

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

**EVOLUÇÃO DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXPOSIÇÃO A
MEDICAMENTOS PSICOATIVOS: UM ESTUDO CONTROLADO
EM ABRIGADOS DA SECRETARIA DO TRABALHO, CIDADANIA
E ASSISTÊNCIA SOCIAL – STCAS/ RS**

Autora: Martha Guerra Belmonte de Abreu
Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

Porto Alegre
2003

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

**EVOLUÇÃO DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXPOSIÇÃO A
MEDICAMENTOS PSICOATIVOS: UM ESTUDO CONTROLADO
EM ABRIGADOS DA SECRETARIA DO TRABALHO, CIDADANIA
E ASSISTÊNCIA SOCIAL – STCAS/ RS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

MARTHA GUERRA BELMONTE DE ABREU

Orientador: Prof. Dr. Flávio Kapczinski

Porto Alegre

2003

A162e **Abreu, Martha Guerra Belmonte de**

Evolução de parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes com exposição a medicamentos psicoativos : um estudo controlado em abrigados da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social – STCAS/RS / Martha Guerra Belmonte de Abreu ; orient. Flávio Kapczinski. – 2007.
102 f.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Antropometria 2. Pesos e medias corporais 3. Psicotrópicos 4.

Efeitos fisiológicos de drogas 5. Criança 6. Adolescente I. Kapczinski ,
Flávio II. Título.

NLM: WS103

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

MARTHA GUERRA BELMONTE DE ABREU

EVOLUÇÃO DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM EXPOSIÇÃO A MEDICAMENTOS PSICOATIVOS:
UM ESTUDO CONTROLADO EM ABRIGADOS DA SECRETARIA DO
TRABALHO, CIDADANIA E ASSISTÊNCIA SOCIAL – STCAS/ RS

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Flávio Pereira Kapczinski
Orientador

Prof. Dr. João Quevedo
UESC

Prof. Dr. Luís Augusto Paim Rohde
UFRGS

Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck
UFRGS

Profa. Dra. Gisele Gus Manfro
UFRGS

Porto Alegre, março de 2003.

AGRADECIMENTOS



SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

APRESENTAÇÃO.....

RESUMO.....

ABSTRACT.....

1 INTRODUÇÃO.....

1.1 REVISÃO DA LITERATURA.....

1.2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....

1.2.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....

1.2.2 OBJETIVOS.....

1.2.2.1 OBJETIVO GERAL.....

1.2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....

1.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....

1.4 REFERÊNCIAS.....

2 ARTIGO.....

ARTIGO (Versão em Português).....	
ARTIGO (Versão em Inglês).....	
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	
ANEXO.....	
ANEXO – Aprovação do Comitê de Ética.....	139

LISTA DE ABREVIATURAS

AIF	Abrigo Infantoil Feminino
STCAS	Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social
FEBEM/RS	Fundação Estadual de Bem-Estar do Menor –Rio Grande do Sul
IMC	Índice de Massa Corporal
WHO	World Health Organization
ATP	Adenosina Trifosfato
UCP	Uncoupling Proteins
PPAR-	
CCK	Colecistoquinina
GLP-1	
SNC	Sistema Nervoso Central
MCH	
NPY	
ARC	
AgrP	
POMC	
PVN	
GAL	
-MSH	
VMN	
DMN	
MCH1-R	
SNAP-7941	
MC-4	
CART	
CRH	
Ob	
HL	
RNA_m	
TNF-	
TAM	
TAB	
H⁺	
5 HT-5	

5 HT2c
5 HT1a
H1
H2
GABA
NMDA
D1
D2
D3
ALFA 1
ALFA 2
ADT
SSRi
TSH
TRH
SNRI
M1

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Hipotálamo e subdivisão de suas regiões.....

FIGURA 2 – Estruturas hipotalâmicas e adjacentes do agrupamento medial ou tuberalXX

FIGURA 3 – Modelo de regulação do apetite.....XX

FIGURA 4 – Possíveis mediadores centrais endógenos do peso corporal

RESUMO

Foram estudadas 57 crianças e adolescentes abrigadas no Abrigo Infantil Feminino (AIF) da Secretaria do Trabalho e Ação Social (STCAS), anteriormente vinculadas à Fundação do Bem-Estar do Menor do Rio Grande do Sul (FEBEM/RS), no período de um ano. Foram incluídas todas as crianças e adolescentes que receberam fármacos psicoativos (antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes e psicoestimulantes) por mais de três meses (N=31) e uma amostra de 26 crianças que não utilizaram nenhuma destas drogas. Foi observada uma diferença de peso e de índice de massa corporal no grupo exposto a drogas psicoativas, devido ao efeito de neurolépticos sobre o peso e índice de massa corporal (IMC). A diferença foi mantida em Regressão Múltipla, utilizando um, dois ou mais medicamentos como fatores. Esta diferença aponta para a revisão continuada do uso destas drogas em crianças e adolescentes, junto com a adoção de medidas preventivas de ganho de peso desde os primeiros meses de uso de neurolépticos, incluindo intervenção de educação alimentar enfocada nesta área.

Na tentativa de um melhor entendimento da relação dos medicamentos psicoativos com o peso corporal, foi elaborada uma revisão da literatura que

aborda os diferentes caminhos e interações que influenciam o comportamento alimentar.

ABSTRACT

57 children and adolescents abridged at the AIF Unit of the State Secretary of Citizenship, Work and Social Work (STCAS) of Rio Grande do Sul, previously FEBEM/RS, were studied over 12 months. All child and adolescents receiving psychoactive drugs for at least three months (antidepressants, neuroleptics, anticonvulsants and stimulants) (N = 31) were followed, and compared to a sample of 26 abridged children and adolescents that didn't receive any drug. There was observed weight and body mass index (BMI) changes in the group receiving psychoactive drugs, with statistical significance in subjects receiving neuroleptics and a strong tendency in the group receiving tricyclic antidepressants. The difference was kept over the Multiple Regression using the three groups of drugs, each with five levels (0-5) of exposure (from 0 to 12 months of exposure). The results point to a harmful effect over weight and BMI of the prolonged use of neuroleptic drugs in children and adolescents.

.....falta

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

O peso corporal depende do balanço entre a ingestão de alimentos e o gasto energético. Este último divide-se em gasto energético basal (em repouso) e gasto relacionado à atividade. O indivíduo em balanço positivo adquire peso corporal; em balanço negativo, ocorre o oposto (Yanovsky et al., 1999).

O sobrepeso e a obesidade são distúrbios do estado nutricional, traduzidos por um aumento do tecido adiposo, reflexo do excesso de gordura resultante do balanço positivo (Nascimento, 2002). Estudos de hereditariedade sugerem que até 70% do peso corporal é mediado geneticamente, apesar da influência dos efeitos ambientais. O sobrepeso é definido quando o indivíduo apresenta um índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$) igual ou maior a 25 kg/m^2 ; já a obesidade consiste em um IMC igual ou maior a 30 kg/m^2 (Lee et al., 1996).

O sobrepeso e a obesidade têm atingido níveis epidêmicos nos Estados Unidos da América e em quase todos os países desenvolvidos e em

desenvolvimento. O excesso de peso corporal aumenta substancialmente o risco de morbidade causado por várias outras enfermidades, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes melito tipo II, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, doença vesicular, osteoartrite, apnéia do sono e problemas respiratórios, além de câncer de endométrio, cólon, seio e próstata (Aronne et al., 2001).

A obesidade representa o problema nutricional mais prevalente entre os adolescentes americanos de 12 a 17 anos de idade. Cerca de 27% das crianças e 21% dos adolescentes são obesos nos Estados Unidos, representando um aumento de 54% na obesidade infantil e 39% na obesidade na adolescência nos últimos 20 anos. Com base nesses dados, estima-se que 70% dos obesos adolescentes se tornarão adultos obesos (Rickert, 1996). No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (1989), existem 1,5 milhão de crianças obesas, e a prevalência é maior em meninas, nas regiões Sul e Sudeste (Nascimento, 2002). Somente nos Estados Unidos, estima-se que 97 milhões de adultos apresentam sobrepeso ou são obesos (WHO, 2001).

Em humanos, fatores culturais, sociais, hereditários e psicológicos são particularmente importantes na regulação do consumo alimentar, e as satisfações da alimentação podem descompensar os sistemas fisiológicos designados a alcançar a saciedade (Wilson et. al., 1993)

Os mecanismos neurobiológicos que regulam a ingestão energética podem mediar seu efeito central ou periféricamente. A maioria dos dados que descrevem mecanismos de ganho de peso induzidos por drogas psicoativas

ênfatiza mudanças nos circuitos cerebrais que provavelmente agem no aumento da ingestão (McIntyre et al., 2001).

Sabe-se que as drogas psicotrópicas podem ser importantes fatores causadores de ganho de peso e aumento do IMC. Isto foi observado ao longo de anos de trabalho com as crianças atendidas nas instituições da Secretaria do Trabalho. Por esta razão, e também devido à dificuldade do manejo para a manutenção do peso adequado das crianças em associação com o uso destes medicamentos, considerou-se essencial realizar um estudo para verificar as relações dos psicotrópicos com o estado nutricional das crianças e adolescentes atendidos.

O objetivo deste trabalho, então, é verificar o efeito dos medicamentos psicoativos utilizados pelas crianças e adolescentes residentes no Abrigo Infantil Feminino da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social no seu peso corporal.

O peso corporal é regulado por inter-relações complexas entre fatores centrais e periféricos, que incluem o apetite, a saciedade, a busca do alimento, o metabolismo e a utilização de energia. Várias descobertas recentes esclarecem a maneira como estes componentes centrais e periféricos de controle de peso são mediados por receptores específicos e por vários neurotransmissores e hormônios. Considerando que a obesidade resulta de um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético, estes novos achados sugerem que o tratamento da obesidade pode ser baseado em mecanismos centrais que reduzam a urgência para a ingestão alimentar e em mecanismos periféricos que aumentem a mobilização de energia (Stahl, 1998).

A termogênese e a taxa metabólica basal estão implicadas na eficiência energética. Alguns indivíduos apresentam taxa metabólica basal mais alta do que outros e canalizam a energia dos alimentos de forma mais intensa para dissipação como calor (termogênese) em vez do armazenamento em forma de gordura ou energia útil (adenosina trifosfato – ATP) para uso posterior. A termogênese é mediada por proteínas mitocondriais desacopladoras (UCP1-3) (Penicaud et al., 2000).

A adipogênese é o processo através do qual os pré-adipócitos se transformam em adipócitos. O aumento no número de adipócitos e na quantidade de gordura armazenada dentro destas células pode influenciar a tendência do indivíduo para o ganho de peso. Os receptores ativados por proliferador de peroxisoma (PPAR- γ) têm sido implicados como contribuintes potenciais para o aumento do número de adipócitos. Outros fatores neste sistema incluem, ainda, a oxidação diferencial de substratos (lipídios e carboidratos), o metabolismo do tecido adiposo, a reserva de gordura e o gasto energético causado pela atividade física, a termogênese induzida pela dieta e os processos de repouso (Spiegelman et al., 1996).

Inúmeras pesquisas sobre os sistemas de regulação da ingestão alimentar e homeostase energética cerebral têm identificado monoaminas, neuropeptídeos e hormônios que podem desempenhar funções na determinação do peso corporal. Vários fatores podem estar envolvidos na alteração de sua função, como a presença de genes predisponentes, anormalidades endócrinas ou efeitos secundários da farmacoterapia.

Em termos de controle alimentar, vários circuitos centrais e periféricos que governam sensações de fome e saciedade foram identificados, envolvendo respostas a curto e longo prazo. As respostas de curto prazo incluem mensagens gustativas e olfativas, como a colecistoquinina (CCK) e o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), e as de longo prazo incluem moléculas que sinalizam o estado das reservas energéticas, como a leptina e a insulina. Os sinais de saciedade surgem em várias áreas, incluindo os tratos olfativos e gustativos, o esôfago, estômago, fígado, intestino, etc., e são processados centralmente no hipotálamo, que contribui para a regulação e manutenção de um peso corporal homeostático – nele estão localizados o “centro da fome” e o “centro da saciedade”. É possível que alguns antipsicóticos possam alterar o processo de saciedade no hipotálamo ao se ligar a receptores envolvidos em sua regulação, interferindo, assim, no peso corporal (Bray et al., 1998).

O hipotálamo é considerado a estrutura cerebral mais sensível às ações neuro-humorais que modulam a alimentação. As aminas hipotalâmicas, os peptídeos e os hormônios circulantes participam de uma rede complexa de sistemas que têm efeitos distintos sobre os padrões de comportamento alimentar e sobre o metabolismo de nutrientes específicos. Para alguns sistemas, a estimulação resulta em um aumento em cadeia da ingestão alimentar e da reserva energética, enquanto que, para outros, a estimulação provoca o efeito contrário (Casey et al., 2001).

