



**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
INSTITUTO BIOMÉDICO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
(FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA)**

**DÉBORA GUERRA E SILVA**

**ESTADO NUTRICIONAL DE ADOLESCENTES  
EM USO DE ANTIPSICÓTICOS**

**Niterói/RJ,**

**2016**

**Débora Guerra e Silva**  
**ESTADO NUTRICIONAL DE ADOLESCENTES**  
**EM USO DE ANTIPSICÓTICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (Fisiologia e Farmacologia) da Universidade Federal Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.  
Área de concentração: Farmacologia.

**Orientadora: Dra. Vilma Aparecida da Silva Fonseca**  
**Co-orientadora: Dra. Aline Silva de Aguiar**

**Niterói/RJ,**  
**2016**

## FICHA CATALOGRÁFICA

S586 Silva, Débora Guerra e

Estado nutricional de adolescentes em uso de antipsicóticos /  
Débora Guerra e Silva .-. Niterói: [ s.n.], 2016.

xvi, 64f. : il.

Orientador(a): Vilma Aparecida da Silva Fonseca.

Orientador(a): Aline Silva Aguiar.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas, Fisiologia e Farmacologia) -  
Universidade Federal Fluminense, 2016.

1. Agente antipsicótico. 2. Nutrição do adolescente. 3. Obesidade.  
4. Risperidona. I. Título

CDD 616.39

**Débora Guerra e Silva**

**ESTADO NUTRICIONAL DE ADOLESCENTES  
EM USO DE ANTIPSICÓTICOS**

Tese de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (Fisiologia e Farmacologia) da Universidade Federal Fluminense, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas. Área de concentração: Farmacologia.

Aprovada em \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dra. Vilma Aparecida da Silva Fonseca  
Universidade Federal Fluminense

---

Dr. Mauro Vitor Mendlowicz  
IPUB/UFRJ

---

Elisabeth Marostica  
UFF

---

Luciana Reis Malheiros  
UFF

## DEDICATÓRIA

Dedicatória: Primeiramente à Deus, meu marido, minha família, amigos, colegas de trabalho e orientadoras pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas, me suprir em todas as minhas necessidades e nunca me abandonar quando eu achava que tudo estava perdido ou não iria conseguir realizar.

Às minhas orientadoras, Dra. Vilma Aparecida da Silva Fonseca e Dra. Aline da Silva Aguiar, por acreditarem em mim, me mostrarem o caminho da ciência, fazerem parte da minha vida nos momentos bons e ruins, por serem exemplos de profissional e de mulheres as quais sempre farão parte da minha vida.

À minha família, a qual amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo. Especialmente ao meu marido por estar ao meu lado.

Aos amigos que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando.

Ao Capsi São Gonçalo juntamente com o coordenador de saúde mental Jorge e coordenadora do Capsi Maria de Fátima e meus colegas de trabalho Carla, Raquel, Júlia e Lúcia.

A todos os amigos da Psiquiatria Translacional pelo carinho e apoio: Thiago Coronato, Cíntia de Andrade, Sônia Paiva e Aline Santos.

A todos os colegas e professores da pós-graduação em Ciências Biomédicas pelo convívio e aprendizado.

## EPÍGRAFE

Epígrafe: “A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável.”

Galileu Galilei

## RESUMO

Guerra e Silva, Débora. **Estado Nutricional de Adolescentes em uso de antipsicóticos**. 2016. Tese Mestrado em Ciências Biomédicas – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

**Introdução:** O uso de antipsicóticos (AP), especialmente atípicos (AA), em adultos pode levar a ganho de peso, obesidade e risco de doenças cardiovasculares. Ainda há poucos estudos relacionados ao uso destes medicamentos em crianças e adolescentes. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional de adolescentes conforme o tempo de uso de AP, em especial AA. **Metodologia:** Estudo aprovado pelo Comitê de Ética da UFF (Nº de licença: 047536/2015). Trata-se de amostra de conveniência e estudo transversal com 49 adolescentes de ambos os sexos com idade entre 10 a 19 anos em tratamento psiquiátrico no CAPSi Zé Garoto- São Gonçalo/RJ. Foram incluídos no estudo adolescentes com déficit intelectual, autismo, transtorno de conduta e psicose. Excluídos os portadores de doença endócrino-metabólica (diabetes, hipo e hipertireoidismo). Com autorização, os participantes realizaram avaliação antropométrica de peso, estatura e perímetro da cintura (PC) e foram calculados o Índice de Massa Corporal (IMC), considerando a classificação de z-Score e percentil 75 da amostra como ponto de corte para PC (P75 – PC: 96,5 cm). Para análise da composição corporal, foi selecionada uma subamostra de pacientes em uso de risperidona (RP) como medicação principal (esquizofrênicos e déficit intelectual) e analisado percentual de gordura corporal (PGC) através de balança de bioimpedância e somatório de dobras cutâneas (SDC). **Resultados:** Participaram do estudo 41 meninos e 8 meninas, com idade média de  $14,4 \pm 2,7$  anos. Destes, 8 não usavam medicação AP (SA), 32 a usavam há mais de 1 ano ( $> 1$  ano) e 9 a usavam há menos de 1 ano ( $< 1$  ano). Houve diferença significativa quanto ao IMC em relação ao tempo de uso de medicação [Teste Kruskal Wallis (mediana): SA = 18,55 /  $< 1$  ano = 22,93 /  $> 1$  ano = 24,56 kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,003$ ], sendo significativamente maior o IMC entre os que usaram AP em comparação aos sem uso e maior IMC após primeiro ano de uso [Teste Mann-Whitney, IMC x não há uso de AP x  $> 1$  ano,  $p= 0,028$ ; IMC x não há uso de AP x  $< 1$  ano,  $p=0,221$ ; IMC x  $< 1$  ano x  $> 1$  ano,  $p= 0,757$ ]. Também houve mais obesos entre os usuários de AP por mais de 1 ano ( $p=0,007$  – Teste Qui quadrado; obesos=



40,6%). Pacientes em uso de RP apresentaram maior média de IMC, independente do tempo [IMC x com e sem risperidona / Teste Mann-Whitney,  $p= 0,034$  (mediana): IMC SEM RP = 19,61/ IMC COM RP= 24,80]; [ IMC x tempo / Teste Kruskal-Wallis,  $p= 0,097$ ].

Foram encontradas alterações no percentual de gordura corporal pelo SDC em relação ao tempo de uso da RP, sendo maior PGC entre os que usavam RP em comparação aos sem uso e maior no primeiro ano de uso. [Gordura Corporal X Tempo / Teste Kruskal-Wallis,  $p= 0,038$ , Gordura sem RP= 20,40, Gordura 1mês - 1ano = 28,95 , Gordura > 1ano = 26,12] ; [ Gordura x com x sem RP; Teste Mann-Whitney,  $p= 0,018$ / Gordura (sem RP) = 20,40 e Gordura (com RP) = 26,99], [Teste de Mann-Whitney; Gordura x não há RP x 1 mês - 1ano,  $p= 0,014$  / Gordura x não há RP x > 1ano;  $p= 0,062$ ]. **Conclusão:** A análise sugere que há associação temporal entre uso de AP, aumento de IMC e obesidade. A RP está associada com aumento de IMC e há relação temporal entre o uso de RP e aumento de gordura corporal.

**Palavras chaves:** antipsicóticos; crianças e adolescentes; aumento de peso.

## ABSTRACT

Guerra e Silva, Débora. **Nutritional status of adolescents using antipsychotics.** 2016. Dissertation Master in Biomedical Science – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

**Introduction:** The use of antipsychotics (AP), especially atypical (AA) in adults can lead to weight gain, obesity and cardiovascular disease risk. There are few studies related to the use of these medications in children and adolescents. **Objective:** To evaluate the nutritional status of adolescents according to the AP use of time, especially AA. **Methodology:** This study was approved by the Ethics Committee of the UFF (license number: 047536/2015). This is a convenience sample and cross-sectional study with 49 adolescents of both sexes aged 10 to 19 years in psychiatric treatment in CAPSi Ze Garoto- São Gonçalo / RJ. The study included adolescents with borderline intellectual deficit, autism, conduct disorder and psychosis. Excluding patients with endocrine-metabolic disease (diabetes, hypo- and hyperthyroidism). With authorization, the participants underwent anthropometric measurements of weight, height and waist circumference (PC) and were calculated the body mass index (BMI), considering the classification of z-score and percentile 75 of the sample as a cutoff point for PC ( P75 - PC: 96.5 cm). For body composition analysis, we selected a subsample of patients on risperidone use (RP) as the primary medication (schizophrenics and intellectual deficit) and analyzed body fat percentage (PGC) by bioimpedance scale and sum of skinfolds (SDC). **Results:** The study included 41 boys and 8 girls, mean age  $14.4 \pm 2.7$  years. Of these, 8 were not receiving medication AP (SA), 32 used it for more than 1 year ( $> 1$  year) and 9 used for less than one year ( $< 1$  year). There was a significant difference in BMI over time use of medication [Test Kruskal Wallis (median): SA = 18.55 /  $< 1$  year = 22.93 /  $> 1$  year = 24.56 kg / m<sup>2</sup>;  $p = 0.003$ ], being significantly higher BMI among those who used AP compared to unused and higher BMI in the first year of use [Mann-Whitney test, BMI x no x  $> 1$  year,  $p = 0.028$ ; BMI x no x  $< 1$  year,  $p = 0.221$ ; BMI x  $< 1$  year x  $> 1$  year,  $p = 0.757$ ]. There were also more obese between AP users for more than 1 year ( $p = 0.007$  - Chi square test; obese = 40.6%). Patients in RP use had higher mean BMI, independent of time [BMI x with and without risperidone / Mann-Whitney test,  $p = 0.034$  (median) BMI S / = 19.61 / BMI C / = 24.80]; [BMI x time / Kruskal-Wallis test,  $p = 0.097$ ]. Changes were found in the percentage of body fat (SDC) in relation to the RP use time, higher PGC among those who used RP compared to unused and higher in the first year of use. [Fat X Time / Kruskal-Wallis test,  $p = 0.038$  ]; [Fat x with and without risperidone; Test Mann-Whitney,  $p = 0.018$  / Fat S / = 20,40 and fat C / = 26.99 / Fat x no x 1 month - 1 year; Mann-Whitney test,  $p = 0.014$  / Fat x no x  $> 1$  year; Mann-Whitney test,  $p = 0.062$ ]. **Conclusion:** The analysis suggests that there is temporal association between use of AP, increased BMI and obesity. The RP is associated with increased BMI and no temporal relationship between the use of RP and increased body fat.

**Words- keys:** antipsychotics, children and adolescents; weight gain.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Representação esquemática das vias dopaminérgicas no sistema nervoso central.....	16
<b>Figura 2.</b> Risperidona- bloqueio moderado de D2 e intenso de 5HT2.....	17
<b>Figura 3.</b> Balança de bioimpedância Tetrapolar ONROM.....	25
<b>Figura 4.</b> Adipômetro Cescorf Científico.....	26

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Dados antropométricos de pacientes em uso ou não de risperidona.....20

**Tabela 2.** Escore z IMC por idade para adolescentes de 10 a 19 anos.....22

**Tabela 3.** Equação para estimar percentual de gordura corporal em adolescentes.24

**Tabela 4.** Classificação do percentual de gordura corporal em adolescentes.....25

**Tabela 5.** IMC (escala) x tempo de uso de medicação antipsicótica.....29

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Correlação direta entre os valores de IC50 e as doses terapêuticas de diversos antipsicóticos.....	13
<b>Gráfico 2.</b> IMC x tempo de uso de medicação antipsicótica.....	28
<b>Gráfico 3.</b> IMC x uso de risperidona.....	30
<b>Gráfico 4.</b> Gordura x uso de risperidona .....	30

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AP-** Antipsicótico.

**ASG-** Antipsicótico de segunda geração.

**AA-** Antipsicótico atípico.

**IMC-** Índice de massa corporal.

**PGA-** Primeira geração de antipsicóticos.

**LDL-** Lipoproteína de baixa densidade.

**HDL-** Lipoproteína de alta densidade.

**HOMA- IR-** Índice de resistência de avaliação do modelo homeostático à insulina.

**IC50-** Concentração do fármaco que induz metade do efeito máximo.

**CAPS-** Centro de atenção psicossocial.

**NAPS-** Núcleo de assistência psicossocial.

**D2R-** Receptor de dopamina.

**5HT2AR-** Receptor de serotonina.

**5HT2CR-** Receptor de serotonina.

**H1R-** Receptor de histamina.

**5HT-** Serotonina.

**D-** Dopamina.

**HA-** Histamina.

**ISRS-** Inibidor seletivo de receptação de serotonina.

**DP-** Desvio padrão.

**NPY-** Neuropeptídeo orexígeno.

**PC-** Perímetro da cintura.

**RP-** Risperidona.

**PGC-** Porcentagem de gordura corporal.

**SDC-** Somatório de dobras cutâneas.

**PAS-** Pressão sistólica.

**PAD-** Pressão diastólica.

**OMS-** Organização mundial de saúde.

**SA-** Sem uso de antipsicótico.

**MC4R-** Receptor de melanocortina.

**CNR1-** Receptor de canabinóide.

**CART-** Transcrito relacionado à cocaína e anfetamina.

**AgRP-** Peptídeo relacionado ao gene agouti.

**Arc-** Arqueado.

**VHM-** Núcleo hipotalâmico ventro-medial.

**mRNA-** RNA mensageiro

## SUMÁRIO

RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
2.1. GANHO DE PESO X ANTIPSICÓTICOS.....	4
3. ANTIPSICÓTICOS.....	11
3.1 ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS.....	16
4. OBJETIVO.....	18
4.1 OBJETIVO GERAL.....	18
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	18
5. METODOLOGIA.....	19
5.1 AMOSTRA E DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	19
5.2 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS.....	19
5.3 ANAMNESE CLÍNICA E AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA.....	21
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
6. RESULTADOS.....	27
7. DISCUSSÃO.....	31
8. CONCLUSÃO.....	34
9. BIBLIOGRAFIA.....	35
10. ANEXOS.....	38



## 1. INTRODUÇÃO

Na última década, houve um aumento do uso de antipsicóticos (APs), especialmente no uso dos chamados antipsicóticos atípicos (AAs) ou segunda geração, entre as crianças e adolescentes, em parte devido à ampliação das indicações para diversas drogas antipsicóticas para tratar transtornos mentais como: mania bipolar, autismo, transtorno de Tourette e hiperatividade e déficit de atenção e, principalmente, devido a menores taxas de efeitos colaterais extrapiramidais.

Este forte aumento do uso de antipsicóticos está, no entanto, em contraste com a relativa escassez de dados. Na verdade, existem poucos estudos metodologicamente válidos sobre a segurança e eficácia dos antipsicóticos de segunda geração em populações pediátricas. Além disso, estudos de longo prazo para a segurança de antipsicóticos em crianças e adolescentes é escassa. E a maioria dos antipsicóticos são prescritos off-label (uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária) e, portanto, as diretrizes de dose específicas por idade e perfis de reações adversas normalmente não estão disponíveis nestes populações pediátricas. Desta forma, a gravidade de alguns efeitos adversos dos antipsicóticos em adultos e poucos dados disponíveis em crianças e adolescentes tem levantado preocupações sobre a relação risco/ benefício de antipsicóticos na juventude.

O estudo de Arman et al. sugere-se que os AAs são pelo menos tão eficazes como APGs (antipsicóticos de primeira geração) e que perfis de efeitos colaterais diferem entre e dentro de cada classe. Há particularmente preocupação com resultados a longo prazo de pacientes que tomam AAs há anos, o que é comum em pacientes com transtornos psicóticos primários. E há relativamente pouca experiência com AAs, porque eles estão disponíveis por apenas 2 décadas ou menos (com clozapina sendo a exceção).

