a 2 vezes por semana ( ) 4. Menos de uma vez por semana ( ) 5.Não caminhou nos últimos 90 dias ( ) 6.Não sabe	

VERIFIQUE SE TODAS AS QUESTÕES FORAM PERGUNTADAS E AS RESPOSTAS CORRETAMENTE ANOTADAS. SE SIM, AGRADEÇA AO ENTREVISTADO E ENCERRE A ENTREVISTA

NOME ENTREVISTADOR: _____

ASSINATURA: _____Data:____/____/____

ANEXOS

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

CEPES CCO

CAMPUS CENTRO OESTE DONA LINDU - CCO/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA: Prevalência de polimorfismos dos genes DRD2 e DRD3 Síndrome Metabólica em Pacientes em uso de Clozapina

Pesquisador: Richardson Miranda Machado

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 50020215.0.0000.5545

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal de São João Del Rei - C. C. Oeste Dona

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.406.658

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter transversal e analítico, com abordagem quantitativa dos dados. Abordagem esta que se caracteriza por estudo epidemiológico, observacional e descritivo, que mede ao mesmo tempo a prevalência da exposição e do efeito em uma amostra populacional, em um momento temporário; isto é, permite estimar a magnitude e distribuição de uma doença ou condição em um momento dado(GORDIS, 2004). Sendo assim possibilitam o primeiro momento de análise de uma associação, através da identificação dos desfechos existentes e possíveis fatores associados ou não a eles, em diferentes graus.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL:

Analisar a ocorrência de síndrome metabólica em portadores de esquizofrenia refratária em uso de clozapina, sua relação com polimorfismos relacionados aos genes DRD2 e DRD3 e a associação com a qualidade de vida dos pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a) Descrever o perfil sóciodemográfico e clínico dos pacientes portadores de esquizofrenia

Endereço: SEBASTIAO GONCALVES COELHO
Bairro: CHANADOUR **CEP:** 35.501-296
UF: MG **Município:** DIVINOPOLIS
Telefone: (37)3221-1580 **Fax:** (37)3221-1580 **E-mail:** cepes_cco@ufsj.edu.br

refratária em uso de clozapina;

b) Estimar a prevalência de síndrome metabólica e de seus componentes;

c) Associar a prevalência de síndrome metabólica e de seus componentes individuais a variáveis sociodemográficas e clínicas;

d) Verificar se variáveis sociodemográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas estão associadas a uma melhor qualidade de vida;

e) Identificar a presença dos seguintes polimorfismos do sistema dopaminérgico:1- Polimorfismo TaqI A do DRD2 (rs1800497);2- Polimorfismo -141C (Ins/Del) do DRD2 (rs1799732);3- Polimorfismo Ser-9-Gly do DRD3 (rs6280).

f) Investigar a associação entre os polimorfismos e a ocorrência de síndrome metabólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco de participação neste estudo está relacionado a possibilidade de constrangimento, ou reações emocionais, durante a realização das entrevistas. Também há o risco de exposição a sensibilidade dolorosa e ao material biológico (sangue) durante o momento da coleta, assim como o risco para os pesquisadores pelo contato com sangue. Os mesmos serão notadamente minimizados através da manutenção da privacidade do mesmos, uso de sala reservada para a entrevista,ambiente confortável, manutenção do sigilo, explicação prévia dos objetivos da pesquisa com posterior assinatura no termo de compromisso. Além disso, serão utilizados materiais descartáveis de uso individual, técnica asséptica, bem como o sangue será coletado por um técnico de enfermagem experiente e capacitado.

O estudo poderá trazer benefícios como prevenir e reduzir problemas de saúde como síndrome metabólica e a refratariedade da esquizofrenia

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A definição da capacidade de entender e responder a pesquisa é subjetiva e apenas o item destacado "isso será avaliado juntamente com o participante explicando os objetivos da pesquisa após a leitura do TCLE na íntegra" não pode predizer a capacidade do participante responder ou não a pesquisa.

Apresenta a Escala de Avaliação da Qualidade de Vida de Pacientes com Esquisofrenia: QLS-BR.

Apresenta o questionário sócio-demográfico-clínico.

TCLE - atende às recomendações deste CEPES

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os seguintes documentos:

- autorização da Superintendência Regional de Saúde
- declaração de infraestrutura da Superintendência Regional de Saúde
- autorização para a utilização de banco de dados da Superintendência Regional de Saúde
- TCLE

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as recomendações foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_602534.pdf	11/01/2016 16:33:34		Aceito
Outros	Pendencias_listas_de_adequacoes11janeiro2016.pdf	11/01/2016 16:32:52	Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Modificado11janeiro2016.pdf	11/01/2016 16:31:38	Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP.doc	23/12/2015 10:11:04	Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto	Aceito
Outros	Questionariosociodemografico.pdf	26/10/2015 10:23:59	Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto	Aceito
Outros	EscalaQRLBRA.pdf	26/10/2015 09:55:24	Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO2.pdf	09/10/2015 19:23:01	Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto	Aceito
Outros	CurriculoProfDrRichardson.pdf	02/10/2015 16:52:30	Richardson Miranda Machado	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao3.pdf	02/10/2015 16:39:57	Richardson Miranda Machado	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao1.pdf	02/10/2015 16:39:35	Richardson Miranda Machado	Aceito

CAMPUS CENTRO OESTE DONA LINDU - CCO/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE

Continuação do Parecer: 1.406.658

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao2.pdf	02/10/2015 16:39:04	Richardson Miranda Machado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

DIVINOPOLIS, 11 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
JULIANO TEIXEIRA MORAES
(Coordenador)