A regulação do balanço energético requer a integração de várias estruturas do sistema nervoso central (SNC), que devem reunir múltiplos sinais metabólicos, neuronais e endócrinos para avaliar as necessidades biológicas

energéticas imediatas e, a longo prazo, gerar ou inibir a fome ou a saciedade. O balanço destes sinais evoca respostas comportamentais, autonômicas e endócrinas apropriadas. Várias regiões cerebrais estão envolvidas na homeostase energética, e os estudos clássicos enfocaram a participação do hipotálamo como o principal “centro de controle do comportamento alimentar” para a homeostase energética. O hipotálamo tem acesso privilegiado à circulação ou sistema portal através do terceiro ventrículo e, assim, é capaz de receber e gerar respostas por via circulatória e neuronal (Karla et al., 1999).

As cinco estruturas neuroanatômicas do hipotálamo que mais têm sido associadas à homeostase energética são a área hipotalâmica lateral e os núcleos arqueado, paraventricular, ventro-medial e dorso-medial. A área hipotalâmica lateral expressa o hormônio concentrador da melanina (MCH), as orexinas (hipocretinas) e uma alta densidade de receptores Y1 e Y5 do neuropeptídeo Y (NPY). O núcleo arqueado (ARC), que é associado com uma porção especializada da barreira hemato-encefálica, permite o transporte de certos hormônios/peptídios e expressa o NPY, a proteína relacionada a Agouti (AgrP) e a pró-opiomelanocortina (POMC). O núcleo paraventricular (PVN) recebe a convergência de várias rotas-chave de regulação energética do ARC e da área hipotalâmica lateral. Adicionalmente, expressa diferentes peptídios, como as orexinas, a POMC, a galanina (GAL), o hormônio estimulante do melanócito- α (α -MSH), e receptores, como o NPY Y1 e Y5. Finalmente, o núcleo ventro-medial (VMN) e o núcleo dorso-medial (DMN) do hipotálamo foram recentemente identificados como alvos-chave para a leptina. Estudos de lesões dentro destas estruturas evocaram hiperfagia e obesidade, provavelmente

devido à interrupção dos circuitos que envolvem os peptídeos anteriormente mencionados (Woods et al., 2000).

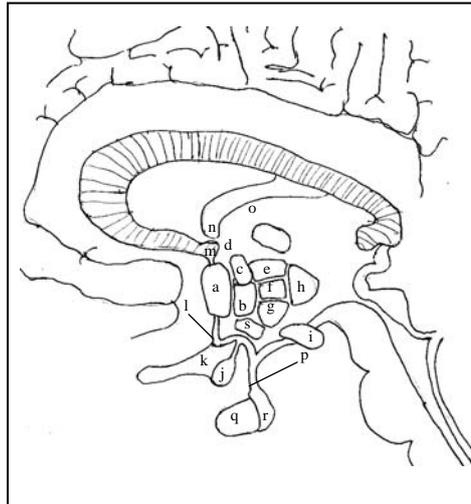


Figura 1. No desenho, visualizamos o hipotálamo e a subdivisão de suas regiões: a) núcleo pré-ótico; b) área hipotalâmica anterior; c) núcleo paraventricular; d) sulco hipotalâmico; e) área hipotalâmica dorsal; f) núcleo dorso-medial; g) núcleo ventro-medial; h) área hipotalâmica posterior; i) corpo mamilar.

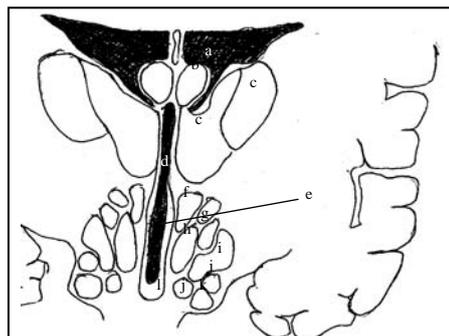


Figura 2. Estruturas hipotalâmicas e adjacentes do agrupamento medial ou tuberal: a) ventrículo lateral; b) corpo de fórnix; c) tálamo; d) terceiro ventrículo; e) núcleo periventricular; f) núcleo paraventricular; g) área hipotalâmica dorsal; h) área hipotalâmica anterior; i) área hipotalâmica lateral; j) núcleo supra-óptico; k) trato óptico; l) núcleo arqueado; m) eminência média.

Nos últimos anos, várias descobertas têm sido feitas em relação às rotas biológicas do comportamento alimentar e da obesidade. Provavelmente, alguns dos achados mais significativos foram a caracterização dos peptídios e das rotas que regulam a ingestão alimentar, conforme indicado nas figuras. Entre os peptídios indicados, alguns são envolvidos na estimulação do apetite (orexígenos) e outros na inibição (anorexígenos) (Morley et al., 1987).

PEPTÍDIOS ENVOLVIDOS NA ESTIMULAÇÃO DO APETITE

Conforme já mencionado, as principais moléculas orexígenas são o NPY, o MCH, a GAL, as orexinas, a AgrP e os opióides endógenos.

a) Neuropeptídio Y (NPY)

O NPY é um neuropeptídio com 36 aminoácidos, amplamente expresso no cérebro, com altas concentrações em núcleos específicos do hipotálamo. Ele é sintetizado dentro dos neurônios do ARC, que o projetam para o PVN, onde

ele é subsequente liberado e, segundo o que se acredita, provoca efeitos no comportamento alimentar. É a molécula mais orexígena, e seus efeitos anabólicos são primariamente mediados através dos receptores de subtipo Y1 e Y5. Sua infusão intracerebroventricular resulta em aumento da ingestão alimentar, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, resistência à insulina e aumento do peso corporal, condições que são comumente associadas com o uso de antipsicóticos atípicos (Dananberg et al., 2001).

O NPY é um peptídeo-chave na regulação da homeostase energética: várias ligações com rotas anabólicas e catabólicas têm sido estabelecidas. Há receptores de leptina e insulina que se expressam simultaneamente nos neurônios do ARC, os quais, quando estimulados em estado de balanço positivo (ganho de peso), reduzem a expressão e a liberação do NPY, causando redução na ingestão alimentar. Inversamente, em estados de balanço energético negativo (fome), nos quais os níveis circulantes de leptina e insulina estão baixos, a expressão do NPY no ARC é aumentada, causando uma estimulação das rotas anabólicas (Jeanrenaud et al., 2001)

b) Hormônio concentrador da melanina (MCH)

O MCH é um neuropeptídeo hipotalâmico orexígeno de 19 aminoácidos, que desempenha uma função importante na complexa regulação do balanço energético e do peso corporal. No estudo desenvolvido por Borowsky et al., o antagonista seletivo de alta afinidade do receptor MCH1 (MCH1-R), SNAP-7941, inibiu a ingestão alimentar estimulada por administração central de MCH, reduziu o consumo de alimentos palatáveis e, após a administração crônica em

ratos com obesidade induzida por dieta, resultou em marcada redução do peso corporal (Borowsky et al., 2002).

c) Galanina (GAL)

Este peptídeo hipotalâmico, encontrado em abundância no PVN, estimula a ingestão em ratos saciados quando injetado nos ventrículos cerebrais ou no hipotálamo. A GAL pode exercer seus efeitos através da mediação da alimentação induzida pelo NPY ou pela liberação de endorfina, que também estimula a ingestão. Aparentemente, a GAL estimula preferencialmente a ingestão de gorduras (Tempel et al., 1988).

d) Orexinas/Hipocretinas I e II

As hipocretinas I e II constituem uma nova classe de peptídeos orexígenos e localizam-se nas áreas hipotalâmicas dorsal e lateral. Estes peptídeos são muito menos potentes do que o NPY na estimulação da ingestão alimentar, e quantidades muito maiores do que outros sinais de alimentação (como a GAL, o MCH e o NPY) são necessárias para realizar uma significativa estimulação da ingestão (de Lecea et al., 1998).

e) Proteína relacionada a Agouti (AgrP)

Esta proteína é antagonista do receptor de melanocortina tipo 4 (MC-4), o que provoca a síndrome de obesidade em camundongos Agouti, pela interrupção da sinalização anorexígena do α -MSH através dos receptores MC-4 (o mecanismo destes receptores será descrito mais detalhadamente a seguir). A AgrP se localiza em células do ARC, como o NPY. Como algumas destas células

se projetam para o PVN, a liberação simultânea de NPY e AgrP estimula o apetite direta e indiretamente pela redução das influências inibitórias do α -MSH (Lu et al., 1994). A AgrP é suprimida pela leptina (Kim et al., 2000).

f) Opióides endógenos (β -endorfina, dinorfina e encefalina)

Os opióides endógenos constituem um grupo entre os peptídios orexígenos. Há muito sabe-se que eles estimulam o apetite, mas foi a identificação dos opióides β -endorfina, dinorfina-A e encefalina que aumentou o interesse no conhecimento da relação deste sistema com o balanço energético. Estes peptídios são um produto da molécula polipeptídica POMC, que também origina peptídios anorexígenos, que serão estudados posteriormente (Lin et al., 2001)

PEPTÍDIOS ENVOLVIDOS NA INIBIÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Os principais peptídios anorexígenos são a leptina, a insulina, a CCK, o GLP-1, o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e o alfa-hormônio estimulador do melanócito (α -MSH). Os dois últimos derivam da clivagem da POMC.

a) Leptina

Várias evidências têm implicado a leptina e a insulina como indicadores aferentes periféricas da massa adiposa corporal total, sinalizando o tamanho

das reservas periféricas de gordura para o cérebro. A leptina é o produto do gene da obesidade (*ob*) e é secretada principalmente pelas células adiposas na proporção direta à quantidade de gordura armazenada. Apesar de a relação entre leptina e regulação do peso não ter sido determinada completamente, acredita-se que ela atue na variante do gene *ObRb* ou “forma longa” do receptor da leptina no nível do hipotálamo, onde se inicia uma cascata de eventos que levam à regulação do apetite, gasto energético e saciedade. Mais especificamente, a variante do receptor de leptina *ObRb* é altamente expressa no ARC, VMN e DMN, que regulam coletivamente a homeostase energética (Sato et al., 1997).

A leptina entra na circulação central após ser liberada pelos adipócitos e, então, alcança o hipotálamo, onde funciona como um mecanismo de *feedback*, sinalizando para o SNC a quantidade de tecido adiposo periférico (Kraus et al., 1999). Este mecanismo provoca a redução do apetite e o aumento da taxa metabólica (Zhang et al., 1994).

Foi demonstrado que, além dos adipócitos, outros tecidos sintetizam e secretam leptina. Estes incluem a mucosa gástrica (Bado et al., 1998), as células epiteliais dos mamíferos (Smith-Kirwin et al., 1998), os miócitos (Wang et al., 1998) e a placenta (Senaris et al., 1997). Uma possível função fisiológica para os efeitos gástricos da leptina é ativar os sinais aferentes vagais gástricos para o cérebro (Yuan et al., 1999) e aumentar a potência do aferente vagal derivado da colecistoquinina (CCK) para o SNC (Yuan et al., 2000).

b) Insulina

A insulina apresenta características similares à leptina enquanto sinal de adiposidade periférica. Circula em níveis que são indicativos de gordura corporal periférica, e sua concentração circulante aumenta com a obesidade e reduz durante períodos de baixa gordura corporal. A insulina entra no SNC em proporção direta aos níveis circulantes no plasma através dos mecanismos de transporte mediados por receptores e expressos em microcirculação cerebral, que permitem sua passagem através da barreira hemato-encefálica (Cusin et al., 1995). Apesar de os receptores de insulina serem amplamente expressos no SNC, eles são mais numerosos nas regiões cerebrais envolvidas na homeostase energética. Por exemplo, o ARC apresenta uma alta concentração de receptores de insulina, assim como o DMN, os quais contribuem para a regulação do comportamento da ingestão alimentar (Baskin et al., 1999).

c) Colecistoquinina (CCK)

A colecistoquinina é um peptídeo intestinal e foi um dos primeiros fatores de saciedade identificados. Ela regula o tamanho das refeições em ratos de um modo dependente da dose (Garlicki et al., 1990).