Nesta perspectiva, constatamos que a obesidade tornou-se um problema de saúde pública mundial, bem como um dos principais contribuintes para doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e diabetes. Pacientes com doenças

mentais, particularmente aqueles com doenças psicóticas como a esquizofrenia, têm taxas de obesidade que são o dobro da população. Há evidência que sugere que a obesidade em pessoas com doença mental pode ser associada a fatores relativos à biologia ou genética e / ou aqueles que se relacionam com comportamentos de vida, condições socioeconômicas e os efeitos colaterais dos medicamentos. O ganho de peso induzido por medicação antipsicótica tem sido objeto de avaliação de estudos e a utilização dos medicamentos antipsicóticos atípicos é recomendado apesar da sua indução de peso devido a suas menores taxas de efeitos secundários motores e eficácia clínica. Portanto, percebemos que pacientes com doença psicótica apresentam maior morbidade e mortalidade associada a doenças cardiovasculares e diabetes.

Há particularmente preocupação com resultados a longo prazo de pacientes que tomam AAs há anos, o que é comum em pacientes com transtornos psicóticos primários. E há relativamente pouca experiência com AAs, porque eles estão disponíveis por apenas 2 décadas ou menos (com clozapina sendo a exceção).

Ainda em concordância com estudo Arman et al., a indicação clínica no uso de AAs foi aprovado para manutenção dos pacientes que remitem do quadro de mania aguda. Dentre esses: a olanzapina, seguida da risperidona, da quetiapina, da ziprasidona e aripripazol. Todavia, o uso dessas drogas a longo prazo, começaram a surgir publicações que apontavam para seus efeitos endócrino-metabólicos em adultos, tais como ganho de peso, hiperglicemia, diabetes mellitus e alterações do perfil lipídico, podendo até levar a síndrome metabólica, que inclui: aumento da circunferência da cintura, lipídico e alterações do metabolismo da glicose, e em alguns casos - elevação da pressão arterial.

Nesse sentido, o aumento da frequência de uso desses AP em crianças e adolescentes tem advertido sobre os riscos de eventos adversos nessa faixa etária, que ainda permanecem obscuros. Preocupação, especialmente, na população pediátrica e adolescente que parece estar em maior risco em comparação com adultos.

Contudo, a literatura quanto à indução de peso ou aumento de IMC entre crianças e adolescentes por antipsicóticos ainda é incompleta. Além do que, a maioria dos estudos são dificultados pelas limitações, como: heterogeneidade de

diagnósticos, pequeno tamanho da amostra, curto período de tratamento ou não ajuste para o escore Z de IMC (ajustado por idade e sexo).

Portanto, apesar da eficácia dos AAs, foi somente na última década que o seu perfil de efeitos colaterais metabólicos foi cuidadosamente estudado em adultos, e com menor frequência em jovens. E, muito embora, os achados clínicos em adultos têm sido utilizados para orientar a prática clínica em crianças e adolescentes, este método não é o mais apropriado. Pois, as crianças, em comparação aos adultos, apresentam diferenças significativas, quer sejam: rápido crescimento do tecido e órgão hepático, maior quantidade de água do tecido extracelular e taxa de filtração glomerular, reduzida massa de tecido gorduroso e maior liberação de hormônio na adolescência. Assim, as crianças podem exigir diferentes estratégias de dosagem e efeitos secundários mais frequentes e mais exclusivos do que os adultos. (Gothelf et al.; 2002).

Como resultado, deve-se realizar o rastreio e monitorização de efeitos colaterais metabólicos, bem como deve ser usado e o mínimo de agentes com efeitos cardiometabólico na população psiquiátrica infantil. Sendo assim, diante da escassez de estudos em crianças e adolescentes, esse estudo se justifica na necessidade de discutir os benefícios e riscos antes de iniciar a terapia medicamentosa, a importância de monitorar rotineiramente e desenvolver novas e eficazes opções de tratamento para melhorar a saúde cardiovascular nessa população suscetível.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. GANHO DE PESO X ANTIPSICÓTICOS**

O ganho de peso significativo é um efeito colateral bem conhecido dos antipsicóticos atípicos. A definição da síndrome metabólica na juventude deriva da definição adulto, mas não é universalmente aceita em pediatria. A principal dificuldade reside em estabelecer os valores normais de altura e peso durante as diferentes fases de crescimento na infância e adolescência. As implicações a longo prazo da síndrome metabólica diagnosticada em idades jovens estão ainda a ser estudadas, assim como tratamento e opções preventivas. Os jovens são mais suscetíveis aos efeitos colaterais metabólicos dos antipsicóticos atípicos em comparação com adultos. Estes efeitos secundários também podem ocorrer durante o tratamento com doses mais baixas. O acompanhamento destes parâmetros metabólicos entre adultos tratados com antipsicóticos carecem de estudo, e mais ainda em crianças e adolescentes. Jovens tratados com antipsicóticos atípicos são susceptíveis de serem tratados por longos períodos de tempo, por isso é crucial para diagnosticar, tratar e evitar esses efeitos colaterais. .

Os jovens ainda estão em desenvolvimento no momento da exposição à droga psicotrópica, num contexto de alterações fisiológicas em níveis hormonais, endócrinas e composição corporal, a maioria dos valores de referência precisam ser ajustadas para gráficos de sexo, idade e crescimento. Assim, sexo e idade ajustados com percentis de IMC e escore z IMC são cruciais para avaliar o ganho de peso em crianças e adolescentes.

Até o momento, não há nenhuma definição no consenso sobre infância e adolescência. No entanto, algumas faixas de risco que exigem uma ação são propostos na literatura: aumento de mais de 5% no peso num período de três meses; mais de metade de aumento de um ponto no escore z de IMC; estar entre o percentil 85 e 95 de IMC e mais uma consequência adversa a saúde (ou seja, hiperglicemia, dislipidemia, hiperinsulinemia, hipertensão ou distúrbio do sono); ou estar acima do percentil 95 de IMC ou obesidade abdominal (ou seja, a circunferência abdominal acima do percentil 90). Estudos que avaliaram o ganho de peso durante o tratamento antipsicótico são claramente limitado, quer devido à sua curta duração (algumas

semanas), ou por causa de sua metodologia: só o ganho de peso é geralmente classificado como uma ferramenta de avaliação. Percentis de IMC ajustados e escores Z de IMC foram calculados em apenas alguns estudos. (Goëb et al., 2008).

Não há mecanismos específicos que foram identificados ainda para explicar a relação entre esquizofrenia e suas comorbidades metabólicas no adulto, nem os efeitos/interações de APs, a este respeito, principalmente na faixa etária juvenil. No entanto, AA foi associada com o ganho de peso e síndrome metabólica em diferentes proporções entre diferentes drogas e diferentes estudos. O AP típico não é totalmente seguro; no entanto, mais estudos são necessários.

Os antipsicóticos estão associados com diferentes graus de aumento de peso. A proporção de indivíduos que experimentam o ganho de peso clinicamente relevante (definida como  $\geq 7\%$  de peso corporal pré-tratamento) é maior com qualquer agente antipsicótico que com placebo. Além disso, todos antipsicóticos podem causar ganho de peso notável em pacientes que tomam estes agentes pela primeira vez. (Correll et al.; 2009).

A risperidona é o medicamento antipsicótico mais comumente prescritos em pacientes pediátricos e está associada com maior ganho de peso em crianças e adolescentes do que em adultos. Uma meta-análise de ensaios controlados com placebo, mais de 3000 indivíduos pediátricos e adultos utilizando risperidona, descobriu que ele pode causar mais de três vezes mais ganho de peso corporal em jovens do que em adultos. (Lian et al., 2015).

Desde o ganho de peso e outras anormalidades metabólicas durante a infância poderiam prever fortemente obesidade adulta e síndromes metabólicas, os doentes pediátricos tratados com antipsicóticos como risperidona enfrentam um risco muito maior de obesidade e outros distúrbios metabólicos na idade adulta, que representam um grande risco de morbidade cardiovascular prematura e mortalidade nos adultos. Portanto, mais estudos são importantes para o desenvolvimento de estratégias para melhorar o ganho de peso induzido pela risperidona em pacientes jovens, e para revelar os seus mecanismos subjacentes.

A quantidade de gordura corporal correlaciona-se com os níveis circulantes de leptina, o que reflete o estado de energia. Os antipsicóticos atípicos têm um efeito

direto sobre a leptina. Por exemplo, eles aumentam a expressão do gene da leptina e as concentrações de leptina no soro, provavelmente como uma consequência de aumento da massa do tecido adiposo ou de um efeito direto sobre a secreção de leptina. Além disso, uma associação positiva entre o efeito terapêutico do medicamento antipsicótico e propensão ao ganho de peso é recorrente e alguns pesquisadores levantaram a hipótese de que a leptina desempenha um papel nesta ligação, porque o aumento dos níveis circulantes de leptina se correlacionam com melhora clínica em pacientes esquizofrênicos.

Além disso, os antipsicóticos provocam aumento de peso por diminuição da sensibilidade da ação da leptina, mesmo com a leptina em níveis aumentados. (Teixeira et al., 2006).

A adiponectina encontra-se também associada a alterações metabólicas, sendo secretada pelos adipócitos maduros e baixos níveis deste hormônio são associados a alterações metabólicas, tais como: obesidade, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2. A hipoadiponectinemia tem sido encontrada em doentes esquizofrênicos e a terapia antipsicótica também contribui para esta condição, sugerindo que a medicação antipsicótica pode influenciar a homeostase da adiponectina. (Gonçalves et al., 2014).

Uma meta-análise de crianças e adolescentes com esquizofrenia tratada com antipsicóticos mostrou que a PGA causou menor ganho de peso que SGA (a média de ganho de peso em pacientes tratados com PGAs foi de 1,4 kg em comparação a 4,5 kg para aqueles tratados com SGAs). (Martínez-Ortega et al., 2013).

Em um estudo aberto de 50 pacientes adolescentes internados que foram seguidos por 8-12 semanas, peso médio  $\pm$  desvio padrão foi significativamente mais elevada para o grupo da olanzapina ( $7,2 \pm 6,3$  kg) do que para a risperidona ( $3,9 \pm 4,8$  kg) e haloperidol ( $1,1 \pm 3,3$  kg). (Martínez-Ortega et al., 2013).

Hassan et al. analisou sessenta e quatro pacientes com menos de 18 anos de idade com diferentes diagnósticos psiquiátricos e diferentes tipos de APs foram avaliados em termos de peso, altura, IMC no início do estudo, em seguida e após 3 e 6 meses. Estimativa do escore z IMC e perfil metabólico incluindo glicemia de jejum, perfil lipídico e transaminases foi realizada. 50% dos pacientes estavam acima do

peso ou obesos e 4,7% preenchiem os critérios de síndrome metabólica e 46,9% tiveram 1-2 sintomas da síndrome metabólica. O ganho de peso foi mais comum em uma idade mais jovem e os efeitos colaterais metabólicos foram significativamente associados com a obesidade. Embora olanzapina levou ao maior ganho de peso de  $6,1 \pm 5,6$  kg, não houve diferença significativa no ganho de peso e efeitos colaterais metabólicos entre drogas diferentes. Todos os grupos de APs mostraram ganho de peso significativo e aumento do IMC.

Uma revisão da literatura sobre as indicações e reações adversas da olanzapina em crianças e adolescentes com doença psiquiátrica mostrou que a reação adversa mais proeminente era o excessivo ganho de peso, ainda mais do que em doentes adultos tratados com olanzapina. A olanzapina foi associada com ganho extremo de peso a longo prazo em crianças e adolescentes, muito mais elevada do que o esperado em adultos. (Martínez-Ortega et al., 2013).

A revisão de prontuários de crianças e adolescentes com transtorno disruptivo e dose baixa de risperidona (0,3-0,9 mg / dia) mostrou que apenas 12,5% dos pacientes tiveram um ganho de peso de 10%. Alterações de peso ou IMC induzidas pela risperidona tendem a estabilizar em terapia de longo prazo. (Martínez-Ortega et al., 2013).

Podemos concluir que a droga AP foi associada com o ganho de peso e síndrome metabólica em diferentes proporções entre diferentes drogas. O que é novo é que, mesmo AP típico não é totalmente seguro; no entanto, mais estudos são necessários. E rever as indicações de AP usada em crianças e limitá-lo a indicações absolutas que tiveram forte base de evidências e fazer consenso entre psiquiatras da infância de cada país nessas indicações são necessárias.

Um estudo de Gothelf et al. avaliou pacientes esquizofrênicos internados tratados com olanzapina e estudou os mecanismos de ganho de peso e balanço de energia em pacientes tratados com olanzapina. O IMC de adolescentes do sexo masculino esquizofrênicos tratados com olanzapina (N = 10) e de 10 pacientes tratados com haloperidol (n = 10) foram medidos na linha de base e após 4 semanas de tratamento. Para os pacientes tratados com olanzapina, a ingestão calórica, gasto de energia no repouso e atividade física (determinado através da acelerometria e monitoramento de frequência cardíaca) foram avaliados no início do estudo e após 4

semanas de tratamento. O IMC aumentou significativamente naqueles tratados com olanzapina, mas não nos que receberam o haloperidol. O aumento no IMC era devido ao aumento da ingestão calórica, sem alteração na composição da dieta. A olanzapina não tinha efeito significativo sobre o gasto energético de repouso. O gasto de energia diária foi muito baixo antes e após o tratamento. A conclusão, portanto, é que o ganho de peso induzido por olanzapina está associada com um aumento geral no consumo calórico.

No estudo de Calarge et al. foram analisados pacientes saudáveis com 7 a 17 anos de idade tratados com risperidona por 6 meses, foram inscritos e voltaram para acompanhamento 1,5 anos mais tarde. A mudança no escore z de IMC entre início do estudo e acompanhamento foi significativamente correlacionada com a mudança na pressão sistólica e diastólica, frequência cardíaca, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal, marcadores inflamatórios, insulina de jejum, índice de resistência de avaliação do modelo homeostático à insulina (HOMA-IR), peptídeo-C, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e alta densidade (HDL), colesterol, relação triglicérides/ HDL, triglicérides e leptina. Após vários anos de tratamento, a descontinuação da risperidona está associada a uma inversão do excessivo ganho de peso, mediada por um balanço energético negativo e uma melhora correspondente nos parâmetros cardiometabólicos.

A hipótese de Calarge et al. é que o baixo peso ao nascimento, rápido crescimento pós-natal e doses elevadas de risperidona estão associados ao ganho de peso excessivo. Por outro lado, intensa atividade física, uma dieta saudável, e co-tratamento com psicoestimulantes estão associados com diminuição do peso.

A olanzapina é o antipsicótico mais susceptível de ser associado com o ganho de peso em crianças e adolescentes em todas as diferentes indicações, seguido por risperidona e quetiapina. Em todas as amostras estudadas, aripiprazol induziu algum ganho de peso, enquanto a ziprasidona teve peso neutro em comparação com o placebo. No entanto, o ganho de peso com o aripiprazol foi mais pronunciada em jovens com autismo, sem dados disponíveis na pacientes com distúrbios do espectro do autismo com uso de quetiapina ou ziprasidona. Em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar, tanto aripiprazol e ziprasidona não foram diferentes do placebo,



nem uns com os outros. Esta diferença nos resultados sugere que os pacientes com autismo são mais vulneráveis ao ganho de peso, ou que esta vulnerabilidade está relacionada com a idade mais jovem destes pacientes ou provável menor grau de exposição ao antipsicótico. (De Hert et al., 2011).

A composição corporal pode ser alterada em pessoas que tomam antipsicóticos atípicos. A monitorização do ganho de peso, especialmente do acúmulo de gordura corporal é essencial para o manejo clínico de pessoas que tomam antipsicótico atípico. Pois o excessivo acúmulo de gordura corporal acarreta riscos para a saúde associados à obesidade.

Além do que, o diagnóstico inicial de obesidade e doença mental associado ao aumento da monitorização metabólica foi consistente em crianças e adultos. O tratamento com antipsicótico em adolescentes foi associada com uma maior monitorização dos parâmetros metabólicos. Desta forma, sem o acompanhamento regular dos parâmetros metabólicos, adolescentes em uso de antipsicóticos estão em maior risco de crescer na vida adulta com peso anormal e outros parâmetros metabólicos que levam a alterações cardiovasculares.