A co-administração de CCK com leptina potencializa sua habilidade de reduzir a ingestão alimentar (Matson et al., 1997). Estes achados apóiam o conceito de que a leptina está envolvida na homeostase energética em longo prazo, influenciando a ingestão alimentar via interação com sinais de curto prazo (CCK), que controlam a quantidade de refeições individuais (McMinn et al., 2000). Esta afirmação é reforçada pela observação de que ratos ob/ob, com

obesidade genética causada pela mutação do gen da leptina, são relativamente insensíveis à saciedade produzida pela CCK (McLaughlin et al., 1981).

d) Peptídio semelhante ao glucagon (GLP-1)

Este peptídio tem a habilidade de inibir o apetite. Está presente no SNC, assim como muitos peptídios gastrointestinais. Além disso, a alimentação em animais em jejum pode ser inibida pela administração central de GPL-1, e seu bloqueio pode ser revertido pela administração do antagonista do receptor de GLP-1, a exendina. Segundo Karla et al., um dos locais de ação da GLP-1 é o PVN, onde as fibras imunorreativas da GLP terminam (Tang-Christensen et al., 1996)

e) Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART)

Este neuropeptídio inibe a ingestão alimentar em ratos. O RNAm do CART é encontrado na zona lateral do hipotálamo e no DMN, bem como no PVN e no ARC, os dois locais mais importantes na implicação da regulação do apetite. Acredita-se que o CART desempenhe funções na sinalização da leptina e do NPY. Os ratos *ob/ob* com deficiência em leptina, apresentam níveis reduzidos de CART no hipotálamo lateral (HL) e no ARC. Quando a leptina é administrada nesses animais, os níveis de CART se normalizam no ARC e aumentam no HL. A administração central de CART suprime a ingestão alimentar em ratos normais e naqueles onde o apetite foi estimulado pelo NPY (Kristensen et al., 1998).

f) Hormônio liberador da corticotrofina (CRH)

O CRH reduz a ingestão alimentar e o peso corporal quando administrado diretamente no cérebro. Além disso, a administração da leptina aumenta a expressão do RNAm de CRH no hipotálamo, causando a redução da ingestão alimentar. Postula-se também que o aumento de peso observado no excesso de glicocorticóides pode ser, em parte, devido à supressão do CRH (Qu et al., 1996).

g) Hormônio estimulador do melanócito- α (α -MSH)

Este hormônio tem efeitos opostos aos do NPY e do MCH. Sua ação é mediada pela família dos receptores de melanocortina, dos quais cinco já foram identificados (MC-1, MC-2, MC-3, MC-4 e MC-5). A ativação do α -MSH no receptor MC-4 e, possivelmente, no receptor MC-3, parece inibir a ingestão alimentar e aumentar o gasto energético, como foi deduzido a partir de experimentos com antagonistas e bloqueios de expressão gênica. O α -MSH é sintetizado nos neurônios hipotalâmicos adjacentes aos que sintetizam o NPY (Basile et al., 2001) e é induzido pela leptina (Kim et al., 2000).

As moléculas descritas acima geralmente atuam em conjunto. É provável que as ações anoréticas da leptina sejam mediadas pela queda coordenada nos níveis de peptídeos orexígenos, como o NPY, a AgrP e o MCH, e pelo aumento

dos peptídios anorexígenos, como o α -MSH e o CART. Por outro lado, a hiperfagia provocada pela deficiência de leptina resulta, provavelmente, de um aumento no NPY e na AgrP e de uma queda nos níveis de α -MSH e de CART. A leptina pode, também, influenciar o comportamento alimentar e o metabolismo através da regulação da expressão da CCK e de outros mediadores citados. O resultado total é uma ingestão calórica aumentada para restabelecer a massa tecidual adiposa normal (White et al., 1990).

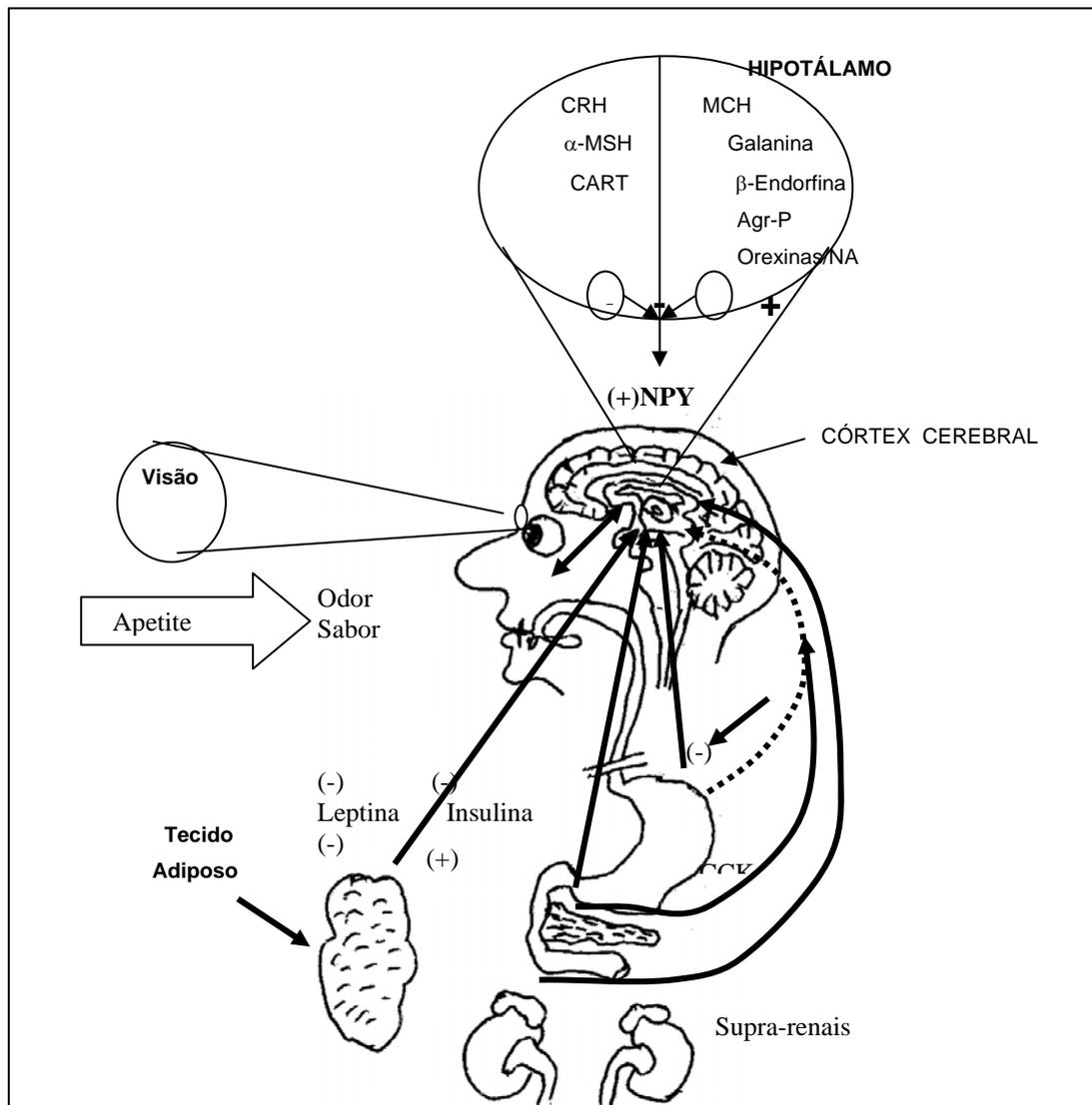


Figura 3. Modelo de regulação do apetite: a quantidade de alimentação, a frequência e a composição da mesma são controladas de maneira aguda por um sistema de neuroendócrino peptidérgico no hipotálamo, como projetado no cone acima. Os peptídios inibitórios estão indicados com o sinal menos (-) e os estimulatórios com o sinal mais (+). A leptina dos adipócitos modula a longo prazo a adiposidade corporal total por um *feedback* negativo no núcleo hipotalâmico. Os sinais negativos adicionais periféricos incluem a insulina, a colecistoquinina e a distensão gástrica. Os sinais sensoriais como visão, olfato e paladar desempenham uma importante função na determinação da qualidade e quantidade da ingestão alimentar.

OUTRAS MOLÉCULAS ENVOLVIDAS NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Adicionalmente aos fatores peptídicos orexígenos e anorexígenos, existe um terceiro grupo de fatores associados ao comportamento alimentar, envolvendo citocinas, UCPs, PPARs e neurotransmissores.

a) Fator de necrose tumoral- α (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina pleiotrópica que atua como um mediador de importância central de interações célula a célula dentro do sistema imunológico e de outros sistemas fisiológicos. Recentemente, este sistema tem sido implicado na regulação dos processos metabólicos, peso corporal e

comportamento alimentar (Bullo-Bonet et al., 1999). O TNF- α é sintetizado e secretado pelos adipócitos, e sua expressão aumenta na massa adiposa de homens e animais obesos. Apesar de o TNF- α ser expresso em vários locais, ele tem sido mostrado mais freqüentemente demonstrado no tecido adiposo e no músculo esquelético, enquanto que os TNFR (receptores de TNF) têm sido descobertos principalmente no tecido adiposo. Os mesmos autores evidenciaram um aumento da expressão de TNF- α nos adipócitos de ratos e humanos obesos. Adicionalmente, também foi relacionado o sistema TNF com a obesidade e com a resistência à insulina (Kern et al., 1995).

Existe uma hipótese segundo a qual o TNF- α desempenha uma função importante no apetite, nos comportamentos imunológicos e metabólicos e afeta o metabolismo da glicose, da proteína e dos lipídios. Os níveis circulantes de TNF- α e de seus receptores solúveis são aumentados em indivíduos obesos quando comparados com controles magros, e reduções em seus níveis são encontrados quando há perda de peso (Cakir et al., 1999).

O TNF- α altera a expressão do RNAm da leptina e seus níveis circulantes. A elucidação do potencial de interação entre estes fatores poderia fornecer importantes esclarecimentos no sistema de regulação do peso corporal. Foi registrado recentemente que a leptina e o TNF- α podem ser responsáveis pela perda de peso em pacientes com tuberculose pulmonar (Zumbach et.al, 1997).

b) Proteínas desacopladoras (UCPs)

As UCPs são moléculas mitocondriais que regulam o gasto energético através de mecanismos periféricos. Elas proporcionam uma ligação entre o sistema adrenérgico e a eficiência energética/termogênese. Há diferentes tipos de UCPs (1 a 3): a UCP1 é exclusivamente expressa no TAM, que está envolvido na termogênese; já a UCP2 se expressa em vários tecidos, com uma relativa preponderância no tecido adiposo branco (TAB), envolvido no armazenamento de gordura; por fim, a UCP3 é principalmente restrita ao músculo esquelético, mas também está presente no TAM, e é influenciada pela leptina e pelo hormônio da tireóide: nos ratos ob/ob, durante o tratamento com leptina, ocorre uma hiper-regulação da UCP3; no hipotireoidismo, os níveis de UCP3 são reduzidos e, no hipertireoidismo, aumentados (Liu et al., 1998). Em geral, as UCPs estão presentes dentro da membrana mitocondrial, onde desacoplam a fosforilação oxidativa da síntese da ATP por permitir que os íons H⁺ voltem para dentro da matriz. Em um estado altamente desacoplado, os combustíveis são oxidados sem relação com o desempenho do trabalho, e a energia potencial útil é perdida como calor. Indivíduos com níveis mais altos de UCPs não são tão eficientes para gerar ATP e devem consumir mais substratos energéticos (glicose, gordura) do que os que apresentam níveis menores de UCPs. Conseqüentemente, sujeitos com altos níveis de UCPs mostram maiores taxas metabólicas basais, menor ganho de peso e são geralmente mais termogênicos. Como resultado, diferenças nos níveis de UCPs podem contribuir para as variações interindividuais no peso corporal (Nakamura et al., 2001).

c) Receptores ativados por proliferador de peroxisoma (PPAR)

A reserva energética no tecido adiposo é mediada, em parte, por receptores encontrados nos pré-adipócitos, que são chamados de receptores ativados por proliferador de peroxisoma (PPAR). Esses receptores promovem a conversão de um pré-adipócito de reserva não-lipídica em um adipócito (Boss et al., 2001).

d) Hormônios da tireóide

Indivíduos com doença da tireóide apresentam distúrbios no peso corporal, na ingestão alimentar e na termogênese. O aumento do peso corporal, do apetite e uma redução na termogênese são característicos do hipotireoidismo. Os hormônios da tireóide e a leptina influenciam aspectos similares de homeostase corporal. A leptina reduz o apetite e aumenta a termogênese (Korbonits 1998).

Os hormônios da tireóide regulam a expressão do RNAm e a secreção da leptina pelos adipócitos *in vitro* (Yoshida et al., 1997). Indivíduos com mutação no receptor de leptina são hipotireóides, com retardo na resposta do hormônio estimulante da tireóide (TSH) à estimulação do hormônio liberador da tirotrófina (TRH), indicando hipotireoidismo hipotalâmico (Clement et al., 1998). Dados recentes sugerem que a leptina promove a biossíntese do TRH *in vitro* através da ação nos neurônios de TRH (Nillni et al., 2000).

Foi proposto que o sinal dominante para a supressão da expressão do TRH no PVN é um fornecido pela diminuição da leptina (Flier et al., 2000). Outros

dados sugerem que os efeitos da leptina no TRH são mediados por outros neuropeptídeos presentes no ARC (Legradi et al., 1998).

Como foi descrito anteriormente, o hipotireoidismo reduz os níveis de UCP3. É provável que estes baixos níveis hormonais, junto com a supressão da atividade das proteínas desacopladoras, limitem o gasto energético e previnam o catabolismo protéico durante a privação alimentar (Ahima et al., 2000).

e) Neurotransmissores

Sistema serotoninérgico

A serotonina (5HT-5-hidroxitriptamina) é um conhecido fator de saciedade. Muitas evidências fundamentam a função do sistema serotoninérgico na regulação do comportamento alimentar e do peso corporal: a injeção direta de serotonina no hipotálamo suprime a ingestão alimentar; aumentos relativos ou absolutos da serotonina em seus diversos receptores causam redução no comportamento alimentar, enquanto que seus antagonistas estimulam o aumento da ingestão energética (Tecott et al., 1995).