Resultados sugerem que para pacientes pediátricos vulneráveis, em uso de antipsicótico sem tratamento prévio e em fase precoce com exposição mínima ao antipsicótico, as diretrizes devem ser mais frequentes para monitorização cardiometabólico com avaliações anuais para além dos primeiros três meses de tratamento, como atualmente recomendado. Finalmente, tendo em conta os maus resultados de saúde física e abaixo do ideal nos doentes mentais graves, os benefícios de AAs devem ser avaliados em relação aos seus riscos cardiometabólicos através de uma avaliação cuidadosa com indicações para a sua utilização, com consideração de alternativas de menor risco e monitoramento e gestão dos efeitos colaterais.

Desse modo, a evidência de eficácia e segurança do uso de AA em crianças e adolescentes está crescendo, mas ainda é limitado, especialmente em relação à segurança cardiometabólica. No entanto, o estudo da segurança cardiometabólica do antipsicótico é importante por duas razões principais: em primeiro lugar, o tratamento com anti- psicóticos muitas vezes é continuado por longos períodos de tempo e durante estágios críticos de desenvolvimento da criança. Em segundo lugar, a exposição de um organismo em desenvolvimento por uma medicação psicotrópica,

mesmo por um curto período de tempo, pode ter efeitos que são duradouros ou que surgem mais tarde na vida. A investigação sobre a curto e longo prazo de segurança das drogas psicotrópicas devem ser considerada uma prioridade em psicofarmacologia pediátrica.

### 3.ANTIPSIKÓTICOS

No final do século XIX e início do século XX, a solução asilar mostra seu fracasso, mas, mesmo assim, o cuidado custodial persiste. Freud (1856-1939) apresenta a psicanálise, tratamento psicológico para as neuroses que depois é aplicado às demais patologias mentais. Terminada a Segunda Guerra Mundial, precipitaram-se as mudanças positivas na psiquiatria, e o surgimento dos antipsicóticos e antidepressivos acelerou o esvaziamento dos grandes hospitais.

Essas mudanças também proporcionaram grandes avanços no tratamento da psiquiatria brasileira. No Brasil, a partir de 1986, houve uma substituição dos hospitais psiquiátricos por um novo modelo de tratamento chamado Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). Esse novo modelo foi proposto na Itália e, ao longo do tempo, tem sido construído e adaptado no Brasil. Esses modelos foram instituídos juntamente com os Núcleos de Assistência Psicossocial (NAPS) e são unidades de saúde locais e/ou regionalizadas. Os CAPS são serviços públicos de saúde mental sendo sua função proporcionar atendimento de cuidados a nível intermediário: entre o regime ambulatorial e de internação hospitalar. Além de se destinar a receber aos indivíduos com transtornos mentais relativamente graves. Atualmente, os CAPS atuam como verdadeiros substitutos das internações em hospitais psiquiátricos, sendo o seu principal objetivo o tratamento da saúde mental de forma adequada, cujo tratamento pode ser realizado nas modalidades intensiva, semi-intensiva e não intensa, a depender da análise do quadro clínico do paciente.<sup>1</sup>

Podemos concluir, portanto, que a introdução dos antipsicóticos na psiquiatria possibilitou um novo modelo de tratamento de indivíduos com patologia psiquiátrica grave no Brasil. Os primeiros antipsicóticos que foram inseridos no Brasil são os chamados antipsicóticos convencionais ou típicos; no tocante aos antipsicóticos mais recentes, estes são intitulados como atípicos ou de segunda geração.

---

<sup>1</sup> Informações extraídas da Cartilha do Ministério da Saúde sobre Saúde Mental no SUS: Os centros de atenção psicossocial. Acesso em 05/04/2016. Disponível em: [http://www.ccs.saude.gov.br/saude\\_mental/pdf/sm\\_sus.pdf](http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/pdf/sm_sus.pdf).

Os antipsicóticos atípicos são os fármacos associados a um menor potencial de indução de sintomas extrapiramidais. Uma vez que estes sintomas são os mais perturbadores entre outros efeitos colaterais dos antipsicóticos, o advento desses novos agentes constituiu-se em grande avanço na psicofarmacoterapia. Embora a maioria dos pacientes relata preferência pelo uso destes fármacos, deve-se lembrar que estas drogas estão também associadas a importantes efeitos metabólicos. Estes agentes apresentam perfis farmacológicos próprios e efeitos adversos que podem diferir entre si.

Além de promoverem a ação antipsicótica sem produzirem, de modo significativo, sintomas extrapiramidais, outras características dos antipsicóticos atípicos que estreitam a definição de atipicidade incluem: ausência de hiperprolactinemia e maior eficácia nos sintomas positivos, negativos e desorganização.

A clorpromazina, pertence à classe química das fenotiazinas, sendo o primeiro antipsicótico introduzido na prática clínica meio século atrás, representando uma revolução no tratamento da esquizofrenia. Portanto, a partir da sua utilização, as medicações antipsicóticas rapidamente passaram a ser empregadas no tratamento da psiquiatria e tornaram-se padrão-ouro do tratamento farmacológico para esquizofrenia. Embora, sua principal indicação permaneça na esquizofrenia e perturbações relacionadas com a esquizofrenia, a maioria dos medicamentos APs são usados atualmente para tratar variados sintomas e doenças psiquiátricas.

O mecanismo de ação dos APs é realizado através do antagonismo dos receptores D2 ou dopaminérgicos<sup>2</sup>. Em outras palavras, o receptor D2 funciona como uma proteína receptora de dopamina que diminuiria a ativação de dopamina endógena, o AP ideal provocaria uma hiperestimulação de D2 na região subcortical e hipoestimulação de D2 na região pré-frontal, com melhora, respectiva, de sintomas positivos e cognitivos/ negativos.

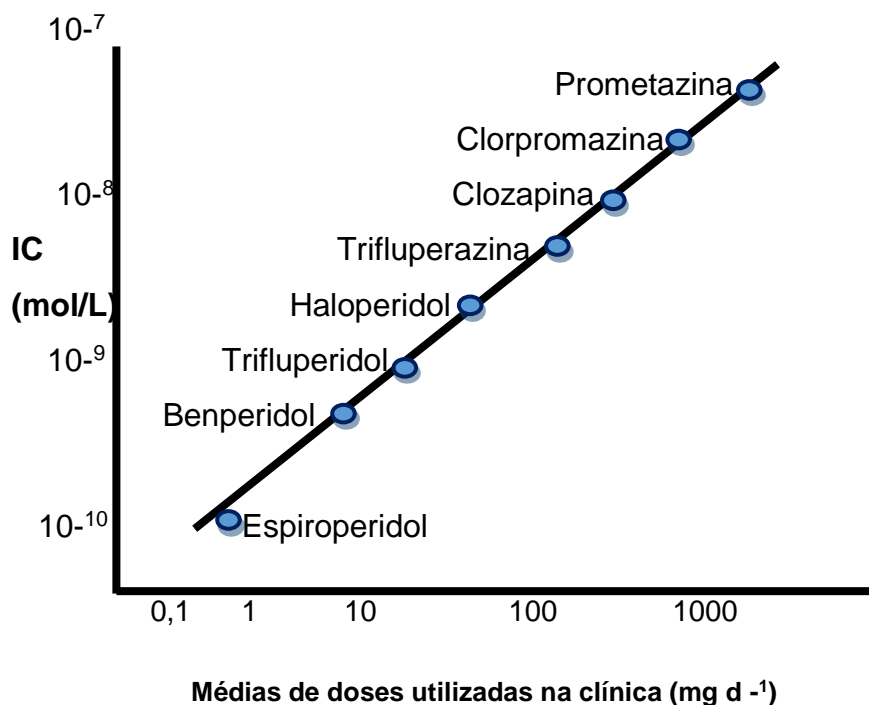
---

<sup>2</sup> Muito embora sua atuação não se restrinja a esses receptores, senão que também provocam efeitos nos receptores serotoninérgicos, adrenergicos e histaminérgicos. Tema que analisaremos adiante.

Além disso, como já mencionado, o sítio de principal de ligação do antipsicótico é o receptor dopaminérgico. Isso significa que o antipsicótico pode ser deslocado do seu sítio de ligação mediante outros antipsicóticos que tenham o mesmo receptor D2, como resultado competirem por este mesmo sítio. Nesta ordem de ideias, Moreira e Guimarães (2007, p. 65) constata que:

[...] Foram determinadas a afinidade de diversos antipsicóticos por esse “possível receptor”, avaliando-se a concentração necessária para deslocar dos receptores 50% do Haloperidol marcado (concentração inibitória, IC 50 ). Quanto menor a afinidade, maior a concentração necessária para se deslocar o ligante marcado (ou seja, maior a IC 50).

Por outra parte, também podemos visualizar através do gráfico abaixo, a correlação entre a afinidade (IC50) pelo receptor de dopamina e a potência clínica dos APs, comprovando a importância do receptor dopaminérgicos para o mecanismo das ações dos APs.



**Gráfico 1:** Correlação direta entre os valores de IC50 e as doses terapêuticas de diversos antipsicóticos, demonstrando a ligação deste receptor como um possível mecanismo para o efeito desses fármacos. (Modificado de Moreira, Guimarães, 2007).

Por outro lado, também podemos visualizar a correlação entre a afinidade do receptor dopaminérgicos e seus efeitos clínicos e adversos, através da análise dos efeitos antipsicóticos convencionais de baixa e alta potência, utilizando como exemplos a clorpromazina e o haleperidol.

A Clorpromazina é um antipsicótico convencional de baixa potência da classe química das fenotiazinas que atua contra os delírios, as alucinações, a desorganização do pensamento e a agitação psicomotora. Contudo, apesar de ser um antipsicótico, inicialmente ele foi criado para ser um anti-histamínico com efeitos tranquilizantes com pouca sedação. Nesse sentido, a clorpromazina possui dupla atuação ao atuar tanto no receptor dopaminérgico como no receptor histaminérgico.

No entanto, esses antipsicóticos convencionais de baixa potência são associados com o ganho de peso e resistência à insulina. Esses antipsicóticos são menos seletivos e potentes ao receptor D2, porque também possuem função histaminérgica provocando hiperfagia com aumento de peso. Constatamos, portanto, que as alterações metabólicas estão inversamente relacionadas com a potência em D2.

Por outro lado, o haloperidol é um antipsicótico convencional de alta potência da classe das butirofenonas, cuja função é bloquear, de forma potente, os receptores dopaminérgicos centrais. Atua diretamente no bloqueio dopaminérgico e representa uma ação direta sobre os delírios e alucinações e uma ação sobre os gânglios da base. Além de não ter atividade anti-histamínica ou anticolinérgica.

Portanto, podemos concluir que a clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência e apresenta ação anti-histaminérgica levando a maior ganho de peso do que o haloperidol que é um antipsicótico de alta potência e não apresenta atividade histamínica.

Todavia, o uso de APs não se restringem aos efeitos clínicos, mas provocam também efeitos adversos. Alguns dos efeitos adversos ocorrem através do antagonismo do receptor dopaminérgico, que podem ser visualizados ao analisar a distribuição e a função das vias dopaminérgicas no encéfalo (Figura 1).

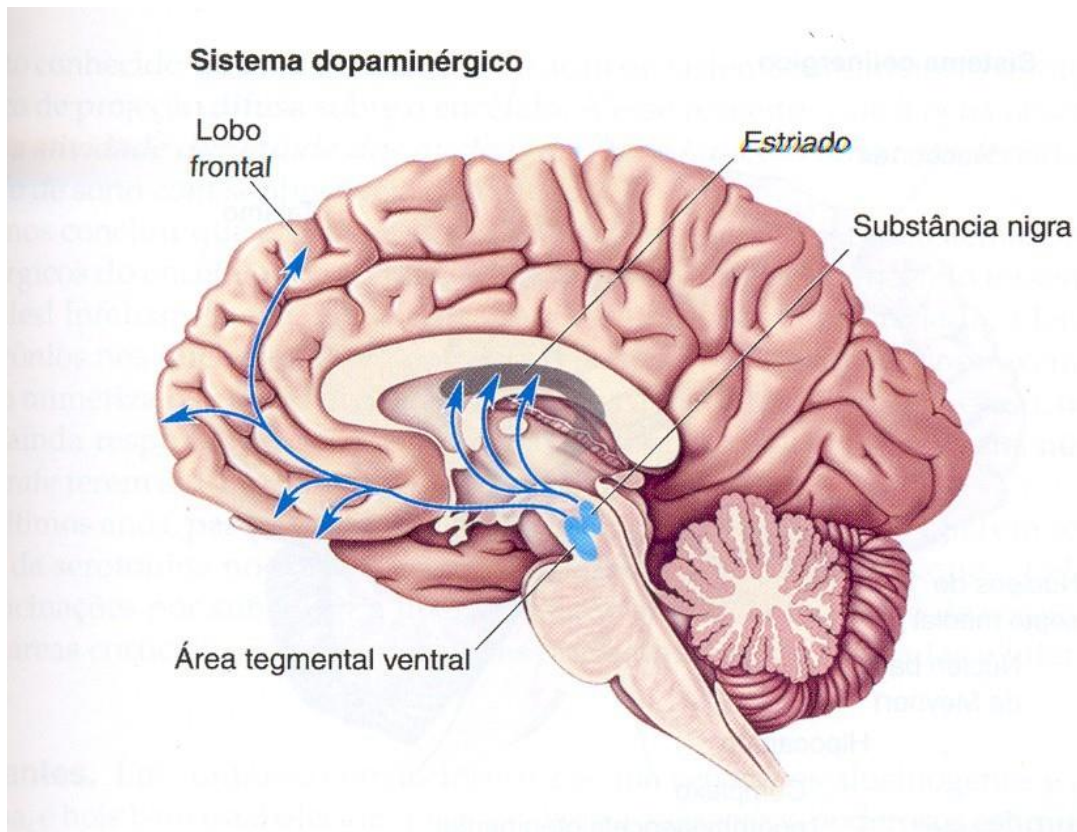
Assim sendo, o receptor D2 funciona como uma proteína receptora de dopamina que diminui a ativação de dopamina endógena. Além disso, Moreira e Magalhães (2007, p.65) nos mostra que:

[...] A dopamina é sintetizada por neurônios cujos corpos localizam-se no tronco cerebral e se projetam por diferentes vias. A via meso-límbico-cortical origina-se da área tegmental ventral e se projeta para um núcleo do estriado ventral chamado acúmbens (via meso-límbica). Ela também envia projeções para o lobo pré-frontal do córtex cerebral (via meso-cortical), sendo parte do chamado “feixe prosencefálico medial”.

Sendo assim, esse receptor D2 ao funcionar como proteína receptora de dopamina pode ao mesmo tempo hiperestimular a região subcortical, bem como hipoestimular a região pré frontal, provocando melhora, respectiva, de sintomas positivos e cognitivos/ negativos.

Além disso, ainda com base na Figura 1 podemos visualizar os efeitos adversos dos antipsicóticos típicos, que ao antagonizarem a via nigro-estriatal desencadeiam os efeitos extrapiramidais como bradicinesia (lentidão anormal dos movimentos) e acatisia (inquietação psicomotora). E, com tratamento de longo prazo dos APs, podem ser desencadeados a discinesia tardia, que são efeitos colaterais caracterizados por movimentos repetitivos involuntariamente da face e das extremidades.

Outrossim, os APs podem inibir a secreção de prolactina levando a alterações endócrinas, como hiperprolactinemia e galactorréia (fluxo excessivo de leite), pelo antagonismo da via dopaminérgica túbero-infundibular.



**Figura 1:** Representação esquemática do sistema dopaminérgico no sistema nervoso central. (Katzung et al.; 2014).

### 3.1. Antipsicótico Atípico

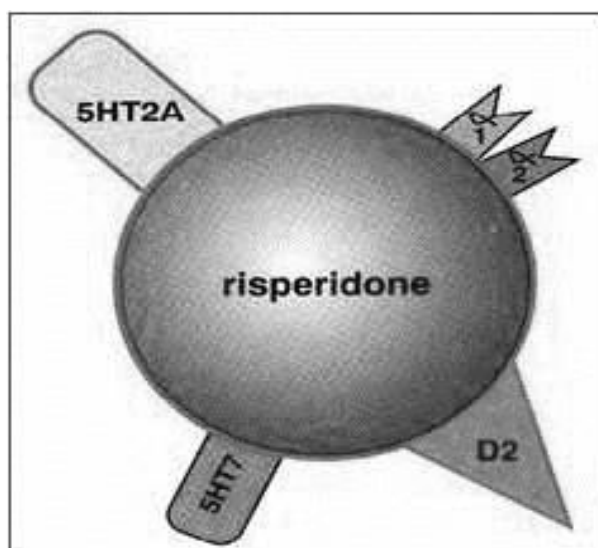
Sob outra perspectiva, vamos agora examinar a ação de outros antipsicóticos atípicos no tratamento terapêutico, tais como a Clozapina e a Risperidona.