As pesquisas consideram o receptor 5HT_{2c} como sendo o subtipo-chave no desempenho da regulação do apetite. Em um estudo específico, ratos mutantes com falta deste receptor apresentaram obesidade, enquanto que, nos ratos normais, a ativação do receptor 5HT_{2c} reduziu o comportamento alimentar (Dourish et al., 1995).

Estudos auto-radiográficos mostraram que os receptores 5-HT_{2c/2a} e 5HT_{1a} estão localizados em alta densidade no VMN e no DMN dentro dos centros de controle da saciedade. Diferentemente dos outros receptores de serotonina, estudos sobre o subtipo 5HT_{1a} em ratos mostraram que seus agonistas causam aumento na ingestão alimentar (Curzon et al., 1998).

Sistema histaminérgico

É bem estabelecido que o antagonismo do receptor H₁ provoca aumento na ingestão alimentar e no ganho de peso. Estudos radiográficos mostraram que receptores H₁ estão localizados em alta densidade no VMN e no PVN do hipotálamo. O antagonismo do receptor H₁ ou a depleção neuronal da histamina no VMN e PVN aumentou o nível de ingestão alimentar em ratos, enquanto que o agonismo ao H₁ reduziu a ingestão (Green et al., 1994). A injeção de betahistina, um agonista do receptor H₁, causou hipofagia em cabritos pigmeus. Em um estudo recente desenvolvido por Morimoto et al., a injeção central de leptina no cérebro de ratos provocou marcada redução na ingestão alimentar e no peso corporal, com a exceção de ratos com bloqueio no receptor H₁. Desta maneira, pode-se explicar a implicação da histamina hipotalâmica no controle da homeostase energética e sua função no controle do comportamento alimentar induzido pela leptina via receptor histamínico de subtipo H₁. Estes resultados indicam que a leptina pode operar diretamente através da interação com a rota mediada pelo receptor H₁ para realizar os efeitos no controle da saciedade e do gasto energético (Rossner et al., 2000).

Os receptores H2 também podem estar envolvidos na regulação do peso. Apesar da escassa literatura quando comparado ao receptor H1, algumas pesquisas indicam uma possível função para o receptor H2. Em um estudo de 1997 em ratos, foi demonstrado que agonistas deste receptor provocam redução da ingestão alimentar e do ganho de peso (Stoa-Birketvedt et al., 1997).

Sistema gabaérgico

Existem evidências de que o ácido gama-aminobutírico (GABA), juntamente com outros agentes que modulam positivamente a sua neurotransmissão, como o divalproato de sódio, promovem ganho de peso. Existe, ainda, a hipótese de que alguns antipsicóticos atípicos aumentem a atividade do GABA, o que, em consequência, pode alterar o equilíbrio GABA-glutamato e, assim, ocasionar ganho de peso (Brady, 1989).

Sistema glutamatérgico

Agentes que reduzem a função glutamatérgica causam ganho de peso mínimo ou até induzem à perda de peso. Como exemplos podemos citar a lamotrigina e o topiramato. Por exemplo, agonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), como a glicina, estimulam o comportamento alimentar em ratos quando infundidos no hipotálamo (Ginsberg, 2000).

Sistema dopaminérgico

Injeções locais de dopamina no hipotálamo lateral provocam reduzida ingestão alimentar em ratos, provavelmente via receptores D2. No entanto, a dopamina facilita e reforça a ingestão alimentar nas áreas mesolímbicas. Agonistas de D2 inibem a alimentação tanto em ratos privados de alimentação como em ratos alimentados. Agonistas não-seletivos de D1 também são associados com reduzida ingestão alimentar e podem atuar sinergicamente com agonistas de D2. O antagonista misto de D2/D3 sulpiride, quando injetado no hipotálamo lateral de ratos, induz a uma aumentada ingestão alimentar e líquida (Meguid et al., 2000). Além disso, a dopamina reduz marcadamente o comportamento alimentar em modelos animais, e agonistas da dopamina podem reduzir o ganho de peso (Terry et al., 1995).

Sistema adrenérgico (receptores β -adrenérgicos e α -1-adrenérgicos)

As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) servem como transmissoras do sistema nervoso simpático. O sistema adrenérgico (adrenalina, noradrenalina e receptores adrenérgicos α e β) é a principal via eferente que media as respostas simpáticas. A nível central, a noradrenalina desempenha uma função anabólica, atuando paralelamente ao NPY para estimular o comportamento alimentar a fim de reverter as reduções na massa corporal. A nível periférico, o sistema adrenérgico regula o gasto energético em nível celular, através da regulação da expressão das UCPs, já citadas anteriormente, e também em nível global, pelo aumento do consumo de

oxigênio basal e total, aumentando as respostas termogênicas e a massa do TAM. Diferenças interindividuais nesses processos contribuem para a variação observada entre os humanos quando se considera a homeostase energética e o peso corporal (Nagase et al., 2001).

Os primeiros mensageiros-chave na rota da UCP são os receptores β -3 e α -1 adrenérgicos. Os receptores β -3 adrenérgicos são expressos no TAB, TAM, músculo esquelético, células β -pancreáticas e no centro do hipotálamo, enquanto que os receptores α -1 adrenérgicos têm uma distribuição sobreposta no TAB e TAM e dentro do PVN (Gong et al., 1997).

A liberação da noradrenalina e/ou adrenalina, ou o tratamento com agonistas seletivos do receptor β -3 adrenérgico, inicia uma série de rotas de segundo mensageiro. Ratos tratados de forma aguda com agonistas seletivos de β -3 adrenérgicos mostram um aumento de duas vezes no gasto energético, uma redução de 40 a 50% na ingestão alimentar e um aumento de 10 a 100 vezes nos níveis de insulina. O tratamento a longo prazo com agonistas seletivos de β -3 adrenérgicos reduz as reservas de gordura, melhora a resistência à insulina induzida pela obesidade e aumenta a lipólise e a quebra dos triglicerídios. Os ratos com bloqueio do receptor β -3 adrenérgico apresentam sobrepeso e não mostram nenhuma das respostas citadas acima, relativas aos agonistas seletivos de receptores β -3 adrenérgicos (Grujic et al., 1997).

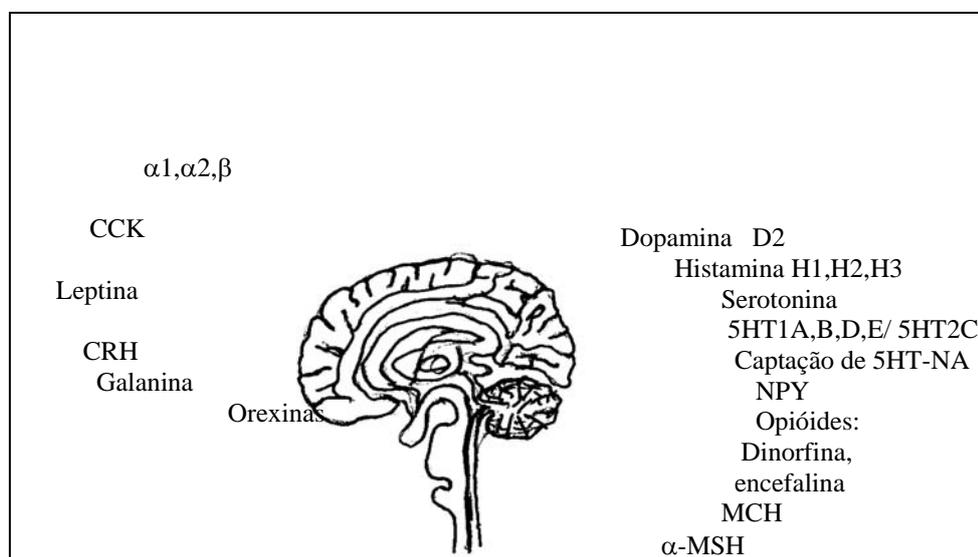
Ainda em relação ao sistema simpático, sabe-se que a leptina aumenta o tônus simpático e que isto parece ser mediado por produtos da clivagem do POMC (α -MSH, β -endorfina). Inversamente, a obesidade mórbida e uma

redução no tônus do sistema simpático foram observadas em uma família com mutação no gene da leptina, que resultou em deficiência de leptina. Vários outros mecanismos de ligação conectam a leptina ao sistema adrenérgico. Foi demonstrado que o transporte da leptina através da barreira hemato-encefálica é reforçado pela adrenalina e por outros agentes mais seletivos para os receptores α -1 adrenérgicos (Auwerx et al., 1998).

Em resumo, a estimulação do receptor β -3 adrenérgico é associada com perda de peso, e seu bloqueio faz o efeito contrário. Como ocorre com todos os agentes pró-adrenérgicos, a perda de peso pode ocorrer potencialmente via dois mecanismos: um mecanismo central, onde a ativação dos receptores adrenérgicos do SNC reduz o apetite, e um mecanismo periférico, onde a ativação dos receptores β -3 adrenérgicos nas células adiposas provoca a “quebra” das gorduras e aumenta o metabolismo energético (Strosberg et al., 1996).

Injeções diretas de agonistas seletivos α -1 adrenorreceptores no PVN de ratos resultam em reduções na ingestão alimentar, enquanto que injeções intra-PVN de agonistas seletivos de α -2 adrenorreceptores estimulam a ingestão alimentar. Nos mesmos modelos, o efeito dos agonistas α -2 é revertido por pré-tratamento com antagonistas seletivos de α -1, como o Prazosin, por exemplo, sugerindo a presença de um equilíbrio antagonístico mútuo entre adrenorreceptores α -1 e α -2. O Prazosin também inibe a redução da ingestão alimentar induzida pela sibutramina em ratos (Wellman et al., 1993).

Clinicamente, não há dados que confirmem efeitos no ganho de peso com qualquer antagonista de α -adrenorreceptor. No entanto, muitas drogas psicotrópicas com alta afinidade por adrenorreceptores α -1 e/ou α -2 (ADT) são associadas com ganho de peso, enquanto que aquelas com baixa afinidade por estes receptores (SSRIs) não o são (Sachs et al., 1999). Um polimorfismo genético do adrenorreceptor de subtipo α -2b pode contribuir para a patogênese da obesidade em algumas populações (Casey et al., 2001).



Controle Central do Peso corporal

Figura 4. Possíveis mediadores centrais endógenos do peso corporal

RELAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS PSICOATIVOS (PSICOTRÓPICOS) E COMPORTAMENTO ALIMENTAR

Os medicamentos utilizados no tratamento das doenças mentais causam alteração no peso corporal, afetando muitos dos receptores que controlam o apetite, o comportamento alimentar e o gasto energético (Stahl, 1998).

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

O ganho de peso pode ser um efeito colateral que surge no início ou nos últimos estágios do tratamento com antidepressivos.

De acordo com a observação de Fava (2000) sobre modificação de peso durante tratamento com antidepressivos a curto e longo prazo, é geralmente difícil estabelecer se esta alteração realmente consiste num efeito colateral. Ela pode ser um sintoma de muitas doenças psiquiátricas ou, por outro lado, pode ser um sinal de recuperação de uma doença. É razoável que clínicos que observam aumentos no peso corporal atribuam este efeito ao fato de que o paciente se sente melhor e, assim, está se alimentando mais ou melhor. Similarmente, o aumento de peso pode ser uma sugestão de que houve uma redução na ansiedade ou na agitação, com a conseqüente redução do gasto calórico (Fava et al., 1996).

O efeito dos ADTs no peso corporal é bem documentado tanto a curto como a longo prazo. Muitos estudos têm se focalizado nos ADTs mais utilizados, como a amitriptilina e a imipramina, e os resultados mostram que o ganho de peso é um efeito adverso comum associado ao ADT, mesmo que a droga seja utilizada por apenas um mês (Fernstrom et al., 1988). Em um estudo conduzido

por Anseau et al., o uso de amitriptilina mostrou um significativo ganho de peso após 5 semanas de uso. Finalmente, o efeito do tratamento com ADT no peso a curto termo é confirmado por Fernstrom et al., que encontraram um ganho de peso superior a 5 kg em 15% de 52 pacientes que receberam imipramina durante 16 semanas de tratamento (Frank et al., 1990).

Muito se tem discutido sobre os possíveis mecanismos pelos quais os ADTs podem induzir ao ganho de peso. Estes mecanismos incluem: a) um marcado aumento na preferência por doces e apetite excessivo, provavelmente provocado por um bloqueio nos receptores H1; b) mudanças na regulação das reservas de gordura corporal por modulação hipotalâmica de neurotransmissores; e c) em alguns casos, melhoria clínica (Fava, 2000).

De acordo com McIntyre et al., os receptores 5Ht2c são antagonizados pelos ADTs. Estes antagonizam receptores H1 e adrenorreceptores α -1 e α -2 (os dois últimos são associados a ganho de peso) (Sussman, 1999). Além disso, Casey mostrou que dois antidepressivos com alta afinidade por H1 (amitriptilina e mirtazapina) provocam ganho de peso marcado.

Pacientes que ganham peso com tratamento à base de amitriptilina ou nortriptilina mostraram elevações nos padrões de receptores solúveis de TNF- α que precederam o aumento do IMC. A hipótese, nestes casos, foi a de que mudanças nos níveis de receptores são um marcador sensível para a atividade do TNF- α , tornando, assim, os sistemas TNF- α críticos no que diz respeito ao ganho de peso induzido pelos antidepressivos tricíclicos (ADT) (Hauer et al., 1998).

O TNF- α mostrou, ainda, aumento na liberação de leptina dos adipócitos, e a ativação do TNF- α subsequente à exposição a antipsicóticos e antidepressivos precedeu o ganho de peso. No entanto, o mecanismo completo do TNF- α na regulação do comportamento alimentar ainda está sob investigação (Hinze-Selch et al., 2000).

ESTABILIZADORES DE HUMOR

Muitas das drogas convencionais utilizadas no tratamento da doença bipolar causam aumento significativo no ganho de peso corporal. O lítio frequentemente promove este efeito, ocorrendo, em média, em 1/3 a 2/3 dos pacientes. O valproato de sódio, o estabilizador de humor mais prescrito nos Estados Unidos, tem sido consistentemente associado a ganho de peso. Os dados sobre a carbamazepina são mais confusos, mas também indicam uma associação com ganho de peso, apesar de ocorrer em menor incidência e magnitude do que a associada com o valproato e o lítio (Chen et al., 1990). Outros anticonvulsivantes que estão atualmente sendo avaliados no tratamento da doença bipolar são a gabapentina, a lamotrigina, o topiramato e a tiagabina. Esses agentes mais novos requerem posteriores validações quanto à sua segurança e eficácia no tratamento da doença bipolar. Alguns deles, como a lamotrigina, parecem mais neutros em relação ao peso, enquanto que outros, como o topiramato, podem, na verdade, promover a perda de peso e poderiam ser úteis no manejo do ganho de peso induzido pelos psicotrópicos (Ackerman et al., 1998).

Os inibidores da recaptção de serotonina, incluindo os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRI), juntamente com os inibidores de recaptção de noradrenalina (SNRI), também podem reduzir o apetite, ao menos de forma aguda. A fluoxetina, o mais anorexígeno dos SSRIs, com indicação específica para a bulimia, é também o único SSRI com atividade agonista no 5HT_{2c}, junto com suas propriedades de bloqueio de recaptção de serotonina. O supressor de apetite sibutramina funciona através de um bloqueio na recaptção da noradrenalina e da serotonina (Yoon et al., 1998).

ANTIPSIÓTICOS

As drogas antipsicóticas, tanto as convencionais quanto as de nova geração, afetam vários sistemas de neurotransmissores no cérebro, os quais, por sua vez, podem influenciar a ingestão alimentar. Virtualmente, todos os sistemas de receptores bloqueados pelas medicações antipsicóticas são estimulados por medicações que promovem a perda de peso – como exemplo, os antipsicóticos bloqueiam o receptor de dopamina D₂ e o receptor noradrenérgico α -1, que são precisamente os caminhos estimulados pelas anfetaminas e drogas pró-adrenérgicas, algumas vezes utilizadas para promover a perda de peso (Wirshing, 2000).

Os antipsicóticos possuem a característica de antagonistas dos receptores D₂ centrais. Em geral, isto é aceito como o fator-chave no tratamento da esquizofrenia (Fava, 2000).

Os antipsicóticos de nova geração tendem a ser caracterizados por uma combinação de atividade de antagonismo nos receptores D₂ e 5HT_{2c}.

Geralmente, eles têm altas afinidades com o receptor 5HT_{2c}, e esta propriedade pode, em parte, conferir eficácia antipsicótica adicional e reduzir efeitos colaterais extrapiramidais. Além disso, muitos agentes atípicos, como a clozapina, são antagonistas dos receptores H₁ e β₃ e α-1 adrenérgicos. Portanto, as diferentes atividades dos antipsicóticos nos diferentes receptores e sistemas de neurotransmissores podem definir suas propensões para o ganho de peso (Meyer, 2001). Alguns exemplos:

1. *Haloperidol* - Apresenta alta afinidade pelo receptor D₂ e afeta levemente o receptor 5HT_{2c}, provocando ganho de peso mínimo.
2. *Tioridazina* - É um dos antipsicóticos convencionais que possui a mais alta capacidade de ganho de peso, ou seja, tem afinidade mais alta por α-1 adrenorreceptores e receptores muscarínicos de acetilcolina M₁ do que por D₂, H₁ e 5 HT₂.
3. *Clorpromazina* - sugere-se que bloqueia os receptores de serotonina, noradrenalina e dopamina, mas ainda não foi possível concluir qual das três rotas foi seletivamente afetada pelos antipsicóticos (Allison et al, 2001).

O ganho de peso causado por diferentes neurolépticos reflete as ações farmacológicas diferenciais dos antipsicóticos mais novos. A maioria das pesquisas nesta área focaliza o sistema serotoninérgico, que desempenha uma função importante na regulação da ingestão alimentar. O antagonismo dos receptores da serotonina (5HT) e a sub-regulação (*down-regulation*) dos locais de 5HT₂ podem explicar a estimulação do apetite, a reduzida sensação de saciedade e o aumento da ingestão calórica, que levam ao ganho de peso corporal (Sargent et al., 1997). Os antipsicóticos, como a clozapina, a zotepina

e os neurolépticos tradicionais de baixa potência, também têm uma alta afinidade pelo receptor histamínico H1, mostrando, portanto, efeitos sedativos, que podem provocar reduzida atividade física e, conseqüentemente, em caso de manutenção da mesma ingestão, um aumento do peso corporal (Kurzthaler et al., 2001).

Adicionalmente, a ativação do apetite pela histamina tem há muito sido sugerida por observações de que antagonistas de H1 não são somente sedativos, mas também aumentam o apetite e o peso em animais experimentais e em humanos. Estudos com antidepressivos e antipsicóticos sugerem que a sedação e o ganho de peso em humanos são proporcionais à sua habilidade de bloquear estes receptores H1 (Canpfield et al., 1998). Um caso recente registrado por Sacchetti et al. sugere que a nizatidina, um antagonista do receptor H2, pode controlar o ganho de peso induzido pela olanzapina em pacientes com esquizofrenia. Assim, os antipsicóticos atípicos que causam ganho de peso podem interferir nestes receptores histaminérgicos a fim de interromper a regulação da saciedade e do gasto energético (Stahl et al., 1996).

Um mecanismo adicional de antipsicóticos com efeitos anticolinérgicos é o de indução de xerostomia, com a subseqüente indução de sede. Pacientes que sofrem deste efeito colateral geralmente bebem grandes quantidades de líquidos altamente calóricos, resultando em aumento do peso corporal. Uma correlação observada com o uso de clozapina e olanzapina – os dois antipsicóticos associados com o mais alto nível de ganho de peso – envolve o

aumento dos níveis de leptina sérica. Entretanto, pensa-se que estes achados são secundários ao ganho de peso (Taylor et al., 2000).

INIBIDORES DO APETITE

O mecanismo do receptor 5HT_{2c} também pode permear a redução do peso em humanos que ingerem supressores de apetite. A fenfluramina (supressor), por exemplo, libera serotonina das terminações nervosas para atuar em todos os receptores 5HT, mas, na verdade, é possível que a ação específica da serotonina sobre o receptor 5HT_{2c} seja a de real importância, já que a fenfluramina e seu metabólito, a norfenfluramina, também podem ser agonistas no receptor 5HT_{2c} (Davis et al., 1996)

Em geral, drogas que estimulam o receptor D₂ são mais provavelmente associadas a perda de peso ou nenhum ganho de peso em um curto prazo de tempo. Exemplos disso são as drogas anoréxicas clássicas, como a fentermina, a dietilpropiona e as anfetaminas. Por outro lado, drogas que bloqueiam os receptores D₂ são provavelmente associadas com ganho de peso, como os antipsicóticos convencionais e atípicos (Meltzer et al., 1991).

A droga anorexígena sibutramina aumenta a noradrenalina periféricamente nos receptores β -3 adrenérgicos no tecido adiposo, estimulando, assim, a termogênese e o consumo de oxigênio, com conseqüente perda de peso (Bray et al., 1999).

COMENTÁRIOS FINAIS ????????

Assim como a regulação do peso envolve fatores complexos ainda não completamente elucidados, de interação de proteínas orexígenas, proteínas anorexígenas, neurotransmissores e neuromoduladores com ação periférica e central, a modificação de peso induzida por drogas psicoativas igualmente envolve um fenômeno complexo ainda parcialmente elucidado, e extremamente desafiador para a Equipe Técnica envolvida no cuidado do paciente (Médico, Enfermeiro, Nutricionista, Terapeuta Ocupacional e Fisioterapeuta). O aumento de peso atualmente preocupa mais pelo risco cardiovascular e morbimortalidade associados (infarto do miocárdio, diabetes mérito, hipertensão arterial, etc) do que pela parte estética. Para complicar, nem sempre é possível simplesmente suspender a droga suspeita de aumentar o peso, uma vez que esta pode não ter equivalente no controle de sintomatologia. Além disso, muitas vezes a alteração de peso está associada à interação de efeitos de múltiplas drogas, como muitas vezes se observa no cuidado clínico. Assim, a abordagem correta deve envolver observação cuidadosa e trabalho em parceria da Equipe, paciente e familiar. Este último é outra peça essencial, menosprezada com freqüência, e que pode ter importância decisiva na escolha e disponibilidade de alimentos, no cumprimento de dieta, na motivação para suportar desconfortos e na adesão a regime medicamentoso. Além disso, a maior parte da informação sobre efeitos de drogas psicoativas sobre peso provém de observação de adultos, mostrando a existência de uma lacuna no conhecimento sobre estes efeitos em crianças e adolescentes. Ao mesmo tempo, existe a evidência de que uma criança e adolescente obesa apresenta grande probabilidade de manter a obesidade ao longo da vida. Isto mostra a

importância do aumento do conhecimento sobre o efeito destes tratamentos e riscos associados.

1.2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

1.2.1 Justificativa do Estudo

A proposta deste estudo justifica-se pela evidência de aumento de peso nas crianças e adolescentes do Abrigo Infantil Feminino da Fundação de Proteção Especial do Rio Grande do Sul durante seu abrigamento e evidências de alterações de peso e metabólicas com o uso de substâncias psicoativas.

1.2.2 Objetivos

1.2.2.1 Objetivo Geral

Verificar a associação entre o uso de drogas psicoativas e mudanças de IMC em crianças e adolescentes do Abrigo Infantil Feminino da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social (vinculado anteriormente à FEBEM / RS) ao longo de 12 meses.

1.2.2.2 Objetivos Específicos

- Comparar o IMC médio das crianças e adolescentes antes do início do uso de medicamentos psicoativos com o IMC médio das crianças e adolescentes sem medicação;
- Comparar o IMC médio das crianças e adolescentes após um ano de tratamento com medicamentos psicoativos com o IMC médio dos que não utilizaram medicação, no mesmo período de tempo;

1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yanovski JA, Yanovski SZ. Recent advances in basic obesity research. JAMA 1999;282:1504-6.
2. Nascimento, GN. Obesidade na infância e adolescência. Qualidade em alimentação e nutrição 2000;12:16-17.
3. Lee RD, Nieman DC. Nutritional assessment. 2nd edition. St. Louis: Mosby, 1996. p.242-3.
4. Aronne LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. J Clin Psych 2001;62:13-22.
5. Rickert VI. Adolescent nutrition. New York: Chapman & Hall, 1996. p.199-219.
6. WHO - World Health Organization. Global database on obesity and body mass index in adults, 2001. Available at: http://www.who.int/nut/db_bmi.htm. Accessed June 4, 2001.
7. Wilson GT, Fairburn CG. Cognitive treatments of eating disorders. J Consult Clin Psychol 1993;61:261-9.
8. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. J Clin Psych 2001;62:23-9.
9. Stahl SM. Neuropharmacology of obesity: my receptors made me do it (brainstorms). J Clin Psych 1998;59:447-8.
10. Penicaud L, Cousin L, Leloup C, et al. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. Nutrition 2000;16:903-8.

11. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996;87:377-89.
12. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nut* 1998;68:1157-73.
13. Casey DE, Zorn SH. The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psych* 2001; 62:4-9.
14. Karla SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68-100.
15. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, et al. Food intake and the regulation of body weight. *Annu Rev Psychol* 2000;51:255-77.
16. Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Rev* 1987;8:256-87.
17. Dananberg J, Caro JF. Obesity. *Endocrinology* 2001;615-30.
18. Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annu Ver Med* 2001;52:339-51.
19. Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K, et al. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nat Med* 2002;8(8):825-830.
20. Tempel DL, Leibowitz KJ, Leibowitz SF. Effects of PVN galanin on macronutrient selection. *Peptides* 1988;9:309-14.