Em relação a clozapina, podemos destacar que inicialmente ela não era indicada como um antipsicótico, porque não induzia efeitos extrapiramidais, e acreditava-se que somente drogas capazes de causar efeitos extrapiramidais tivessem potencial clínico. Apesar disso, posteriormente, a clozapina passou a ser a principal indicação dos APs, devido aos seus sintomas positivos e negativos, sem ocasionar os efeitos extrapiramidais.



Por outro lado, a risperidona é um antipsicótico atípico cuja principal indicação é para pacientes psicóticos, sendo também utilizada para psicose depressiva, mania bipolar, síndrome de Tourette e transtorno obsessivo-compulsivo. Além disso, é comumente indicada para pacientes psiquiátricos infantis.

Isto posto, concluímos que tanto a clozapina quanto a risperidona apresentam efeito clínico sem indução de efeitos extrapiramidais, e por essa razão são classificadas como antipsicóticos atípicos. Além disso, essas apresentam menor afinidade pelos receptores D2 e elevada afinidade pelos receptores 5HT2. Logo, constatamos que o caráter atípico de um antipsicótico se dá através do receptor serotoninérgico. (Figura 2).



**Figura 2:** Risperidona- Bloqueio moderado de D2 e intenso de 5HT2 (Katzung et al., 2014).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

- Avaliar o estado nutricional de adolescentes em uso de antipsicótico típico: clorpromazina 25-300 mg, levomepromazina 25-300mg, periciazina 1% 2,5mg- 5mg e haldol 5- 10mg. E atípico: risperidona 1-6mg , olanzapina 10-20 mg e quetiapina 100- 300mg;

### **4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

- Comparar o estado nutricional conforme o tempo de uso dos antipsicóticos;
- Comparar o estado nutricional em uso de antipsicóticos e sem o uso destes medicamentos;
- Comparar o percentual de gordura corporal em uso ou não de risperidona;
- Comparar o percentual de gordura corporal em relação ao tempo de uso de risperidona;
- Comparar o estado nutricional de crianças e adolescentes em uso de risperidona em relação ao tempo desta medicação;

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 AMOSTRA E DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética da UFF (Nº de licença: 047536/2015). Trata-se de amostra de conveniência e estudo transversal com 49 adolescentes de ambos os sexos com idade entre 10 a 19 anos em tratamento psiquiátrico no CAPSi Zé Garoto- São Gonçalo/RJ.

Foram incluídos no estudo adolescentes com déficit intelectual, autismo, transtorno de conduta e psicose. Excluídos os portadores de doença endócrino-metabólica (diabetes, hipo e hipertiroidismo).

### **5.2 MEDIDAS E PROCEDIMENTOS**

Com autorização dos pais através do Consentimento Livre e Esclarecido, os participantes realizaram avaliação antropométrica de peso, estatura e perímetro da cintura (PC) e foram calculados o Índice de Massa Corporal (IMC), considerando a classificação de z-Score e percentil 75 da amostra como ponto de corte para PC (P75 – PC: 96,5 cm).

Para análise da composição corporal, foi selecionada uma subamostra de 18 pacientes em uso de risperidona (RP) como medicação principal (esquizofrênicos e déficit intelectual) e analisado percentual de gordura corporal (PGC) através de balança de bioimpedância e somatório de dobras cutâneas (SDC). (Tabela 1)

**Tabela 1:**

N	PESO	ALTURA	IMC	% GC	TEMPO
1	41,60	1,42	5	11,1	> 1 ANO
2	110,50	1,75	5	33,11	> 1 ANO
3	49,50	1,49	4	25,77	> 1 ANO
4	56,90	1,45	5	34,8	> 1 ANO
5	119,20	1,82	5	35,3	> 1 ANO
6	52,30	1,78	2	20,8	0
7	58,20	1,6	3	25,27	> 1 ANO
8	61,70	1,52	5	22,46	0
9	54,40	1,65	3	26,2	> 1 ANO
10	25,80	1,3	2	22	0
11	102,60	1,66	5	30,3	< 1 ANO
12	60,10	1,82	3	22,6	> 1 ANO
13	66,20	1,55	5	30,62	< 1 ANO
14	54,00	1,67	3	27,84	< 1 ANO
15	40,00	1,48	4	14,17	0
16	46,60	1,65	3	27,05	< 1 ANO
17	48,30	1,58	3	20	0
18	58,30	1,76	3	21	> 1 ANO

Dados antropométricos de pacientes em uso ou não de risperidona:

% GC do adipômetro em vermelho são os valores considerados alto;

N: número de pacientes; PESO: kg; ALTURA: metros; IMC- índice de massa corporal;

% GC: percentual de gordura corporal ; TEMPO: tempo de uso da risperidona

IMC: 1= extrema magreza, 2=magreza 3= eutrofia 4= sobrepeso 5= obeso. < 1ano: menor que 1 ano; > 1 ano: maior que 1ano; 0: sem uso.

### 5.3 ANAMNESE CLÍNICA E AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA

A avaliação clínica foi constituída de questões relativas a dados pessoais e histórico médico com diagnóstico clínico e características sobre o uso da medicação antipsicótica (nome, dosagem e tempo de uso).

A avaliação hemodinâmica foi realizada a partir da medida da pressão arterial sistêmica. Esta foi aferida por método auscultatório em duplicata, com uso do esfigmomanômetro e adequação do tamanho do manguito à circunferência braquial (6x12mm – tamanho infantil, para indivíduos com idade até 13 anos; e 9x18mm para adolescentes de 14 a 18 anos e crianças obesas com circunferências de braço de tamanho grande). A primeira medida foi realizada após cinco minutos de repouso na posição supina, e a segunda, aproximadamente 25 minutos após a primeira aferição, com permanência imóvel do avaliado durante esse período. Foi considerada a média entre as duas medidas. Foram registradas as pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD) correspondentes às fases I e V dos sons de Korotkoff. (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007).

A avaliação nutricional antropométrica foi realizada pela aferição de medidas do peso corporal por meio da balança mecânica Micheletti, com precisão de 0,1 kg, com o voluntário vestindo roupas leves, descalço, com pequeno afastamento lateral das pernas, posicionando-se no centro da plataforma da balança, com os braços estendidos em posição ereta e com o olhar fixo no horizonte. A estatura foi obtida por meio do estadiômetro acoplado à balança, com precisão de 0,5 cm, estando o voluntário em posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo, pés unidos e descalços. Foi aferida a circunferência da cintura no ponto médio entre a última costela e a crista íliaca, utilizando fita métrica inextensível, com escala de 0 – 150 cm e resolução de 0,1 cm de acordo com a metodologia proposta por Freitas Jr. (Ministério da Saúde; 2011).

Foi calculado o Índice de massa corporal (IMC) por meio da equação: massa corporal em kg, dividida pela estatura em metros, elevada ao quadrado. A idade cronológica dos participantes foi utilizado a data de nascimento e o dia da avaliação. O valor do IMC, para cada sexo e idade, foi utilizado para classificar o estado nutricional. (OMS, 2007). (Tabela 2)

**Tabela 2:** Escore z IMC por idade para adolescentes de 10 a 19 anos (OMS; 2007)

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL	VALORES CRÍTICOS	
MAGREZA ACENTUADA	< percentil 0,1	< escore Z -3
MAGREZA	> ou igual 0,1 e < percentil 3	> ou igual escore Z -3 e < escore Z-2
EUTROFIA	> ou igual percentil 3 e < ou igual percentil 85	>ou igual escore Z -2 e < escore Z+1
SOBREPESO	> ou igual percentil 85 e < ou igual percentil 97	> ou igual escore Z+1 e < escore Z+2
OBESIDADE	> percentil 97 e < ou igual percentil 99,9	> ou igual Z+2 e < ou igual Z +3
OBESIDADE GRAVE	> percentil 99,9	>Escore Z+3

O percentual de gordura corporal foi realizado através da balança de bioimpedência ONROM tetrapolar (Figura 3). A balança permite a medição precisa e completa utilizando a impedância bioelétrica através das mãos e pés. O voluntário encontra-se vestindo roupas leves e descalço, deve subir na plataforma da balança e colocar os pés nos eletrodos de pés com o peso distribuído igualmente. Ficar imóvel e não se mexer até a medição ser concluída. Após, estender os braços em 90 graus em relação ao seu corpo com joelhos e costas retas olhando para frente, segurando os eletrodos das mãos e a medição, portanto, será concluída. (Rezende et al., 2007).

Os voluntários devem evitar as medições nas seguintes condições: imediatamente após o exercício vigoroso, após o consumo de álcool ou de uma grande quantidade de água e após uma refeição (cerca de 2 horas). (Rezende et al., 2007).

No entanto, colhemos o percentual de gordura corporal na balança de bioimpedância, porém sem analisá-los estatisticamente devido as dificuldades dos pacientes em seguir os critérios da bioimpedância.

E utilizamos também o adipômetro cescorf científico para mensurar o percentual de gordura corporal. Este dispositivo não mede a porcentagem de gordura corporal de forma direta. Eles são usados para administrar o “teste da pegada”, que tira medidas das dobras da pele em 4 pontos específicos do corpo: subescapular, triceptal, biceptal e suprailíaca (Figura 4).

Os locais medidos foram dobrados, descobrindo assim as dobras cutâneas, que foram medidas pelo adipômetro. A pinça do adipômetro mede a dobra cutânea, que pode ser assinalada pelos dedos indicador e polegar. Para conseguir a medida da maneira correta, medimos três vezes o mesmo lugar e utilizamos a média do valor. (Machado, 2008).

A dobra triceptal é medida na face posterior do braço, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto que compreende a metade da distância entre a borda súpero-lateral o acrômio e o olécrano, a dobra subescapular é executada obliquamente em relação ao eixo longitudinal, seguindo a orientação dos arcos costais, sendo localizada a dois centímetros abaixo do ângulo inferior da escápula, a dobra biceptal é a medida no sentido do eixo longitudinal do braço, na sua face anterior, no ponto de maior circunferência aparente do ventre muscular do bíceps e dobra suprailíaca é obtida obliquamente em relação ao eixo longitudinal, na metade da distância entre o último arco costal e a crista ilíaca, sobre a linha axilar medial e é necessário que o avaliado afaste o braço para trás para permitir a execução da medida. (Machado, 2008).

Após mensurar o valor das 4 dobras cutâneas, estas foram inseridas na equação de estimativa do percentual de gordura corporal para computar o valor percentual de gordura corporal. Esta equação varia de acordo com a faixa etária, gênero e etnia e depois o valor foi inserido na tabela de classificação de gordura corporal em adolescentes. (Tabela 3)/ (Tabela 4)

**Tabela 3:** Equações para estimar percentual de gordura corporal em adolescentes

GÊNERO	FE (anos)	EQUAÇÃO
F	12 a 16	$DC = 1,1369 - 0,0598 [ \log \sum 4PC (mm) ]$
M	12 a 16	$DC = 1,1533 - 0,0643 [ \log \sum 4PC (mm) ]$
F	16 a 19	$DC = 1,1549 - 0,0678 [ \log \sum 4PC (mm) ]$
M	17 a 19	$DC = 1,1620 - 0,063 [ \log \sum 4PC (mm) ]$
F	10 a 14	$DC = 53,09 + (0,14 \times P) + (-0,35 \times H) + (0,78 \times PCT)$
M	10 a 14	$DC = 51,73 + (0,28 \times P) + (-0,30 \times H) + (0,88 \times PCT)$
F	8 a 18	$\%GC = 1,33 + (PCT + PCSE) - 0,13 (PCT + PCSE)^2$ $- 2,5 (se \sum < 35mm)$
F	8 a 18	$\%GC = 0,546 + (PCT + PCSE) + 9,7 (se \sum > 35mm)$
F	8 a 18	$\%GC = 0,61 + (PCT + PM) + 5,1$

$\%GC = [(4,95/DC) - 4,5] \times 100$  (Siri, 1956); FE- Faixa etária; DC- Densidade corporal; %GC- Percentual de gordura corporal;  $\sum 4PC$ - Somatório de 4 pregas cutâneas: tricipital, bicipital, supraílica e supraescapular; IMC- Índice de massa corporal; P- Peso; H- Altura; PCT- Prega cutânea triceptal; PCSE- Prega cutânea subescapular; PM- Prega da panturrilha média; F- Feminino; M- Masculino. Fonte: DURNIN E RAHAMAN, 1967; DURNIN E WOMERSLEY, 1974 ; FRERICHS, HARSHA E BERENSON, 1979.



**Tabela 4** : Classificação do percentual de gordura corporal em adolescentes

CLASSIFICAÇÃO	MASCULINO	FEMININO
E. BAIXA	ATÉ 6%	ATÉ 12%
BAIXA	6,01 a 10%	12,01 a 15%
ADEQUADA	10,01 a 20%	15,01 a 25%
M. ALTA	20,01 a 25%	25,01 a 30%
ALTA	25,01 a 31%	30,01 a 36%
E. ALTA	> 31,01%	> 36,01%

Fonte: British Journal of Nutrition, v. 63, n. 2, 1990 E = Excessivamente; M = Moderadamente



**Figura 3**: Balança de Bioimpedância Tetrapolar ONROM

Fonte: Brodie DA. Techniques of measurement of body composition: Part I.



**Figura 4:** Adipômetro Cescorf Científico (prega suprailíaca)

Fonte: Brodie DA. Techniques of measurement of body composition: Part II.

#### **5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi utilizado o programa SPSS versão 20 para análise dos dados. Realizou-se análise da normalidade dos dados que apresentaram-se não paramétricos e os dados descritivos foram apresentados em média, mediana e valores mínimo e máximo e desvio padrão. A amostra foi dividida em três grupos quanto ao tempo de uso de antipsicóticos como sem uso (SA), < 1 ano e > 1 ano. Utilizou-se teste de Kruskal Wallis para comparar estes grupos com relação ao IMC. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas.

## 6. RESULTADOS

Participaram do estudo 41 meninos e 8 meninas, com idade média de  $14,4 \pm 2,7$  anos. Destes, 8 não usavam medicação AP (SA), 32 a usavam há mais de 1 ano ( $> 1$  ano) e 9 a usavam há menos de 1 ano ( $< 1$  ano). Foi realizado o teste de Kruskal Wallis de IMC versus tempo de uso do AP e o resultado demonstrou que o IMC (mediana) em pacientes sem uso de medicação é igual a  $18,55 \text{ kg/m}^2$ , IMC em uso de AP há menos de 1 ano é igual a  $22,93 \text{ kg/m}^2$  e em uso de AP há mais de 1 ano é igual a  $24,56 \text{ kg/m}^2$  e o valor de p é igual a 0,003 ( $p < 0,05$ ), desta forma observa-se que houve diferença significativa quanto ao IMC em relação ao tempo de uso de medicação. (Gráfico 2)

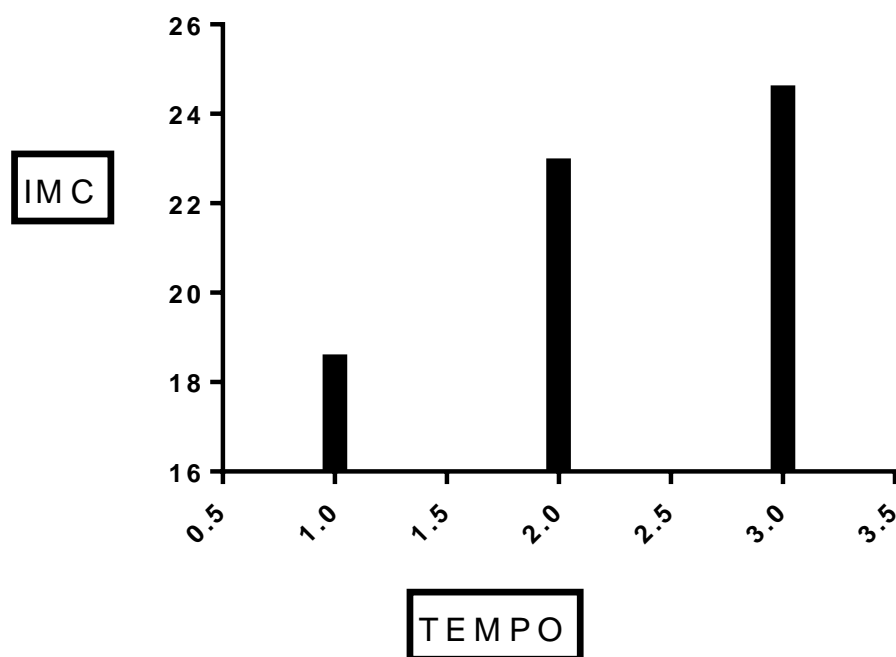
Quando realizado o teste de Mann-Whitney para avaliar IMC x sem uso de AP x uso há mais de 1 ano, o valor de p é igual a 0,028 ( $p < 0,05$ ), IMC x sem uso de AP x uso há menos de 1 ano, o valor de p é igual a 0,221 e IMC x uso há menos de 1 ano x uso há mais de 1 ano, o valor de p é igual a 0,757. Sendo assim, pode-se perceber que é significativamente maior o IMC entre os que usaram AP em comparação aos sem uso e maior IMC após o primeiro ano de uso.