21. de Lecea, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamic-specific peptide with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:322-7.
22. Lu D, Willard D, Patel IR, et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating hormone receptor. *Nature* 1994;371:799-802.
23. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DGA, Seal LJ, Kong WM, Edwards CMB, Abusnana S, Sunter D, Ghatei MA, Bloom SR. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary-thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 2000;105:1005-11.
24. Lin SL, Wilber JF. Appetite regulation. *Endocrinology* 2001;42:600-4.
25. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, et al. Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH)-lesioned rats: evidence for loss of its satiety effect in VMH-lesioned rats. *Endocrinology* 1997;138:947-54.
26. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999;156:312-4.
27. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
28. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moino L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3.

29. Smith-Kirwin S, O'Connor D, DE Johnston J, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1810-13.
30. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-8.
31. Senaris R, Garcia-Carbbalero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, Dieguez C, Casanueva FF. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997;138:4501-4.
32. Yuan CS, Attele AS, Dey L, Xie JT. Peripheral gastric leptin modulates brain stem neuronal activity in neonates. *Am J Physiol* 1999;277:G626-30.
33. Yuan CS, Attele AS, Dey L, Xie JT. Gastric effects of cholecystokinin and its interaction with leptin on brainstem neuronal activity in neonatal rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:177-82.
34. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995;44:1467-70.
35. Baskin DG, Figlewicz Lattemann D, Seeley RJ, et al. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res* 1999;848:114-23.
36. Garlicki J, Konturek PK, Majka J, et al. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol* 1984;246:R776-87.

37. Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol* 2000;278:R882-1890.
38. McMinn JE, Sindelar DK, Havel JP, Schwartz MW. Leptin deficiency induced by fasting impairs the satiety response to cholecystokinin. *Endocrinology* 2000;141:4442-8.
39. McLaughlin CL, Baile CA. Obese mice and the satiety effects of cholecystokinin, bombesin and pancreatic polypeptide. *Physiol Behav* 1981;26:433-7.
40. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, et al: Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996;271:R848-56.
41. Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al: Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72-6.
42. Qu D, Ludwig D, Gammeltoft S, et al. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior. *Nature* 1996;380:243-7.
43. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psych* 2001;62:45-66.
44. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DGA, Seal LJ, Kong WM, Edwards CMB, Abusnana S, Sunter D, Ghatei MA, Bloom SR. The central

- melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary-thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 2000;105:1005-11.
45. White J, Kershaw M. Increased Hypothalamic neuropeptide Y expression following food deprivation. *Mol Cell Neurosci* 1990;1:41-8.
46. Bullo-Bonet M, Garcia-Lorda P, Lopez-Soriano FJ, et al. Tumour necrosis factor, a key role in obesity? *FEBS Lett* 1999;451:215-9.
47. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-9.
48. Cakir B, Yonem A, Guler S, Odabasi E, Demirbas B, Gursoy G, Aral Y. Relation of leptin and tumor necrosis factor alpha to body weight changes in patients with pulmonary tuberculosis. *Horm Res* 1999;52:279-83.
49. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4080-2.
50. Liu Q, Bai C, Chen F, Wang RP, MacDonald T, Gu MC, Zhang Q, Morsy MA, Caskey CT. Uncoupling protein-3: a muscle-specific gene upregulated by leptin in ob/ob mice. *Gene* 1998;207:1-7.
51. Nakamura Y, Nagase I, Asano A, et al. Beta 3-adrenergic agonist up-regulates uncoupling proteins 2 and 3 in skeletal muscle of the mouse. *J Vet Med Sci* 2001;63:309-14.
52. Boss O, Bachman E, Vidal-Puig A, et al. Role of the beta (3)-adrenergic receptor and/or or a putative beta (4) adrenergic receptor on the

- expression of uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:870-6.
53. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-6.
54. Dourish CT. Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatments for obesity? *Obes Res* 1995;4:449S-62S.
55. Curzon G, Gibson EL, Oluyoni AD. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5HT receptors but not on 5HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1998;18:21-5.
56. Green JP. Histamine. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW et al(eds). *Basic neurochemistry* 1994. New York:Raven Press, 1994.
57. Rossner S. H₂ receptor blockaders and weight control. *Lakartidningen* 2000;97:3299-304.
58. Stoa-Birketvedt G, Lovhaug N, Vonen B, Florholmen J. H₂ receptor agonist reduces food intake and weight gain in rats by non-gastric acid secretory mechanisms. *Acta Physiol Scand* 1997;161(4):489-94.
59. Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J* 1989;82:611-7.
60. Ginsberg, DL. Column. *Psychopharmacology Journal Watch. Primary Psychiatry* 2000;7(5):13-17.
61. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, et al. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000;16:843-57.

62. Terry P, Gilbert DB, Cooper SJ. Dopamine receptor subtype agonists and feeding behavior. *Obes Res* 1995;3(suppl 4):515S-23S.
63. Nagase I, Yoshida T, Saito M. Up-regulation of uncoupling proteins by α -adrenergic stimulation in L6 myotubes. *FEBS Lett* 2001;494:175-80.
64. Gong DW, He Y, Krars M, Reitman R. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, β 3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997;272:24129-32.
65. Grujic D, Susulic VS, Harper ME, et al. Beta 3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta 3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake: a study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem* 1997;272:17686-93.
66. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42.
67. Strosberg AD, Pietri-Rouxel F. Function and regulation of the β -3 adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:373-81.
68. Wellman PJ, Davies BT, Morien A, et al. Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus alpha 1-and alpha 2-adrenergic receptors. *Life Sci* 1993;53:669-79.
69. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with the use of psychotropics. *J Clin Psychiatry* 1999;60(supl 21):16-19.
70. Korbonits M. Leptina and the thyroid – a puzzle with missing pieces. *Clin Endocrinol* 1998;49:569-72.

71. Yoshida T, Monkawa T, Hayashi M, Saruta T. Regulation of expression of leptin RNAm and secretion of leptin by thyroid hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:822-6.
72. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Peloux V, Cassuto A, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
73. Nilni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg AN, Bjorbaek C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis: evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem* 2000;275:36124-33.
74. Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest* 2000; 105:859-61.
75. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Rand WM, Flier JS, Lechan RM. Arcuate nucleus ablation prevents fasting-induced suppression of proTRH mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroendocrinology* 1998;68:89-97.
76. Ahima RS, Saper CB, Fier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrin systems. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:263-307.
77. Stahl SM. How to appease the appetite of psychotropic drugs (brainstorms). *J Clin Psych* 1998;59:500-1.
78. Fava M, Rosenbaum JF. Treatment-emergent side effects of the newer antidepressants. In: Jefferson JW, Greist JH, eds. *The Psychiatric Clinics*

- of North America:Annual of Drug Therapy. Vol 3. Philadelphia, PA: Saunders Co 1996:13-29.
- 79.Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res.* 1998;26:265-71.
- 80.Frank E, Kupfer DJ, Bulik CM, Levenson JA. Imipramine and weight gain during the treatment of recurrent depression. *J Affective Dis* 1990;20:165-72.
- 81.Fava M. Weight gain during short-and long-term treatment with antidepressants. *Primary Psychiatry* 2000;7(5):28-32.
- 82.Sussman N, Ginsberg D. Effects of psychotropic on weight. *Psychiatr Ann* 1999;29:580-94.
- 83.Hauner H, Bender M, Haastert B, et al. Plasma concentrations of soluble TNF- α receptors in obese subjects. *Int J Oes Relat Metab Disord* 1998;22:1239-43.
- 84.Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of antidepressants on weight and on the plasma levels of leptin, TNF-alpha and soluble TNF receptors: a longitudinal study in patients treated with amitriptyline or paroxetine. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:13-9.
- 85.Chen Y, Silverstone T. Lithium and weight gain. *Int Clin Psychopharmacology.* 1990;5:217-25.
- 86.Ackerman S, Nolan LJ. Bodyweight gain induced by psychotropic drugs. *CNS Drugs* 1998;9:135-51.
- 87.Yoon JH, Tecott LH. The role of serotonin 5-HT_{2c} receptor in obesity. *Primary Psychiatry* 1998;5:82-8.

88. Wirshing DA. Weight gain associated with novel antipsychotic medications. *Primary Psychiatry* 2000;7(5):59-62.
89. Fava, M
90. Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 27):27-34.
91. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 7):22-31.
92. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, et al. 5HT_{2c} receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology*.1977;133:309-12.
93. Kurzthaler I, Fleischhacker WW. The clinical implications of weight gain in schizophrenia. *J Clin Psych*. 2001;62:32-37.
94. Canpfield ref.?
95. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press, 1996.
96. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:416-32.
97. Davis R, Faulds D. Dexfenfluramine: an updated review of its therapeutic use in the management of obesity. *Drugs* 1996;52:696-724.
98. Meltzer HY. Mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1991;17:263-87.
99. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.

2 ARTIGO



ARTIGO (VERSÃO EM PORTUGUÊS)

EVOLUÇÃO DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXPOSIÇÃO A MEDICAMENTOS PSICOATIVOS: UM ESTUDO CONTROLADO EM ABRIGADOS DA SECRETARIA DO TRABALHO, CIDADANIA E ASSISTÊNCIA SOCIAL – STCAS - RS

Martha Guerra Belmonte de Abreu, Rocelana Restelato, Denise Righetto Ziegler,
Paulo Belmonte de Abreu, Flavio Kapckzinski

(R. Psiquiatr. RS, 23(2):91-98, mai./ago.2001)

EM PORTUGUÊS¹

EVOLUÇÃO DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXPOSIÇÃO A MEDICAMENTOS PSICOATIVOS: UM ESTUDO CONTROLADO EM ABRIGADOS DA SECRETARIA DO TRABALHO, CIDADANIA E ASSISTÊNCIA SOCIAL – STCAS - RS

Martha Guerra Belmonte de Abreu*
Rocelana Restelato**
Denise Righetto Ziegler ***
Paulo Belmonte de Abreu ****
Flavio Kapckzinski *****

* Nutricionista da STCAS (ex-FEBEM), Sanitarista e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da UFRGS.

**Acadêmica de Nutrição da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

***Professora do Curso de Nutrição, Mestre e Doutoranda em Bioquímica na UFRGS.

**** Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS

***** Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS

INTRODUÇÃO

O presente estudo observou a evolução de peso e altura em um grupo de crianças e adolescentes do sexo feminino, residentes em um Abrigo Institucional da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social (vinculado anteriormente à FEBEM / RS - Fundação Estadual do Bem Estar do Menor), comparando as diferenças entre as expostas a medicamentos psicoativos e as não expostas.

De acordo com resultados obtidos através das avaliações nutricionais sistemáticas ao longo de vários anos, observou-se que, principalmente as meninas adolescentes que ingressavam nas instituições da FEBEM, após algumas semanas ou meses, passavam a apresentar peso acima da média para sua altura e idade ou

¹ Publicado na Revista de Psiquiatria do Rio Grande do sul 23(2) 91-98 mai-ago 2001

sobrepeso (relatório avaliação nutricional IEF-FEBEM-1995). Para contornar o problema, fazia-se o acompanhamento nutricional, orientando as adolescentes em relação à quantidade adequada de alimento a ser ingerida. O contexto psicossocial do ambiente do Abrigo, caracterizado pelo afastamento do lar de origem facilitava o uso do alimento como uma "válvula de escape" para as privações sofridas. Aliado a este problema, grande parte destas adolescentes recebiam medicamentos psicoativos que apresentam um potencial para favorecer o ganho de peso com exposição prolongada. Este efeito das drogas psicoativas é relativamente conhecido nos adultos, mas há poucos registros de seu efeito em crianças e adolescentes. Ao mesmo tempo, seu uso nesta faixa etária tem aumentado nas últimas décadas, o que passou a apresentar problemas adicionais devido à possibilidade de ganho ponderal e conseqüente obesidade. Portanto, o aumento de peso nestas crianças e adolescentes poderia ser atribuído, tanto à maior ingestão alimentar provocada pelo aumento da oferta de alimento, quanto ao efeito do ambiente e das drogas psicoativas sobre a ingestão alimentar. Este trabalho foi elaborado na tentativa de esclarecer estas dúvidas.

A Obesidade na infância e adolescência: O número de indivíduos obesos nas últimas décadas tem aumentado em proporções epidêmicas e a uma velocidade alarmante (cerca de 50% em 15 anos) em ambos os sexos, e em todas as faixas etárias e classes sociais (1), constituindo (junto com suas complicações) um terço dos atendimentos médicos ambulatoriais e hospitalares (2), com um rápido aumento nos últimos 15 anos (3). 31% dos homens e de 35% das mulheres adultas são consideradas obesas (20% acima de seu peso corporal ideal) (4), contra 27% das crianças e 21% dos adolescentes (54% e 39% mais altos que 20 anos atrás). A obesidade na infância e na adolescência pode evoluir para a vida adulta, o que aumenta a importância da detecção precoce, analisando antecedentes neonatais,

familiares e alimentares (5). O Registro Nacional de Educação do Colesterol na Obesidade dos EUA cita que "crianças obesas apresentam maior risco para diversos problemas de saúde, incluindo capacidade reduzida para o trabalho (complicações ortopédicas e pulmonares), resistência à insulina e hipertensão". Elas também apresentam dificuldades no ajustamento social e psicológico. A obesidade em crianças é diretamente relacionada a colesterol VLDL e LDL aumentados e inversamente relacionada a colesterol HDL e é também associada com fatores de risco para doença coronariana múltipla. Além disto, crianças obesas entram na puberdade mais cedo do que as não obesas, resultando em um menor tempo de crescimento ósseo e, por fim, em estatura menor (5).

Do ponto de vista epidemiológico, tudo conduz às explicações ambientalistas, uma vez que, nas últimas décadas, não ocorreram alterações substanciais nas características genéticas de tais populações, enquanto que as mudanças nos hábitos alimentares foram consideráveis (1). Apesar de comum na infância e na adolescência, raramente seus portadores são enviados para tratamento. A criança que cresce com obesidade não tratada torna o tratamento mais difícil e apresenta um risco aumentado de problemas médicos e psicológicos. Portanto, a detecção precoce e a intervenção apropriada por uma equipe treinada em obesidade na adolescência, são essenciais para a prevenção da obesidade mórbida e para a normalização do peso no adolescente obeso (6,7). Existem fatores específicos contribuindo para a obesidade do adolescente que necessitam ser avaliados, tais como problemas médicos (diabetes, problemas ortopédicos, asma e etc.), hábitos de vida, predisposição genética, aspectos psicológicos e emocionais relativos à alimentação e desconforto demasiado (6,7). Como qualquer um destes itens pode ocorrer sozinho ou combinado, é importante a avaliação individual de cada um antes de determinar o tratamento, para obter uma resposta positiva em longo prazo (6). A obesidade é um dos transtornos mais

refratários da medicina. Sem tratamento, a grande maioria das pessoas obesas continuará a ganhar peso, enquanto as que perdem peso pelos métodos convencionais provavelmente vão recuperá-lo dentro de cinco anos. Foi, por fim, observado que as probabilidades de recuperação da maioria das formas de câncer são substancialmente melhores do que as do controle da obesidade (8).

Efeito de drogas psicoativas sobre o peso de crianças e adolescentes: No final do século XX foi alcançada uma melhora na identificação (9) e tratamento dos transtornos psiquiátricos, em conjunto com o maior uso de drogas psicoativas. Isto trouxe também um aumento de registros de efeitos colaterais e interações farmacológicas (10), particularmente o aumento do peso corporal (11). Além de representar um fator de risco para a obesidade, os medicamentos podem também representar potenciais agentes terapêuticos da obesidade. Além do simples monitoramento do peso, psiquiatras que entendem a farmacologia da obesidade podem ser capazes de explorar esta informação para criar seleções de drogas, trocas ou combinações para reverter o ganho de peso induzido pelas drogas psicotrópicas. Em geral, as drogas que estimulam os receptores 5HT_{2c}, D₂ ou α -3-Adrenérgicos são mais associados com perda de peso em curto prazo ou nenhum ganho de peso. Por outro lado, drogas que bloqueiam os receptores 5HT_{2c}, H₂ e D₂ associam-se a ganho de peso em curto prazo (12).

As ações em longo prazo das drogas psicotrópicas geralmente são opostas às daquelas de curto prazo. Portanto, pode-se esperar que estes padrões sejam revertidos em longo prazo. O que tem sido observado é que a perda de peso ocorrida em curto prazo por pacientes no tratamento agudo não continua quando eles mantêm o tratamento, e os que inicialmente ganham peso em curto prazo apresentam ainda maior ganho de peso com tratamento em longo prazo. Os medicamentos anorexígenos

clássicos (anfetaminas, fentermina, dietilpropiona e outros) aumentam a liberação de Dopamina e são estimuladores indiretos de receptores D2. Infelizmente, estes agentes são famosos não somente por induzir a rápida tolerância às ações supressoras do apetite, mas também por causar abuso quando administrados em longo prazo. Vários antidepressivos e antipsicóticos estão associados a ganho de peso. Os antidepressivos tricíclicos e mirtazapina bloqueiam os receptores H1. Todos os antipsicóticos bloqueiam os receptores D2 em algum grau, e muitos têm um efeito triplo indesejado que inclui o bloqueio de três receptores ao mesmo tempo (D2, H1 e 5HT2c). Isto pode explicar em parte a incidência freqüente de obesidade e ganho de peso em pacientes que ingerem não só antipsicóticos convencionais, mas especialmente os mais novos antipsicóticos (12).

Muitos fatores podem contribuir para a obesidade entre os pacientes psicóticos. A doença por si só pode causar apatia crônica e inatividade. A institucionalização crônica e a pobreza podem acarretar a nutrição deficiente e obesidade. Além disto, os pacientes podem sofrer efeitos colaterais da medicação como boca seca, o que faz com que eles bebam grandes quantidades de líquidos altamente calóricos. Com o uso de antidepressivos o ganho de peso pode ser considerado como um efeito colateral que surge no início ou durante os estágios tardios do tratamento. Por sua vez, este ganho de peso pode ser clinicamente significativo. Parece que os antidepressivos tricíclicos têm maior probabilidade de causar ganho de peso do que os antidepressivos novos (4).

Para manejo do ganho de peso induzido pelas drogas psicotrópicas pode-se tentar o uso de outros medicamentos. A troca por um agente que não interaja com os receptores que levam ao ganho de peso é o mais atraente, mas nem sempre possível. Todas as interclasses disponíveis alternativas podem compartilhar os mesmos efeitos indesejáveis. Neste caso, no entanto, observações clínicas empíricas sugerem que

alguns pacientes podem apresentar diferentes respostas a drogas que têm o mesmo mecanismo. Assim, a troca dentro da mesma classe pode ser uma tentativa (12).

OBJETIVOS DO ESTUDO

Verificar a associação entre o uso de drogas psicoativas e mudanças de IMC em crianças e adolescentes do Abrigo Infantil Feminino da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social, vinculado anteriormente à FEBEM / RS, comparado com mudanças de IMC em crianças e adolescentes deste abrigo sem exposição à medicação psicoativa.

MÉTODOS

Os indicadores utilizados para a avaliação antropométrica foram peso, estatura, idade e Índice de Massa Corporal (IMC), também conhecido como Índice de Quetelet. A rotina de avaliação nutricional nos abrigos adota o uso de percentis da tabela do NCHS, mas no presente estudo foi selecionado o índice de massa corporal (IMC) por ser considerada a medida mais confiável para estudos populacionais de adolescentes (6), sendo recomendada pelo National Institutes of Health para avaliação médica de pacientes (13), e por ser a mais citada em artigos científicos (18.279 citações com o título BWI (IMC) contra 500 com NCHS (Percentis), no Banco de Dados PUBMED em outubro de 2001(14). Os dados foram coletados através dos prontuários de saúde das adolescentes abrigadas (data de nascimento, medicamentos utilizados e dosagem, peso e estatura). O peso foi medido numa balança de plataforma, com trava e pesos móveis. A pessoa ficou no centro da balança, com o peso distribuído entre os pés, sem roupas e sem sapato. O peso foi arredondado para as 100 gramas mais próximas. A altura foi medida numa balança de plataforma, com a pessoa sem sapatos, mantendo os joelhos unidos e as costas mais eretas possível; os calcanhares, nádegas, ombros e

cabeça tocavam a superfície vertical do dispositivo de medida; a cabeça foi posicionada no plano horizontal de Frankfort e os braços ficaram caídos livremente, com as palmas das mãos viradas para as coxas. A barra horizontal foi pressionada sobre a cabeça. A medida foi arredondada para os 0,1 cm mais próximos. As medidas recentes de peso e altura foram coletadas pela investigadora e as demais retiradas do prontuário de saúde. Fez-se o levantamento de medicamentos psicoativos utilizados por cada abrigada, período de consumo e dosagem dos mesmos.

Estes dados de prontuário foram registrados pelos investigadores em conjunto com sua atividade de vigilância nutricional permanente do Abrigo.

Definição de sujeitos do estudo: Foram estudadas todas as crianças e adolescentes do sexo feminino, com idade entre 7 e 21 anos, e que se encontravam abrigadas no Abrigo Infantil Feminino, da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social (STCAS) (anteriormente vinculado à FEBEM/RS), por motivos de abandono, maus tratos da família, negligência ou situação sócio-econômica precária. As mesmas encontravam-se cursando a primeira, segunda ou terceira séries do primeiro grau em escolas estaduais e municipais, e a maior parte apresentava dificuldade de aprendizagem com elevado índice de reprovação.

Avaliação nutricional As crianças e as adolescentes receberam avaliações trimestrais, com início antes do uso de medicação, e continuando por 12 meses.

Definição da amostra: Foram estudadas todas as crianças e adolescentes abrigadas ao longo de um ano no Abrigo Infantil Feminino. Foram consideradas expostas a medicamentos psicoativos (grupo Expostas) aquelas que tinham prescrição médica permanente, excluindo-se as crianças e adolescentes com prescrição eventual. Da

amostra inicial, foram excluídas as que não possuíam prontuário médico, data de nascimento, meninas evadidas por mais de três meses, deficientes físicas e gestantes. A população foi dividida de acordo com a exposição a medicamentos psicoativos, sendo observada posteriormente a mudança de IMC. Não foi feita a divisão em faixas etárias devido ao pequeno número de crianças e adolescentes abrigados (57 sujeitos).

Cálculo de diferenças entre os grupos: Foi utilizado o Programa estatístico SPSS com cálculo de teste de diferenças para dados não-paramétricos, e testes não paramétricos em variáveis não paramétricas.

RESULTADOS

O total de crianças e adolescentes avaliadas no estudo foi de 57, sendo que 26 consumiram medicamentos psicoativos e 31 não os consumiram.

Tabela 1 Comparação das características basais entre os grupos que utilizaram droga psicoativa e os que não utilizaram (n=57, STCAS/POA/RS, 1999-2000)

Variável	Grupo		Diferença	IC95%	P
	Droga Psicoativa (n=26)	Controle (n=31)			
Idade (anos)	11,06±2,02	11,61±2,66	0,55	-0,7- 1,8	0,391
Peso (Kg)	36,98±11,53	36,04±11,11	0,95	-5,08- 6,98	0,753
Altura (m)	1,37±0,12	1,38±0,09	-0,01	-0,07- 0,05	0,779
IMC (kg/m ²)	19,32±3,81	18,62±3,53	0,71	-1,24- 2,66	0,471

A Tabela 1 mostra as características basais (antes de consumir o medicamento) dos dois grupos. Observa-se que ambos apresentam semelhança nas variáveis de

idade, peso, altura e IMC (índice de massa corporal), o que assegura que os grupos constituem uma amostra homogênea, condição importante a ser considerada no estudo.

Mudanças observadas: observando-se a Tabela 2, constata-se que, apesar dos grupos com (n=26) e sem (n=31) medicamento apresentarem uma diferença estimada em 4,62 kg de peso corporal ao final de 12 meses, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa neste período. No entanto, o ganho de peso foi mais acentuado entre as pacientes que utilizaram a medicação do que entre as controles. A mudança média de peso das meninas que receberam medicamentos psicoativos foi de 5,61 kg no final de 12 meses, enquanto que a das que não receberam foi de 1,94 kg, mostrando significância estatística. Os ganhos de altura e de IMC também foram considerados estatisticamente significativos ao final de 12 meses de estudo (Tabela 2). A diferença de ganho de peso do grupo que recebeu droga psicoativa em comparação com o grupo controle apresentou uma magnitude de efeito moderado (pela escala de tamanhos de efeito de Hopkins (ref), representando um excesso médio da ordem de 3,7 kg no período de 1 ano, com $p = 0,001$).

Tabela 2 Comparação das variações entre os grupos que utilizaram drogas psicoativas e os controles após 12 meses de seguimento das 57 abrigadas do STCAS/POA/RS, entre 1999-2000

Variável	Grupo		Diferença	IC95%	P
	Droga Psicoativa (n=26)	Controle (n=31)			
Peso	42,60±12,68	37,98±10,90	4,62	1,64 a 10,88	0,145
Altura	1,42±0,11	1,41±0,08	0,01	-0,04 a 0,07	0,590
IMC	20,63±3,97	18,82±3,58	1,81	-0,19 a 3,82	0,075
ganho de peso	5,61±4,99	1,94±2,26	3,67	1,52 a 5,82	0,001
ganho de altura	0,05±0,03	0,03±0,02	0,02	0,01 a 0,04	0,001
ganho de IMC	1,31±2,05	0,20±0,94	1,11	0,22 a 1,99	0,016

Através da Figura 1 também se observa que o ganho de peso foi maior entre o grupo que utilizou medicamento em relação ao que não utilizou.