Ao realizar o teste qui-quadrado de IMC (escala) x tempo, o valor de p é igual a 0,007 e demonstrando, portanto, significância estatística do IMC versus tempo e com mais obesos entre os usuários de AP por mais de 1 ano (obesos = 40,6%). (Tabela 5)

Pacientes em uso de RP apresentaram maior média de IMC, independente do tempo quando realizado o teste Kruskal-Wallis de IMC versus tempo, em que o valor de  $p > 0,05$  ( $p = 0,097$ ), não observando-se, portanto, significância estatística. E quando realizado o teste Mann-Whitney de IMC x uso de RP o valor de p é igual a 0,034 ( $p < 0,05$ ) e o valor do IMC de pacientes sem uso de RP é igual a 19,61 e o IMC com uso de RP igual a 24,80. (Gráfico 3)

Foram encontradas alterações no percentual de gordura corporal (SDC) em relação ao tempo de uso da RP, sendo maior PGC entre os que usavam RP em comparação aos sem uso e maior no primeiro ano de uso. Sendo observado através do teste Kruskal-Wallis de gordura versus tempo em que o valor de p é igual a 0,038 ( $p < 0,05$ ), teste Mann-Whitney de gordura x uso de RP com valor de p igual a 0,018

( $p < 0,05$ ) e com percentual de gordura corporal sem uso de RP igual a 20,40 e com uso de RP igual a 26,99. Ao realizar o teste Mann-Whitney de gordura x sem uso de RP x uso de RP de 1 mês a < 1 ano, o valor de  $p$  igual a 0,014 ( $p < 0,05$ ) e gordura x sem uso de RP x uso de RP > 1 ano, o valor de  $p$  é igual a 0,062 ( $p > 0,05$ ). (Gráfico 4)



**Gráfico 2:** IMC x tempo de uso da medicação antipsicótica [Teste Kruskal Wallis, mediana,  $p=0,003$ ]

1.0- IMC (sem medicação) = 18,55 kg/ m<sup>2</sup>

2.0- IMC (< 1 ano) = 22,93 kg/ m<sup>2</sup>

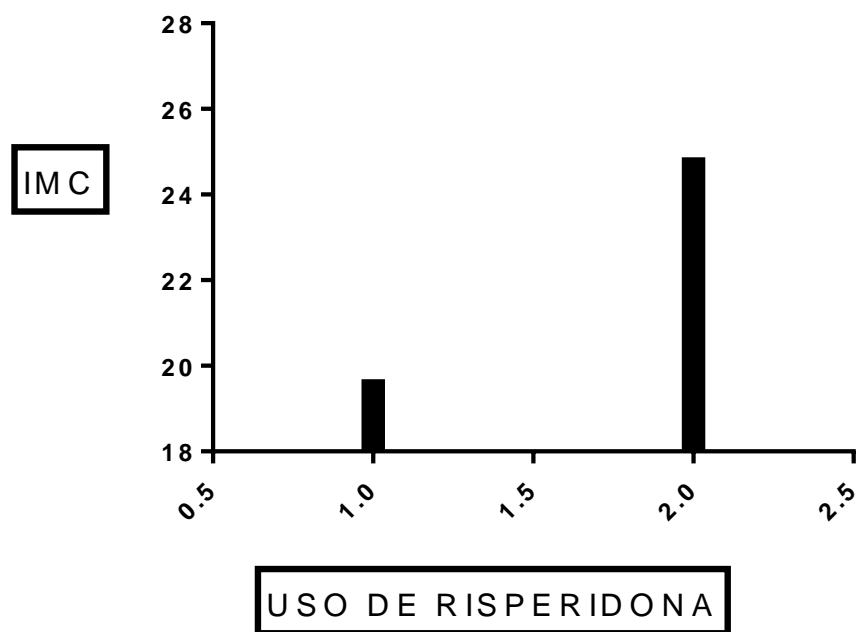
3.0- IMC (> 1ano) = 24,56 kg/ m<sup>2</sup>

**Tabela 5:**

		Magreza (p 0,1- p3)	Eutrofia (p 3- p85)	Sobrepeso (p 85- p97)	Obesidade (p> 97)	Total
Sem medicação	Contagem	2	5	0	1	8
TEMPO	% dentro TEMPO	25%	62,5%	0%	12,5%	100%
	% dentro IMC	100%	25%	0%	5,9%	16,3%
> 1 ano	Contagem	0	13	6	13	32
	% dentro TEMPO	0%	40,6%	18,8%	40,6%	100%
< 1 ano	Contagem	0	2	4	3	9
	% dentro TEMPO	0%	22,2%	44,4%	33,3%	100%
	% dentro IMC	0%	10%	40%	17,6%	18,4%
TOTAL	Contagem	2	20	10	17	49
	% dentro TEMPO	4,1%	40,8%	20,4%	34,7%	100%
	% dentro IMC	100%	100%	100%	100%	100%

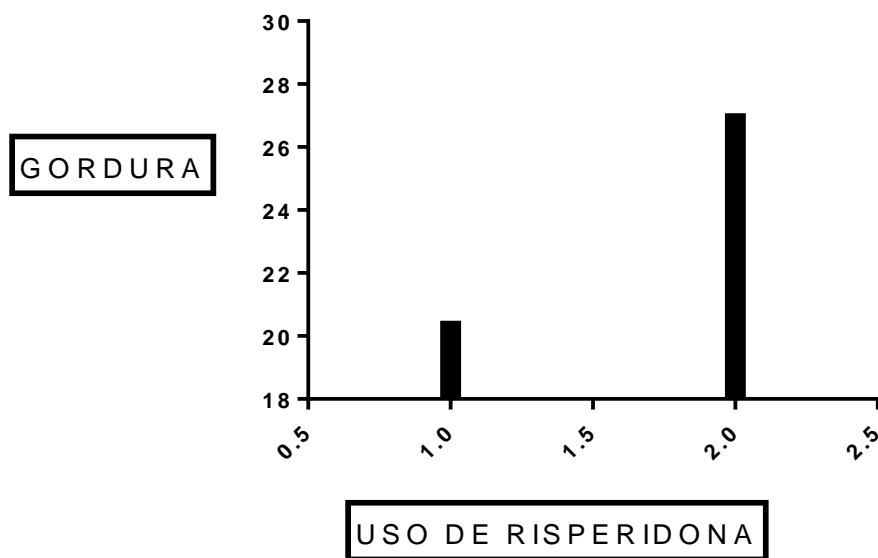
IMC (escala) x tempo de uso da medicação antipsicótica [Teste Qui- Quadrado; p=0,007]

MAGREZA= 0, EUTROFIA= 40,6%, SOBREPESO= 18,8% e OBESO= 40,6%.



**Gráfico 3:** IMC X USO de RISPERIDONA [Mann-Whitney Test;  $p=0,034$ ]

- 1.0- IMC (SEM RISPERIDONA) = 19,61
- 2.0- IMC (COM RISPERIDONA) = 24,80



**Gráfico 4:** GORDURA X USO de RISPERIDONA [Mann-Whitney Test;  $p=0,018$ ]

- 1.0- GORDURA (SEM RISPERIDONA) = 20,40
- 2.0- GORDURA (COM RISPERIDONA) = 26,99

## 7. DISCUSSÃO

Ao analisarmos os resultados, constatamos que houve um aumento de IMC após 1 ano de uso do antipsicóticos típicos e atípicos, o que justificaria a obesidade maior nesta faixa.

Por outro lado, quando examinamos separadamente a risperidona averiguamos que houve um aumento do IMC independente do tempo, pois 72 % fazem uso de risperidona há mais de 1 ano, por isso não houve diferença significativa em relação ao tempo. Contudo, ao examinar apenas a gordura x o uso de risperidona, verificamos que o uso da risperidona no primeiro ano de uso provoca aumento de gordura corporal.

Desta forma, verificamos que no primeiro de uso da risperidona há um aumento de gordura corporal, e conseqüente aumento de IMC, independentemente do tempo. Enquanto o uso dos antipsicóticos típicos e atípicos não provocam aumento de IMC no primeiro ano de uso, senão após 1 ano de uso, com maior número de obesos.

Em relação ao ganho de peso induzido por antipsicóticos em geral, concluímos que este ganho de peso é resultado da indução ou agravamento de um desequilíbrio entre a ingestão de energia e gasto energético e ocorre quando a ingestão energética excede o gasto energético, o qual pode ser afetado por estados patológicos e farmacoterapia. Quando o acesso aos alimentos não é limitado e não há comorbidades patológicas, o excesso de consumo calórico é o principal condutor do balanço energético positivo e conseqüente deposição de tecido gorduroso. Os efeitos aditivos ou compensatórios sobre o gasto energético podem afetar as taxas de ganho de peso.

Além disso, os fármacos antipsicóticos atípicos também podem promover um aumento no peso corporal por aumento da adiposidade atuando nos tecidos periféricos, a saber, no tecido adiposo através da diminuição da lipólise com aumento da lipogênese. O ganho de peso induzido por antipsicóticos desenvolve-se como conseqüência de uma desconexão no eixo do cérebro- tecido adiposo. E estimulação da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, aumentando assim a massa de tecido adiposo branco, particularmente o visceral. (Gonçalves et al., 2014).

Os antipsicóticos atípicos podem exercer efeitos diretos sobre os adipócitos, causando um aumento na lipogênese através da regulação de genes de SREBP-1. O SREBP-1 é um esteroide regulador de ligação de proteína-1 e um dos principais fatores de transcrição na homeostase de lipídios. Os antipsicóticos atípicos induzem a ativação de SREBP-1 em células do fígado, células de glioma e adipócitos. Sendo assim, os antipsicóticos atípicos podem estar associados envolvidos na biossíntese de ácidos graxos em adipócitos.

Vale lembrar que os antipsicóticos típicos apresentam grande potência e seletividade pelo receptor D2 (D2R) e, por outro lado, os antipsicóticos atípicos possuem afinidades de ligação para vários receptores de neurotransmissores, tais como o D2R, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e H1R. Nessa perspectiva, os receptores D2R e 5-HT<sub>2A</sub> desempenham papel fundamental nos efeitos terapêuticos de AAs, incluindo a risperidona. Enquanto que 5-HT<sub>2C</sub> e H1R contribuem para o ganho de peso por induzir hiperfagia.

Desse modo, o apetite e a ingestão alimentar são regulamentados pela ação de neurotransmissores e neuropeptídeos hipotalâmicos e monoaminérgicos. Assim como, o neurotransmissor da serotonina (5-HT) aumenta a saciedade e regula a ingestão de alimentos. A leptina tem sido associado com a ingestão de alimentos e homeostase energética. O bloqueio do receptor H1 de histamina aumenta o apetite, e o receptor H1 também parece ser requerido para o efeito da leptina.

Sob essa perspectiva, o receptor H1R é altamente representativo do Arc e VMH hipotalâmicos, porque desempenham papéis importantes na regulação do peso corporal, a ingestão alimentar e o gasto energético. A risperidona, portanto, tem elevada afinidade de ligação com H1R, e a análise da expressão de mRNA do H1R hipotalâmico encontrou um aumento significativo da expressão do mRNA do H1R hipotalâmico no grupo de tratamento com risperidona. Este resultado é consistente com os achados anteriormente, onde a olanzapina (um antagonista potente H1R) aumentou a expressão do mRNA H1R hipotalâmico associado ao ganho de peso induzido por olanzapina. (Lian et al., 2015).

Além do que, Lian et al. quando estudou ratos fêmeas juvenis verificou que o ganho de peso induzido por risperidona e a ingestão de alimentos está associada com aumento da histamina H1R e os níveis de NPY no hipotálamo. Esse aumento de peso



induzido pela risperidona também está associado com uma diminuição significativa na atividade locomotora em ratos fêmeas juvenis. Neste estudo revelou-se ainda que o NPY hipotalâmico e a expressão do mRNA AgRP foram elevados por meio do tratamento da risperidona em ratos jovens do sexo feminino, e foram correlacionados com a risperidona induzindo a ingestão de alimentos e ganho de peso.

No entanto, vários genes podem estar envolvidos em efeitos metabólicos induzidos por antipsicóticos, os mais consistentes são aqueles diretamente envolvidos na regulação do apetite e ingestão de alimentos: receptor de melanocortina 4 (MC4R), receptor de canabinóide 1 (CNR1), receptor 5-HT<sub>2C</sub>, o NPY e os genes de leptina. Portanto, o ganho de peso de antipsicóticos também pode desenvolver-se a partir de interações gene-ambiente- droga, que resultam em uma alteração de equilíbrio entre peptídeos e hormônios que regulam a ingestão alimentar e homeostase energética. (Gonçalves et al., 2014).

Apesar disso, há relato de ganho de peso em uso de antipsicóticos atípicos independente da ingestão de alimentos, porque a adiposidade pode desenvolver-se sem hiperfagia. Assim, outros efeitos colaterais dos antipsicóticos como a sedação e rigidez muscular, atividade reduzida (exercício) e o gasto de energia, pode também ser envolvido no ganho de peso observado.

A limitação do estudo foi a dificuldade do paciente ir ao CAPSI para coleta de dados, o que diminuiu o número total da coleta e a dificuldade também de seguir as recomendações corretamente para realizar a bioimpedância. Sendo assim, coletamos os dados da bioimpedância na balança, mas não analisamos, pois, esta análise não corresponderia ao valor real.

## 8. CONCLUSÃO

A análise sugere que há associação temporal entre uso de AP, aumento de IMC e obesidade. A RP está associada com aumento de IMC e há relação temporal entre o uso de RP e aumento de gordura corporal.

O ganho de peso corporal pode desenvolver-se pela hiperfagia, redução da atividade locomotora e adiposidade induzidos pela uso da risperidona. Os doentes pediátricos tratados com antipsicóticos como risperidona enfrentam um risco muito maior de obesidade e outros distúrbios metabólicos na idade adulta, que representam um grande risco de morbidade cardiovascular prematura e mortalidade.

Uso de medicação psicotrópica em crianças peso e adolescentes, o sistema endócrino e efeitos colaterais metabólicos (ganho de, obesidade e alterações metabólicas relacionadas, tais como hiperglicemia e dislipidemia) são particularmente preocupantes, especialmente dentro desta população pediátrica, que parece ser em maior risco, em comparação com os adultos para efeitos adversos metabólicos induzidos por antipsicóticos.

O excessivo ganho de peso tem vários efeitos deletérios em pacientes psiquiátricos, incluindo a estigmatização e mais isolamento social, e não cumprimento da medicação.

Um melhor conhecimento do impacto das drogas na homeostase do tecido adiposo pode revelar estratégias para desenvolver novos antipsicóticos com menos efeitos adversos, e para desenvolver terapias adjuvantes para pacientes que recebem medicação antipsicótica.

Mais estudos com amostras maiores são necessários para melhor utilização de APs em crianças e adolescentes e limitação das indicações absolutas entre psiquiatras infantis. A educação de psiquiatras infantis e pediatras sobre as indicações de APs devem ser fornecidas sobre os efeitos metabólicos, monitoramento regular de todas as crianças e adolescentes em uso de APs deve ser realizada por simples medidas antropométricas, com investigações mais detalhadas para aqueles com excesso de peso e estratégias para a gestão de síndrome metabólica em crianças devem ser desenvolvidos.

## 9. BIBLIOGRAFIA

Arman, S.; Sadeghye, T; Bidaki, R. Some side and effects on physical activity of second generation antipsychotics: a study in children and adolescents. *Advanced Biomedical Research*. 2014(3): 224. published online 2014 nov 29.

Ballon, J. S.; Pajvani U.; Freyberg Z.; Leibel, R. L.; Lieberman, J. A. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2014: 25 (11): 594.

Calarge, C. A., Nicol G., Xie, D., Zimmerman B. Correlates of weight gain during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2012 (6):21. *Archivos latinoamericanos de nutricion*. Vol. 57 nº 4, 2007.

Cartilha do Ministério da Saúde sobre Saúde Mental no SUS: Os centros de atenção psicossocial. Acesso em 05/04/2016. Disponível em: [http://www.ccs.saude.gov.br/saude\\_mental/pdf/sm\\_sus.pdf](http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/pdf/sm_sus.pdf).

Correll, C. U.; Manu, P.; Olshanskiy, V.; Napolitano, B.; Kane, J. M.; Malhotra, A.K. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotics during first-time use in children and adolescents. *Jama*. 2009;302(16): 1765–1773.

De Hert, M.; Detraux, J.; Van Winkel, R.; Yu, W.; U. Correll, C. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012: 8(2): 114–126.

De Hert, M.; Dobbelaere, M.; Sheridan E. M.; Cohen, D.; Correll, C. U. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *European Psychiatry*. 2011: 26 (3): 144–158.

Gareri, P.; De Fazio P.; Stilo M.; Ferreri G.; De Sarro G. Conventional and atypical antipsychotics in the elderly. *Clinical drug investigation*. May 2003, volume 23, issue 5, pp 287-322.

Ghate, S. R.; Porucznik, C.A.; Said, Q., Hashibe M.; Joy E.; Brixner D.; Rph. Predictors of metabolic parameter monitoring in adolescents on antipsychotics in a primary care setting. *Mental health in family medicine*. 2012: 9(3): 137–148.

Goëb J. L.; Marco S.; Duhamel A.; Jardri, R.; Kechid, G; Bordet, R., Thomas P. Metabolic side effects of risperidone in children and adolescents with early-onset schizophrenia. *Primary care companion to the journal of clinical psychiatry*. 2008;10(6):486-487.

Gonçalves, P.; Araújo, J.R.; Martel, F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *European Neuropsychopharmacology*. 2015 (25): 1–16.

Gothelf D.; Falk B.; Singer P.; Kairi M.; Phillip M. ; Zigel I.; Weizman, A. Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *The American Journal of Psychiatry*: 2002: 159 (6):1055–1057.

Hales, R. E., Yudofsky S. C., Gabbard G. O. *Essentials of Psychiatry*. American Psychiatric Pub. 3 ed. 2011.

Hassan Ghada AM. Weight gain and metabolic side effects with antipsychotic drugs in children. *Middle East Current Psychiatry*. 2012:19(4):237–244.

Jerrell, J. M. Neurological and cardiovascular adverse events associated with antimanic treatment in children and adolescents. *Cns Neuroscience therapeutics*. 2010:16 (1):25–31.

Katzung B. G.; Masters, S. B.; Trevor, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 12 ed. 2014. P. 501-513.

Krill, Rebecca A. and Sanjiv K.. Metabolic consequences of second-generation antipsychotics in youth: appropriate monitoring and clinical management. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2014(5): 171–182.

Lian, J.; De Santis, M.; He, M.; Deng, C. Risperidone-induced weight gain and reduced locomotor activity in juvenile female rats: the role of histaminergic and npy pathways. *Pharmacological Research*. 2015: 95 (96): 20–26.

Maayan L.; Correll, C. U. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. December 2011: 21(6): 517-535. Doi:10.1089/cap.2011.0015.

Machado, A. F. Dobras cutâneas: localização e procedimentos. *Revista de desporto e saúde da fundação técnica e científica de desporto*. 2008: 4(2): 41-45.

Martínez-Ortega J. M.; Funes Godoy S.; Díaz Atienza F.; Gutiérrez Rojas L.; Pérez-Costillas, L.; Gurpegui M. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *European child and adolescents psychiatry*: 2013: 22 (8):457–479.

Ministério da saúde. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Sisvan. 2011.

Moreira, F.; Guimarães F. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. Medicina (Ribeirão Preto. Online). 2007: 40 (1): 63-71.

Organização mundial de saúde. Curvas da oms (2007). Bmi for age (5-19 years). Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en/>.

Palanca-Maresca L.; Ruiz-Antorán B.; Centeno-Soto G.; Jiménez-Fernandez S.; García-Murillo I.; Siles, A. Sentia: a systematic online monitoring registry for children and adolescents treated with antipsychotics. Palanca-Maresca et al. Springerplus. 2014: 3(1):187.

Rezende, F. ; Rosado, L.; Franceschini, S.; Rosado, G.; Ribeiro, R. ; Bouzas Marins, J. C.B. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. 2007: 57(4):327.

Sharpe, J. K.; Byrne, N. M.; Stedman, T.J.; Hills, A.P. Comparison of clinical body composition methods in people taking weight-inducing atypical antipsychotic medications. Asia pacific journal of clinical nutrition. 2008: 17(4):573-579.

Sociedade brasileira de cardiologia. Vi diretrizes de hipertensão. Arquivo brasileiro de cardiologia, 2010; 95(1 supl.1): 1-51.

Teixeira, P. J. R.; Rocha, F. L. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. Revista psiquiatria do Rio Grande do Sul. 2006: 28 (2): 186-96.

Vitiello, B.; Correll C.; Van Zwieten-Boot B.; Zuddas, A.; Parellada M.; Arango C. Antipsychotics in children and adolescents: increasing use, evidence for efficacy and safety concerns. European neuropsychopharmacology: 2009 19 (9): 629–635.

## ANEXOS

### ANEXO I



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Identificação:

Título do projeto: ESTADO NUTRICIONAL DE ADOLESCENTES EM USO DE ANTIPSICÓTICOS

Pesquisador responsável: Débora Guerra e Silva

Instituição a que pertence o pesquisador responsável: UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (UFF)

Telefones para contato:

(21) 98077-0900

Nome \_\_\_\_\_ do \_\_\_\_\_ voluntário:

Idade: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

RG Responsável legal: \_\_\_\_\_

Caro Responsável ou Representante legal:

Gostaríamos de obter o seu consentimento para o menor \_\_\_\_\_, participar como voluntário da pesquisa intitulada: “Estado nutricional de adolescentes em uso de antipsicóticos” responsabilidade da pesquisadora Débora Guerra e Silva.

Este estudo tem como objetivo avaliar o perfil metabólico de adolescentes em uso de antipsicóticos de primeira e segunda gerações, avaliando seu estado nutricional. Por isso, estabelecemos o questionário clínico, medição de peso, altura, circunferência da cintura e pressão arterial e realização do percentual de gordura corporal.

Considerando que toda pesquisa oferece algum tipo de risco, nesta pesquisa o risco pode ser avaliado como: risco mínimo e existe um desconforto para o participante que se submeter à coleta do material para análise bioquímica, sendo que se justifica a realização do exame bioquímico para avaliação metabólica.

São esperados os seguintes benefícios da participação: espera-se com este estudo desenvolver novas e eficazes opções de tratamento para melhorar a saúde cardiovascular nesta população tal suscetível através da discussão de benefícios e riscos antes de iniciar a terapia medicamentosa.

A sua participação do menor nesta pesquisa é absolutamente VOLUNTÁRIA, sendo este consentimento anulável a qualquer momento do estudo, se o participante se sentir de qualquer maneira violado em seus direitos. Todas as informações coletadas são de caráter estritamente confidencial e privativo, sendo que qualquer dúvida deve ser dirigida ao pesquisador responsável a qualquer momento do estudo.

O pesquisador irá tratar a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos clínicos serão enviados ao participante e seu responsável legal e permanecerão confidenciais. O nome ou o material que indique a participação não será liberado sem a permissão do participante e representante legal . O participante não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

O participante não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o participante tem assegurado assistência imediata e emergencial sem ônus para o participante da pesquisa, caso seja necessário.

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG \_\_\_\_\_, responsável legal  
por \_\_\_\_\_, RG  
\_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo com a sua  
participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

São Gonçalo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do paciente ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

\_\_\_\_\_  
Testemunha



## ANEXO II

### ANAMNESE PSIQUIÁTRICA INFANTIL

#### 1- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Grau de escolaridade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Religião: \_\_\_\_\_

Encaminhado por: \_\_\_\_\_

#### 2- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DOS PAIS OU CUIDADORES:

Nome Pai: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Empresa: \_\_\_\_\_

Grau de instrução: \_\_\_\_\_

Nome Mãe: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Empresa: \_\_\_\_\_

Grau de instrução: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Email: \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_

3- QUEIXA PRINCIPAL

---

---

---

4- HÁBITOS DA CRIANÇA

Como é o apetite: ( ) 1. Normal 2. Diminuído 3. Aumentado 4. Recusa 5. Seletiva

Como é o sono: ( ) 1. Normal 2. Diminuído 3. Aumentado 4. Pesadelos 5. Terror

Como se alimenta: ( ) 1. Sozinha ( ) 2. Dependente de ajuda

Pratica atividade física: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não

Qual? Freq.? \_\_\_\_\_

5- HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

---

---

6- DESENVOLVIMENTO

A gestação foi: ( ) 1. Planejada ( ) 2. Não planejada ( ) 3. Não planejada sem aceitação

Houve algum problema de saúde durante a gestação: (N) (S).

Especifique:

---

Peso ao nascer: \_\_\_\_\_

À termo: (N) (S) ( ) PIG ( ) AIG ( ) GIG

APGAR: 1 Minuto: \_\_\_\_\_ 5 Minuto: \_\_\_\_\_

Tipo de Parto: ( ) 1. Cesareana ( ) 2. Normal

Criança foi amamentada (N) (S)

Durante quanto tempo: \_\_\_\_\_

Como foi feito o desmame: ( ) 1. Abruptamente ( ) 2. Gradual

Com que idade: começou a caminhar \_\_\_\_\_ meses

começou a falar \_\_\_\_\_ meses

controlou a urina \_\_\_\_\_ meses

## 7- HISTÓRIA FAMILIAR

Há doença psiquiátrica em algum familiar de 1 grau: (N) (S) Especifique:

1. Grau de Parentesco: \_\_\_\_\_ DSM IV: \_\_\_\_\_

2. Grau de Parentesco: \_\_\_\_\_ DSM IV: \_\_\_\_\_

8- Internações:

( ) 1. Não 2. Uma 3. Até três 4. Mais de três

9- Uso de medicações no tratamento: (N) (S) Cite:

N	FÁRMACO	DOSE(eficaz/max)	TEMPO DE USO
1	_____	_____	_____
2	_____	_____	_____
3	_____	_____	_____

Houve uso simultâneo de drogas: (N) (S) Quais: \_\_\_\_\_

Houve necessidade de modificar dose de algum fármaco após atingir concentração eficaz: (N) (S)

Se sim, qual/quais (N) (1) (2) (3)

Quantas vezes: 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

Motivo de alteração da dose: 1.( ) 2.( ) 3.( )

1.Não foi mais eficaz 2.Efeitos adversos 3. Não houve aderência ao tratamento

4.Melhora do quadro 5.Férias terapêuticas 6.Outros \_\_\_\_\_

#### DOSAGEM SÉRICA TERAPÊUTICA

N	DROGA	CONCENTRAÇÃO
1	_____	_____
2	_____	_____
3	_____	_____

Houve efeitos adversos: (N) (S)

FÁRMACO	DOSE	EFEITOS ADVERSOS
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

#### 10- ANAMENESE HEMODINÂMICA E ANTROPOMÉTRICA

Peso = 1- \_\_\_\_\_ 2- \_\_\_\_\_

Altura= 1- \_\_\_\_\_ 2- \_\_\_\_\_

IMC= 1- \_\_\_\_\_ 2- \_\_\_\_\_

CC= 1- \_\_\_\_\_ 2- \_\_\_\_\_

PA= 1- \_\_\_\_\_ 2- \_\_\_\_\_

#### 11-DIAGNÓSTICO

\_\_\_\_\_

#### ANEXO III

## APROVAÇÃO DE PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA DA UFF

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE/ FM/  
UFF/ HU COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA:

Título da Pesquisa: Estado Nutricional de Adolescentes em Uso de Antipsicóticos

Pesquisador: Débora Guerra e Silva

Instituição Proponente: Instituto Biomédico

Versão: 2

CAAE: 45479315.5.0000.5243

Nº de licença: 047536/2015.

### DADOS DO COMPROVANTE:

Número do Comprovante: 047536/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Efeitos metabólicos do uso de antipsicóticos de segunda geração em crianças e adolescentes que tem como pesquisador responsável Débora Guerra e Silva, foi recebido para análise ética no CEP Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense/ FM/ UFF/ HU Antônio Pedro em 26/05/2015 às 11:19.

## ANEXO IV- ARTIGO SUBMETIDO AO PERIÓDICO THE JOURNAL OF CHILD PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

### Nutritional status of adolescents using antipsychotics

**GUERRA, D. 1; AGUIAR, A. S 2; SANTOS, A.1; SILVA-FONSECA, V.A<sup>1</sup>**

1. Universidade Federal Fluminense, RJ, Brasil
2. Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil

**Introduction:** The use of antipsychotics (AP), especially atypical antipsychotics (AA), in adults can lead to weight gain, obesity, and cardiovascular disease risk. There are few studies related to the use of these medications in children and adolescents. **Goal:** To evaluate the nutritional status of adolescents according to the period using APs, especially AA. **Methodology:** A study of adolescents with anthropometric measurements of weight, height and waist circumference (WC) was performed. Body mass index (BMI) was calculated, considering the classification of z-score and percentile 75 as a cutoff point for WC (P75 - WC = 96.5 cm). For body composition analysis, we selected a subsample of 18 patients using risperidone (RIS) to analyze the body fat percentage (BFP) by bioimpedance and sum of skinfolds ( $\Sigma$ SF). **Results:** The study included 41 boys and 8 girls, mean age  $14.4 \pm 2.7$  years. There was a significant difference in BMI over time considering the use of medication ( $p = 0.003$ ). BMI was significantly higher among those who used AP in comparison with no medication and BMI after the first year of use. There were also more obese between AP users for more than 1 year. Patients in AA use had higher mean BMI, independent of time. Alterations were found in the body fat percentage (BFP) relative to the period of time using RP. Higher BFP was observed among those who used RIS in comparison with the no medication group, and it was also higher in the first year use. **Conclusion:** There is a temporal association between the use of RP, increased BMI and obesity. RP is associated with increased BMI and there is a temporal relationship between the use of RP and increased body fat.

**Key-words:** antipsychotics; children and adolescents; weight gain.

Corresponding author: Vilma Aparecida da Silva Fonseca

Address: Rua Professor Hernani Melo, 101. São Domingos. CEP: 24210-130. Niterói, RJ- Brasil. Universidade Federal Fluminense, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Instituto Biomédico.

Phone: (21)2620-0623

Ramal:220

Fax: (21) 26205266

Email: vilmaasfonseca@gmail.com

## 1. INTRODUCTION

The use of antipsychotics (APs) has increased substantially in the last decade, especially the use of atypical APs in children and adolescents. This is in part due to the expansion of pharmaceutical regulation for several AP drugs, in order to treat mental disorders such as bipolar disorder, autism, Tourette's syndrome, hyperactivity and attention deficit disorder, and mainly because of its lower rates of extrapyramidal side effects. Thus, the second-generation APs are the gold standard for the treatment of schizophrenia because they are generally better tolerated.

However, this great increase in the use of AA is in contrast to the lack of data about controlled evaluations. In fact, there are few methodologically valid studies on the safety and efficacy of second-generation AAs in pediatric populations. In addition, long-term evidence for the safety of AAs in children and adolescents is scarce. More importantly, the majority of AP are prescribed off-label. Dose, specific guidelines according to the age profiles and adverse reactions are not commonly available for these populations. The severity of some adverse reaction of AP in adults and few data available in children and adolescents has raised concerns on the benefit / risk of AP in youth.

Obesity has become a serious global public health problem and it is a major contributor to global chronic diseases, such as cardiovascular disease and diabetes, leading to serious social, economic and psychological consequences. Patients with mental diseases, particularly those with psychotic disorders, such as schizophrenia, have twice obesity rates in comparison with the population. Obesity in people with

mental illness is multifactorial. There is evidence which suggests that obesity in people with mental illness may be associated with factors related to biology or genetic and / or those which relate to behavior, socioeconomic conditions and side effects of the treatment. Weight gain induced by the AA medication has been evaluated by many articles. The use of atypical APs medications is recommended despite its induction of weight gain due to their lower rates of motor side-effects and clinical efficacy. Patients with psychotic illness have higher morbidity and mortality associated with cardiovascular diseases and diabetes and they have been associated with increased adiposity

Children and adolescents have been treated with AA drugs more often than before. The risk of adverse events in this age group still remains unclear. Because of the increased use of APs in children and adolescents, metabolic side effects (weight gain, obesity and related metabolic deviations) are of particular concern, especially in the pediatric and adolescent population, which have increased risk compared with adults.

A meta-analysis of children and adolescents with schizophrenia treated with AAs showed that first-generation antipsychotics (PGA) caused less weight gain than SGA (the weight gain in patients using PGAs was 1.4 kg compared to 4.5 kg for those treated with SGAs). (Martínez-Ortega et al., 2013).

Risperidone (RIS) is an AP medication most commonly prescribed to pediatric patients. It has been reported that RIS is associated with greater weight gain in children and adolescents than in adults. For example, a meta-analysis of placebo-controlled trials, with more than 3,000 pediatric and adult individuals using RIS, found that it can cause a body weight gain (as a percentage of weight change) more than three times in young than in adults. A clinical study has also confirmed that after an average of 2.9 years of treatment with RIS, 99 children and adolescents suffered a significant weight gain and increased body mass index (BMI). (Lian et al., 2015).

These data clearly justify the needs of screening and monitoring the metabolic side effects, as well as the least amount of cardiometabolic effects, whenever possible. These results highlight the importance of our study by the lack of studies in children and adolescents. Therefore, the objective of the study is evaluate the nutritional status of adolescents according to the AP use of time, especially AA and the necessity to discuss the benefits and risks of an AP before starting the therapy, routinely monitor



and develop new and effective treatment options to improve cardiovascular health in this susceptible population. (Jerrell et al., 2012).

## **2. Methods**

### **2.1 Study design and sampling**

This study was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal Fluminense (License number 047536/2015). It was a cross-sectional design and a convenience sample of 49 adolescents of both sexes aged 10 to 19 years in psychiatric treatment in the psychosocial attention center CAPSi Zé Garoto - São Gonçalo/RJ. The study included adolescents with intellectual deficit, autism, conduct disorder and psychosis. Patients with endocrine-metabolic diseases (diabetes, hypothyroidism and hyperthyroidism) were excluded.

### **2.2 Measurements and procedures**

After parental permission through the Free and Informed Consent, the participants underwent anthropometric measurements of weight, height and waist circumference (WC). Body mass index (BMI) was calculated, considering the classification of z-score and 75th percentile (P75) of the sample as the cut-off point for WC (P75 - WC = 96.5 cm).

For body composition analysis, a subsample of 18 patients using RP as the primary medication (schizophrenia and intellectual deficit) was selected and the body fat percentage (BFP) was analyzed by bioimpedance (BIA) and the sum of skinfolds ( $\Sigma$ SF). (Table 1)

### **2.3 Clinical anamnesis and hemodynamic assessment**

Clinical evaluation consisted of questions about personal data and medical history, associated with clinical diagnosis and characteristics of the AA medication administration (name, dosage and duration of treatment).

Hemodynamic evaluation was performed using the systemic blood pressure measurement. This was measured by the auscultatory method in duplicate with a sphygmomanometer. The cuff size was adjusted to the arm circumference (child-size, 6x12mm, for individuals aged up to 13 years; 9x18mm, for adolescents aged 14 to 18 years and obese children with oversized circumferences arm). The first measurement was taken after five minutes of rest in the supine position, and the second, about 25 minutes after the first reading, keeping the arm immobile during this period. The average of the two measurements was considered. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), corresponding to stages I and V of Korotkoff sounds phases, were recorded. (Arquivo Brasileiro Cardiologia, 2007).

Anthropometric nutritional evaluation was performed by measuring the body weight by Micheletti mechanical scale with 0.1 kg of accuracy. The volunteers were wearing light clothes, barefoot, with small lateral spacing of the legs, positioned in the center of the scale platform, arms outstretched in an upright position, and eyes fixed on the horizon. Height was obtained through the stadiometer coupled to the scale, with accuracy of 0.5 cm, voluntary upright, arms extended along the body, barefoot. The waist circumference at the midpoint between the last rib and the iliac crest was measured, using a tape measure with 0-150 cm scale and 0.1 cm resolution in accordance with the methodology proposed by Freitas Jr. (Ministério da Saúde, 2011).

Body mass index (BMI) was calculated by the equation: body weight in kilograms divided by height in meters, squared. The chronological age considered the date of birth and the assessment day. The value of the BMI, for each age and sex, was used to classify the nutritional status. (Table 2)

The percentage of body fat was performed by a tetrapolar bioimpedance device, OMRON. The balance allows accurate and complete measurement using bioelectrical impedance through the hands and feet. The volunteers wear light clothes and barefoot, then rise in the balance platform, and place both feet on the electrodes with the weight evenly distributed. They should stand still and do not move until the measurement is completed. Then, extend the arms at 90 degrees to the body with knees and back straight, looking forward and holding the electrodes of the hands. The measurement will therefore be completed. (Rezende et al., 2007).

Volunteers must avoid the measurements under the Following conditions: immediately after vigorous exercise, after the consumption of alcohol or a large amount of water, and after the meal (about 2 hours). (Rezende et al., 2007).

However, we reap the percentage of body fat in the balance of bioimpedance, but without analyzing them statistically due to the difficulties of patients to follow the bioimpedance criteria.

A Skinfold Caliper Cesforf was utilized to measure the percentage of body fat. This device does not measure the percentage of body fat directly. It is used to evaluate the "footprint test", which measurement the skin folds in 4 specific points of the body: subscapularis, triceps, biceptal, and suprailiac . The measured sites were bent, thus demonstrating the skin folds, which were measured by the skinfold caliper. The gripper of the caliper measures the skinfolds, which can be signaled by the index finger and thumb. In order to get a correct measurement, it was performed three times at the same place and we used the average value. (Machado, 2008).

The triceps skinfold is measured at the back of the arm, parallel to the longitudinal axis, in the point that comprises half the distance between the upper-side edge of the acromion and the olecranon. The subscapularis skinfold is performed obliquely relative to the longitudinal axis, following the orientation of ribs and located two centimeters below the lower angle of the scapula. The biceptal skinfold is measured along the longitudinal axis of the arm, on its front side, in the point of biggest apparent circumference of the muscular biceps belly. Finally, the suprailiac skinfold is obtained obliquely to the longitudinal axis, at half the distance between the last rib and the iliac crest, on the medial axillary line; and it is necessary that the participant put their arm back in order to allow the measure. (Machado, 2008).

The 4 measurements of the skinfolds were included in the estimation equation of body fat percentage to compute the percentage of body fat. This equation varies according to age, gender and ethnicity. (Table 3/ Table 4)

## 2.4 Statistical Analysis

The program SPSS version 20 was used for data analysis. Testing for Normality of the data showed non-parametric data. The descriptive data, mean, median, minimum and maximum values and standard deviation, were presented. The sample was divided into three groups according to period using the AAs as: no medication (NM), <1 year, and > 1 year. We applied the Kruskal Wallis test to compare these groups considering the BMI. The chi-square test was also performed to compare the categorical variables.

## 3. Results

The study included 41 boys and 8 girls, mean age  $14.4 \pm 2.7$  years. Of these, 8 were not receiving medication AP (SA), 32 used it for more than 1 year (> 1 year) and 9 used for less than one year (<1 year). Was performed Wallis test Kruswall BMI versus AP usage time and the result showed that BMI (mean) in patients without medication is equal to 18.55 kg / m<sup>2</sup>, AP use in BMI less than 1 year is equal to 22.93 kg / m<sup>2</sup> and AP use for more than one year is equal to 24.56 kg / m<sup>2</sup> and the p value is equal to 0.003 (p <0.05), observed this way that there was a significant difference in BMI in relation to medication time. (Chart 1)

When performed Mann-Whitney test to evaluate BMI versus without the use of AP versus use for more than 1 year, the value of p is equal to 0.028, BMI versus without the use of AP versus use less than 1 year, the value of p is equal to 0.221 versus BMI and use less than one year versus use for more than one year, the value of p is equal to 0.757. Therefore, it is significantly higher BMI among those who used AP as compared to no use and BMI after the first year of use.

Therefore, it is significantly higher BMI among those who used AP as compared to no use and BMI after the first year of use. Upon chi-square test (IMC scale) versus time, the value of p is equal to 0.007 and demonstrating therefore statistical significance BMI versus time and more obese between users AP for more than 1 year (obese = 40.6%). (Table 5)

Patients in RP use showed higher mean BMI, regardless of the time when performed the test Kruskal-Wallis BMI versus time, wherein the value of p <0.05 (p =

0.097), not observing therefore significance statistic. And when performed Mann-Whitney test using RP BMI versus the value of p is equal to 0.034 ( $p < 0.05$ ) and the value of BMI patients without use of RP is equal to 19.61 and BMI RP use equal to 24.80. (Chart 2)

Changes were found in the percentage of body fat (PBF) in relation to the RP use time, higher PBF among those who used RP compared to unused and higher in the first year of use. As observed by the Kruskal-Wallis test fat versus time at which the value of p is equal to 0.038 ( $p < 0.05$ ), Mann-Whitney test vs. fat using RP p value of 0.018 ( $P < 0.05$ ) and percentage of body fat without RP use equal to 20,40 and RP use equal to 26.99 and Mann-Whitney test fat versus no use of RP versus RP use from 1 month to <1 year p value of 0.014 ( $p < 0.05$ ) and fat versus RP versus without the use of use of RP > 1 year the value of p is equal to 0.062 ( $p > 0.05$ ). (Chart 3)

#### **4. Discussion**

Analyzing the results, there is an increase in BMI after 1 year treatment with the AP, which explains the high obesity in this range. Considering RP separately, there is also an increased BMI independent of time, since 72% of the patients used RIS for more than 1 year. Thus, there was no significant difference regarding the time. RP increases the BMI through the increase of body fat, especially in the first year of use. Thus, in the first use of the AA, there is an increase of body fat and a consequent increase in BMI after 1 year of use, and therefore a greater number of obese.

The antipsychotic-induced weight gain results from the induction or aggravation of an imbalance between energy intake (calories) and energy consumption (exercise). (Gonçalves et al., 2014). Weight gain only occurs when energy intake exceeds the energetic consumption, which may be affected by pathological conditions and pharmacotherapy. When food access is not limited, excess calorie intake is the main driver of the positive energy balance, and subsequent deposition of lean tissue and fat. The additives or compensatory effects on energy consumption may affect weight gain rates. (Ballon et al., 2014).

AP drugs may promote an increase in body weight and adiposity by acting in the peripheral tissues, namely in adipose tissues. More specifically, atypical AP may

exert a direct effect on adipocytes, causing an increase in lipogenesis. (Gonçalves et al., 2014).

In addition, one mechanism for weight gain is the ability of atypical APs to induce hyperphagia, acting as moderate antagonists to monoamine neurotransmitter receptors in the central nervous system, specifically histamine, serotonin and dopamine. (Gonçalves et al., 2014).

Appetite and food intake are regulated by the action of neurotransmitters, hypothalamic and monoaminergic neuropeptides. In addition, the neurotransmitter serotonin (5-HT) increases satiety and regulates food intake. Leptin has been associated with food intake and energy homeostasis. The blockage of histamine H1 receptor increases appetite, and H1 receptors also seems to be required to the effect of leptin. Furthermore, previous studies have found that several genes may be involved in susceptibility to side effects induced by AA drugs. The most consistent are those directly involved in the regulation of appetite and food intake: melanocortin receptor 4 (MC4R), cannabinoid receptor 1 (CNR1), 5-HT<sub>2C</sub> receptor, NPY and leptin gene. Therefore, the weight gain induced by APs can also be developed from the gene-environment-drug interactions, resulting in an equilibrium change between peptides and hormones, which regulate food intake and energy homeostasis. (Gonçalves et al., 2014).

RP is associated with greater weight gain in children and adolescents than in adults. 5-D<sub>2</sub>R and HT<sub>2A</sub>R receptors play a key role in the therapeutic effects of AA, including RIS, while 5-HT<sub>2C</sub>R and H<sub>1</sub>R receptors contribute to weight gain / obesity.

Lian et al. studied the effect of RP on the hypothalamic appetite in young female rats by weight gain induction using RP. The results showed that treatment with RP 0.3 mg / kg, three times daily (equivalent to the dose recommended for clinical trials), significantly increased the body weight gain in young female rats. It was found that weight gain induced by RP and the food intake were associated with the increased histamine H<sub>1</sub>R and NPY levels in the hypothalamus. In addition, our results showed that the weight gain induced by RP is associated with a significant decrease in the locomotor activity in young female rats. The results coincide with previous reports on children / adolescents.

However, some studies have reported weight gain occurring regardless of food intake. The observation that fatness can develop without hyperphagia was suggested

in a clinical study. Thus, other side effects of the AAs such as sedation, muscle stiffness, reduced activity (exercise) and energy consumption, may also be involved in these observed weight gain. (Gonçalves et al., 2014).

Atypical antipsychotics, in particular clozapine, olanzapine, quetiapine and RIS are also able to increase the body weight and adiposity by decreasing the adipose tissue lipolysis. (Gonçalves et al., 2014).

The weight gain induced by AAs develops as a result of a disconnection in the brain-adipose tissue axis with increased lipogenesis and decreased lipolysis. In addition, the stimulation of pre-adipocyte differentiation into adipocytes increases the mass of white adipose tissue, particularly visceral. (Gonçalves et al., 2014).

It is worth noting that the weight gain induced by AA is not only attributed to the increase in energy intake and adiposity; reduce energy consumption may also play an important role in the weight gain as demonstrated in mice models by using olanzapine. In fact, this study found that RP reduced locomotor activity in young female rats, which is consistent with a series of studies in which RP was proven to reduce locomotor activity in mice and rats. Clinical studies also reported that treatment with RP reduces the hyperactivity in children with attention deficit disorder and bipolar disorder. Therefore, the decrease in the activity in this study may also play a role in body weight gain induced by RP. (Lian et al., 2015).

The limitation of the study was the patient's difficulty to attend the CAPSi for data collection, which reduced the total number of collections and the proper follow-up recommendations to perform BIA. Therefore, we collect the BIA data using a balance, but they were not analyzed because the analysis does not correspond to the real value.

## **5. Conclusion**

The analysis suggests that there is a temporal association between the use of RP, increased BMI and obesity. RP is associated with increased BMI and there is a temporal relationship between the use of RP and increased body fat.

The body weight gain may be developed because of hyperphagia, decreased locomotor activity, and adiposity induced by RP. Considering that the weight gain and other metabolic abnormalities during childhood can strongly predict adult obesity and metabolic syndromes, the pediatric patients treated with AAs such as RP face a much

higher risk of obesity and other metabolic disorders in adulthood. This indicates a high risk of premature cardiovascular morbidity and mortality in adults.

A better understanding of the impact of drugs on the adipose tissue homeostasis may reveal strategies for developing new AAs with fewer adverse effects, as well as adjuvant therapies in patients receiving AA medication.

## **6. Acknowledgments**

We would like to thank our advisors, Dr. Vilma Aparecida da Silva Fonseca and Dr. Aline da Silva Aguiar; my family, especially my husband, my friends; the Capsi São Gonçalo and its mental health coordinator Jorge, the coordinator Maria de Fátima and coworkers Carla, Raquel, Júlia e Lúcia; friends from Translational Psychiatry, Thiago Coronato, Cíntia de Andrade, Sônia Paiva e Aline Santos, by the support; and all professors and coworkers from the graduation program in Biomedical Sciences for the acquaintanceship and learning.

## **7. Correspondence**

Corresponding author: Vilma Aparecida da Silva Fonseca

Address: Rua Professor Hernani Melo, 101. São Domingos. CEP: 24210-130.

Niterói, RJ- Brasil. Universidade Federal Fluminense, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Instituto Biomédico.

Phone: (21)26200623 Ramal: 220

Fax: (21) 26205266 Email: [vilmaasfonseca@gmail.com](mailto:vilmaasfonseca@gmail.com)

### **Key points:**

Metabolic side effects (weight gain, obesity and related metabolic deviations) are of particular concern, especially in the pediatric and adolescent population, which seems to be at increased risk in comparison with adults. Our study showed a temporal association between use of AP, increased BMI and obesity. RIS is associated with increased BMI and there is no temporal relationship between the use of RIS and increased body fat. A better understanding of the impact of drugs on the adipose tissue homeostasis may reveal strategies for developing new antipsychotics with fewer adverse effects, as well as adjuvant therapies in patients receiving antipsychotic medication.



N	WEIGHT	HEIGHT	BMI	% BF	TIME
					>
1	41,60	1,42	5	11,1	1 YEAR
2	110,50	1,75	5	33,11	> 1YEAR
					>
3	49,50	1,49	4	25,77	1 YEAR
					>
4	56,90	1,45	5	34,8	1 YEAR
					>
5	119,20	1,82	5	35,3	1 YEAR
6	52,30	1,78	2	20,8	0
					>
7	58,20	1,6	3	25,27	1 YEAR
8	61,70	1,52	5	22,46	0
					>
9	54,40	1,65	3	26,2	1 YEAR
10	25,80	1,3	2	22	0
					<
11	102,60	1,66	5	30,3	1 YEAR
					>
12	60,10	1,82	3	22,6	1 YEAR
					<
13	66,20	1,55	5	30,62	1 YEAR
					<
14	54,00	1,67	3	27,84	1 YEAR
15	40,00	1,48	4	14,17	0
					<
16	46,60	1,65	3	27,05	YEAR 1

17	48,30	1,58	3	20	0
					>
18	58,30	1,76	3	21	1 YEAR

**Table 1:** Anthropometric data of patients using or not risperidone. N: number of patients; WEIGHT: kg; HEIGHT: meters; BMI: body mass index; % GC: body fat percentage; TIME: risperidone use of time BMI: 1 = extreme thinness, 2= thinness, 3= eutrophic, 4 = overweight, 5 = obese. <1 year: lower than 1 year; > 1 year: more than 1 year; 0: no use.

**Table 2:** BMI for age z score for adolescents 10-19 years (WHO, 2007)

DIAGNOSIS NUTRICIONAL	CRITICAL	VALUES
EXTREME THINNESS	< percentile 0,1	< score Z -3
THINNESS	> or equal 0,1/ < percentile 3	> or equal score Z -3 / < score Z-2
EUTROPHIC	> or equal percentile 3/ < or equal percentile 85	>or equal score Z -2 / < score Z+1
OVERWEIGHT	> or equal percentile 85/ < or equal percentile 97	> or equal score Z+1 / < score Z+2
OBESITY	> percentile 97 / < or equal percentile 99,9	> or equal Z+2 / < or equal Z +3
SEVERE OBESITY	> percentile 99,9	>score Z+3

**Table 3:**

GENDE	AG (YEARS)	EQUATION
F	12 a 16	BD= 1,1369 - 0,0598 [ log $\Sigma$ 4PC (mm)]
M	12 a 16	BD= 1,1533 - 0,0643 [ log $\Sigma$ 4PC (mm)]
F	16 a 19	BD= 1,1549 - 0,0678 [ log $\Sigma$ 4PC (mm)]
M	17 a 19	BD= 1,1620 - 0,063 [ log $\Sigma$ 4PC mm]]
F	10 a 14	BD= 53,09 + (0,14 X W) + (-0,35 H) + (0,78 X PST)
W	10 a 14	BD= 51,73 +(0,28 X W) + (-0,30 X H) + (0,88 X PST)
F	8 a 18	%BF= 1,33 + (PST +PSSS) - 013 (PST +PSSS) <sup>2</sup> - 2,5 (if $\Sigma$ < 35mm)
F	8 a 18	%BF= 0,546 + (PST +PSSS) + 9,7 (if $\Sigma$ > 35mm)
F	8 a 18	%BF= 0,61 + (PST + PA) + 5,1

% BF = [(4.95 / DB) - 4.5] X100 (Siri, 1956); FE- age group; BD-body density; GC% Percentage of body fat;  $\Sigma$  4PC- Summation of 4 skinfolds: triceps, biceps, and suprailiac Suprascapular; BMI-body mass index; W- weight; H Height; PST- Preach skin triceps; PSSS- Preach skin subscapularis; PA- Preach average calf; F- Female; M- Male. (Source: Durnin and Rahaman, 1967; Durnin and Womersley, 1974; Frerichs, Harsha and Berenson, 1979.

**Table 4:**

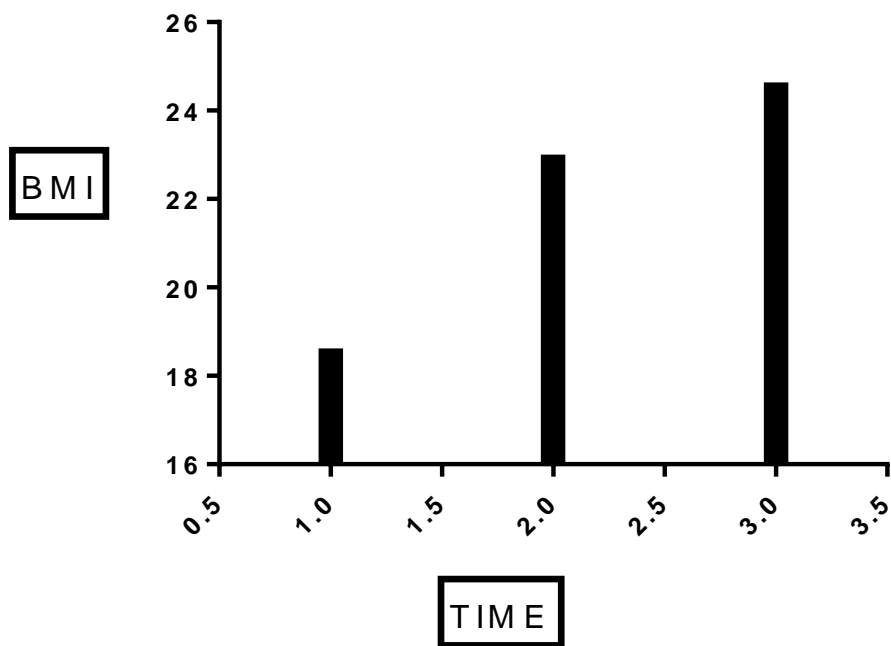
CLASSIFICACION	MALE	FEMALE
EXTREMELY LOW	UNTIL 6%	UNTIL 12%
LOW	6,01 a 10%	12,01 a 15%
PROPER	10,01 a 20%	15,01 a 25%
MUCH HIGH	20,01 a 25%	25,01 a 30%
HIGH	25,01 a 31%	30,01 a 36%
EXTREMELY HIGH	> 31,01%	> 36,01%

Percentage rating of body fat in adolescents. Fonte: Bristish J. of Nutrition, 1990.

**Table 5:**

		THINESS (p 0,1- p3)	EUTROPHIC(p 3-p85)	OVERWEIGHT p 85- p97)	OBESITY(p> 97)	Total
WITHOUT MEDICATION	Count	2	5	0	1	8
TIME	% within TIME	25%	62,5%	0%	12,5%	100%
	% within BMI	100%	25%	0%	5,9%	16,3%
> 1 YEAR	Count	0	13	6	13	32
	% within TEMPO	0%	40,6%	18,8%	40,6%	100%
< 1 YEAR	Count	0	2	4	3	9
	%within TIME	0%	22,2%	44,4%	33,3%	100%
	% within BMI	0%	10%	40%	17,6%	18,4%
TOTAL	Count	2	20	10	17	49
	% within TIME	4,1%	40,8%	20,4%	34,7%	100%
	% within IMC	100%	100%	100%	100%	100%

BMI (scale) x time of use of antipsychotic medication [chi-square test; p = 0.007]. Thinness = 0, normal weight = 40.6% = 18.8% OVERWEIGHT and OBESITY = 40.6%.

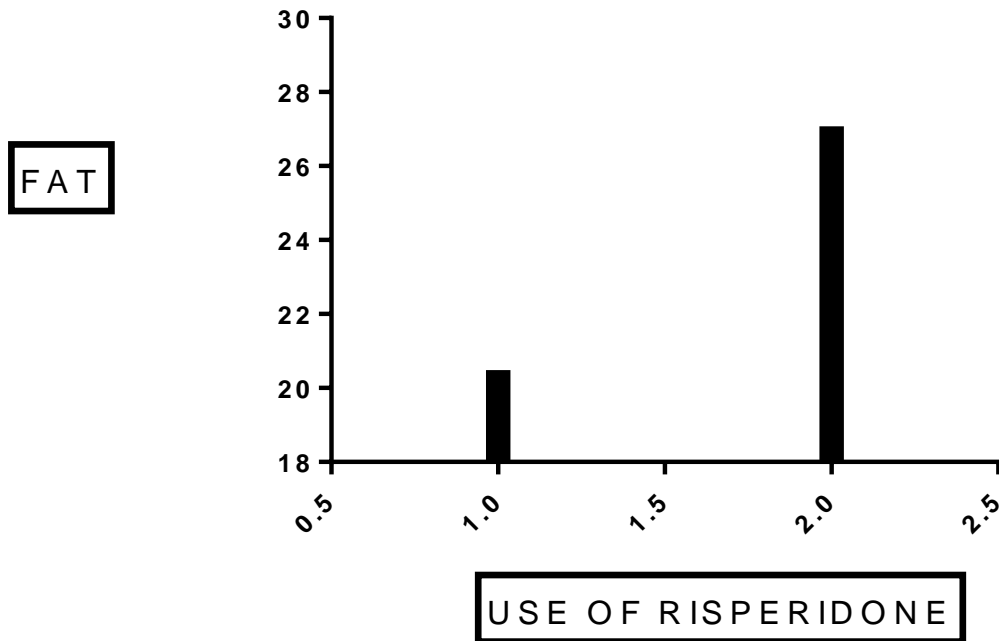


**Chart 1:** BMI x time of use of antipsychotic medication [Test Kruswall Wallis, median,  $p = 0.003$ ]

1.0- BMI (non medication) = 18.55 kg / m<sup>2</sup>

2.0- BMI (<1 year) = 22.93 kg / m<sup>2</sup>

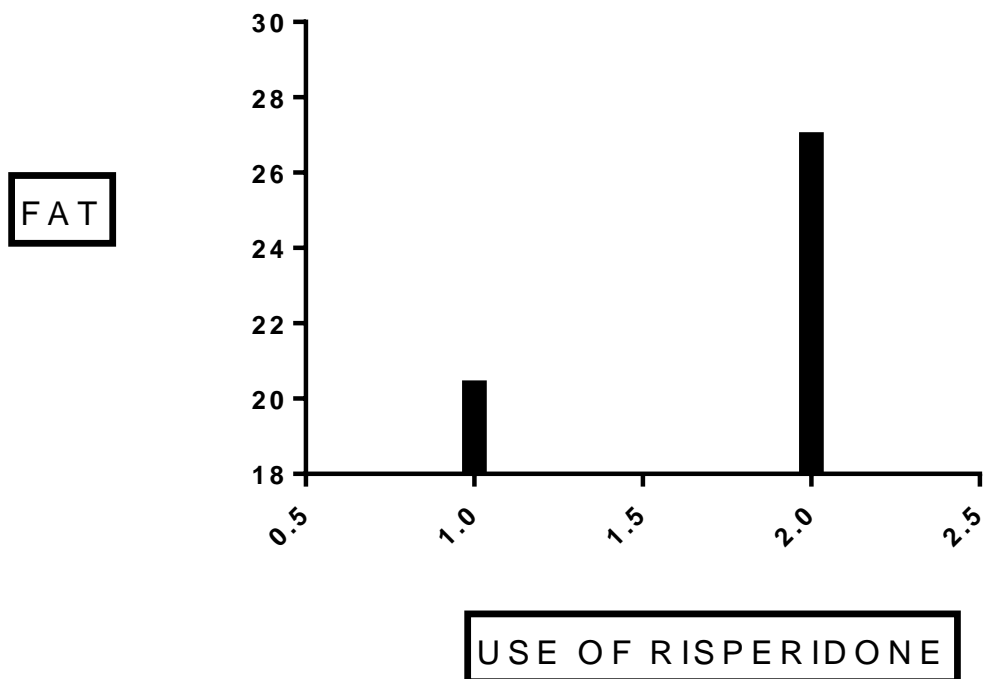
3.0- BMI (> 1 year) = 24.56 kg / m<sup>2</sup>



**Chart 2:** BMI X risperidone [Mann-Whitney Test;  $p = 0.034$ ]

1.0 BMI (non risperidone) = 19.61

2.0- BMI (with risperidone) = 24.80



**Chart 3:** FAT X risperidone [Mann-Whitney Test;  $p = 0.018$ ].

1.0- FAT (non RISPERIDONE) = 20.40/ 2.0- FAT (with RISPERIDONE) = 26,99

## 8. References

Ballon, J. S.; Pajvani U.; Freyberg Z.; Leibel, R. L.; Lieberman, J. A. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2014: 25 (11): 594.

Gonçalves, P.; Araújo, J.R.; Martel, F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms. *European Neuropsychopharmacology*. 2015 (25): 1–16.

Jerrell, J. M. Neurological and cardiovascular adverse events associated with antimanic treatment in children and adolescents. *Cns Neuroscience therapeutics*. 2010:16 (1):25–31.

Lian, J.; De Santis, M.; He, M.; Deng, C. Risperidone-induced weight gain and reduced locomotor activity in juvenile female rats: the role of histaminergic and npy pathways. *Pharmacological Research*. 2015: 95 (96): 20–26.

Machado, A. F. Dobras cutâneas: localização e procedimentos. *Revista de desporto e saúde da fundação técnica e científica de desporto*. 2008: 4(2): 41-45.

Martínez-Ortega J. M.; Funes Godoy S.; Díaz Atienza F.; Gutiérrez Rojas L.; Pérez-Costillas, L.; Gurpegui M. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. *European child and adolescents psychiatry*: 2013: 22 (8):457–479.

Moreira, F.; Guimarães F. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. Medicina (Ribeirão Preto. Online). 2007; 40 (1): 63-71.

Ministério da saúde. Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Sisvan. 2011.

Organização mundial de saúde. Curvas da oms (2007). Bmi for age (5-19 years). Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en/>.

Palanca-maresca L.; Ruiz-Antorán B.; Centeno-Soto G.; Jiménez-Fernandez S.; García-Murillo I.; Siles, A. Sentia: a systematic online monitoring registry for children and adolescents treated with antipsychotics. Palanca-maresca et al. Springerplus. 2014; 3(1):187.

Rezende, F. ; Rosado, L.; Franceschini, S.; Rosado, G.; Ribeiro, R. ; Bouzas Marins, J. C.B. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. 2007; 57(4):327.

Sociedade brasileira de cardiologia. Vi diretrizes de hipertensão. Arquivo brasileiro de cardiologia, 2010; 95(1 supl.1): 1-51.