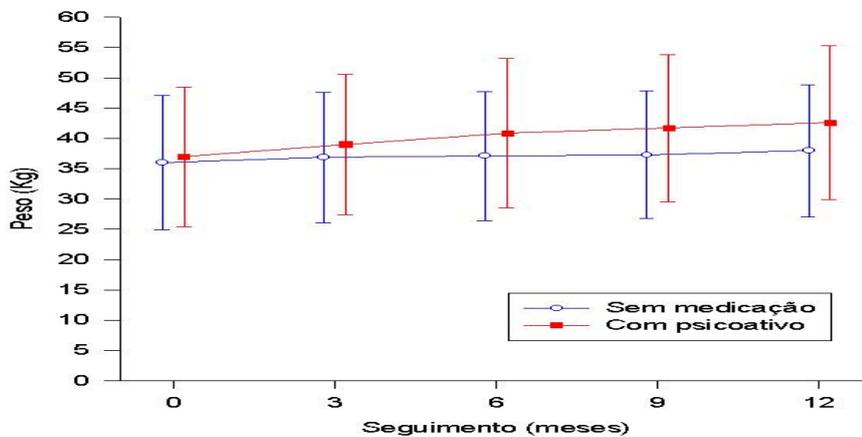


Figura 1: Variação do ganho de peso médio dos dois grupos (com e sem medicação) de 57 crianças e adolescentes do STCAS/POA/RS, observadas por 12 meses entre 1999 e 2000.

Não foi constatada diferença de ganho de altura entre os dois grupos (Figura 1).

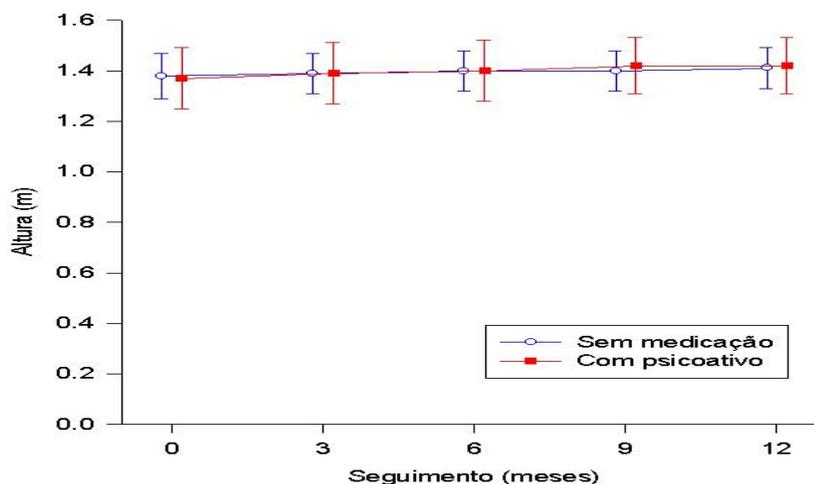


Figura 2. Comparação do ganho de altura média entre os grupos (o que utilizou medicamento e o que não utilizou) de 57 crianças e adolescentes do STCAS/POA/RS observadas por 12 meses, entre 1999-2000.

Quanto ao IMC, também pode ser observada uma diferença significativa de ganho de peso no grupo dos expostos a medicamentos, comparados com os não-expostos (Figura 3).

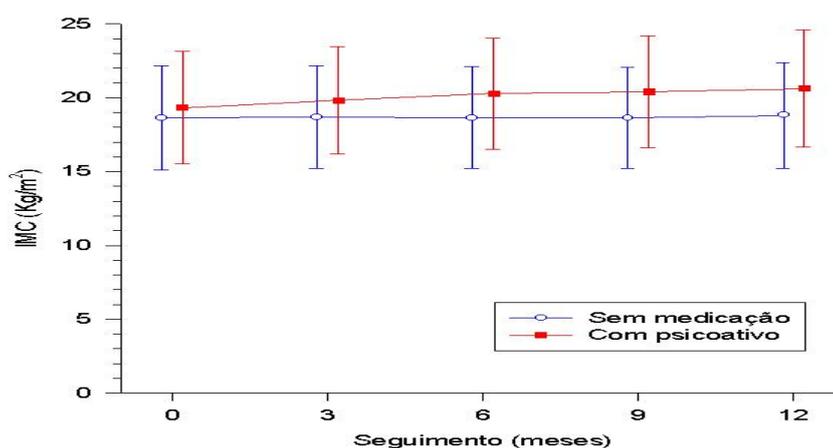


Figura 3: Comparação do ganho de IMC nos dois grupos (com e sem medicamento) de 57 crianças do STCAS/POA/RS observadas por 12 meses entre 1999-2000:

A Tabela 3 compara o ganho de peso em relação ao uso de neurolépticos, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes. Foram elaborados 3 escores de uso de droga para neurolépticos, ADT e anticonvulsivantes, de acordo com frequência de utilização de medicamentos ao longo dos 12 meses. Esses escores variavam de 0 para quem nunca utilizou a medicação até 5 para quem utilizou medicação ao longo dos doze meses de observação. Os dados descritos na Tabela 3 foram obtidos a partir de uma Regressão Múltipla, e demonstram uma relação linear e positiva entre nível de exposição a neuroléptico e ganho de peso, e ausência de efeito do uso de antidepressivos e anticonvulsivantes. Através dela é possível observar que o uso continuado de neurolépticos teve um impacto acentuado sobre o ganho de peso, correspondente a 910 g para cada um dos 5 níveis de uso de neurolépticos. Em outros termos, a paciente que utilizou o neuroléptico por 12 meses (escore 5), quando

comparada com uma que o utilizou por 8 meses (escore 3) ficou com 1,82 kg a mais do que a que não o utilizou (2 escores de diferença) após 1 ano de observação (2 X 910 g = 1,82 kg).

Tabela 3: Efeito do tempo de uso de 3 grupos de medicamentos (neurolépticos, antidepressivos e anticonvulsivantes) sobre o ganho de peso de 57 crianças e adolescentes do STCAS/POA/RS entre 1999-2000 observadas ao longo de 12 meses, estimado através de regressão múltipla.

Variável	Ganho de peso/ano/nível de uso de medicação (Coef. β)	p.
Neuroléptico	910 g	0,01
Antidepressivo Tricíclico	105 g	0,75
Anticonvulsivante	-102 g	0,77
Constante	2780 g	0,00

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os achados do estudo, apesar do tamanho reduzido da amostra, são consistentes em apontar uma associação entre a exposição a medicamentos psicoativos e ganho de peso, especialmente após 9 e 12 meses de uso continuado, sem correspondente diferença de mudança de estatura. O desenho do estudo não permite determinar causa, mas sim Risco para ganho de peso. Apesar desta limitação, a evidência de existência de risco é uma questão importante a ser observada ao se adotar regimes de tratamento medicamentoso em crianças, visto que a exposição a neurolépticos esteve associada a diferença de cerca de 1 kg a cada 2 meses de uso, em relação ao grupo que não foi exposto. Apesar de não ter se confirmado a idéia de que estes medicamentos poderiam estar associados à alteração no crescimento das crianças e adolescentes, o que se observou foi um crescimento irregular (ganho de peso e altura, porém mais ganho proporcional de peso que de altura). Isto deve ser

pensado quando ocorre a necessidade de uso de medicação psicoativa em crianças e adolescentes, inclusive em relação à situação nutricional destes usuários de medicamentos legais. Uma estratégia preventiva seria o acompanhamento sistemático destas crianças, uma vez que estas apresentam maior risco de aumento de peso do que as não expostas a drogas psicoativas. Por último, fica evidente a necessidade de se realizar estudos com maior tempo de seguimento nestes casos.

Outra questão de grande importância é a necessidade de enfoque da obesidade na criança e no adolescente dentro do contexto de seu desenvolvimento global, de seu meio familiar e do seu sistema social. Nesta visão, torna-se necessária uma abordagem tanto preventiva quanto terapêutica de indivíduos institucionalizados expostos a medicamentos psicoativos por tempo prolongado. Deve-se lembrar que neste grupo encontram-se múltiplos fatores agravantes, como a história de separação familiar e uso de um abrigo institucional como local de moradia. No entanto, dois pontos positivos que devem ser ressaltados se referem à ausência de evidência de prejuízo no crescimento destas pessoas expostas, e igual ausência de evidência de efeitos negativos da institucionalização sobre o estado nutricional, uma vez que nenhuma criança ou adolescente (tanto expostas quanto não-expostas) apresentou peso abaixo do padrão normal.

Desta forma, observou-se que houve aumento maior de peso e IMC nos abrigados expostos a tratamentos prolongados com drogas psicoativas, especialmente neurolépticos. Se antes já havia um grande número de crianças e adolescentes com sobrepeso, este número aumentou com a adoção de tratamentos com drogas psicoativas. Pela morbidade associada, e baixa taxa de redução espontânea, a obesidade pode ser considerada uma questão prioritária de saúde no grupo de abrigados da STCAS. Assim, sua detecção precoce e intervenção apropriada são essenciais para a prevenção da obesidade mórbida e normalização do peso. O

tratamento da obesidade nesta faixa etária, num contexto familiar organizado, abrange uma intervenção de resultados lentos e de difícil manejo. No ambiente institucional estudado, portanto, a situação é, ainda, mais complexa, devido à história de abandono familiar e conseqüente prejuízo sobre a estrutura emocional. Somam-se a isso os impedimentos naturais inerentes à infra-estrutura funcional.

Com o observado no estudo, de uma alta taxa de uso de drogas psicoativas e alto índice de ganho de peso e de aumento de IMC, sugere-se que os expostos devem ter reavaliada periodicamente a necessidade da continuação de uso dos fármacos, aliando a intervenção farmacológica com a atenção psicoterápica, considerando os benefícios que esta traria às crianças e às adolescentes institucionalizadas. Esta questão se mostra mais importante, ainda, no subgrupo das expostas a neurolépticos. Além da revisão continuada de uso, deve-se tentar a troca por outro medicamento com menos efeitos colaterais no caso de persistência de aumento ponderal, e em especial daqueles neurolépticos com menor efeito sobre o peso.

Os achados nas pesquisas atualmente existentes não explicam de forma satisfatória e precisa os mecanismos de indução de mudanças no peso corporal pelas drogas. Os sistemas histaminérgicos e serotoninérgicos são os mais reconhecidos. As drogas neuropsiquiátricas que modulam os sistemas de serotonina cerebral (5-hidroxitriptamina/5-HT) exercem poderosas influências no comportamento alimentar e no peso corporal. A serotonina é considerada um fator de saciedade cerebral. Em estudos animais, tratamentos que aumentam a transmissão serotoninérgica, como o uso de bloqueadores de recaptção de serotonina e do precursor da serotonina, o L-triptofano, demonstraram redução da ingestão alimentar. De forma inversa, a depleção da serotonina, seja por lesões do núcleo dorsal da rafe ou por exposição a diferentes antagonistas de receptores serotoninérgicos, produz hiperfagia e ganho de peso.

Além de ser modificado por drogas neuropsiquiátricas, o apetite pode ser alterado também por transtornos psiquiátricos ativos. A depressão, por exemplo, está associada à diminuição de apetite e à perda de peso, particularmente entre pacientes com características melancólicas. Nestas circunstâncias, os pacientes iniciam o tratamento antidepressivo tipicamente com um IMC abaixo da taxa normal e podem apresentar ganho de peso seguido ao tratamento como um sinal de recuperação da depressão. O apetite aumentado, a fissura por carboidratos e o ganho de peso podem também ser sintomas de depressão, particularmente entre pacientes deprimidos com características atípicas. Nestes pacientes, o ganho de peso nas fases iniciais do tratamento com antidepressivos pode ser devido à persistência dos tais sintomas adversos neurovegetativos (15). Por outro lado, o ganho de peso que continua, mesmo com a remissão dos sintomas depressivos, pode ser um sintoma residual da depressão ou um efeito colateral do antidepressivo. A identificação de múltiplas variáveis que atuam sobre a regulação do apetite e do peso revela uma rede de mecanismos que ainda necessita ser pesquisada mais profundamente a fim de decifrar as dúvidas que permanecem quanto aos locais e substâncias que regulam o comportamento alimentar humano normal e sob a exposição a medicamentos psicoativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aspectos Endocrinológicos da Obesidade (<http://www.gastronet.com.br/endocrin.htm>)
2. Princípios Básicos para a terapêutica da Obesidade. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade (ABESO), 1995, p.1.
3. Epstein FH, Higgins, M Human Obesity: general aspects, in: Bjorntop ,P, Brodoff, BN (Eds): Epidemiology of obesity; Philadelphia, USA, Lippincott, 1992: 330-42
4. Wirshing, Donna. Weight Gain Associated With Novel Antipsychotic Medication. Primary Psychiatry. May, 2000.
5. Rickert, Vauzhn I. Adolescent Nutrition: Assessment and Management. New York: International Thomson Publishing, 1996, 677 p.
6. Graeff, FG. Drogas Psicotrópicas e seu Modo de Ação. 2. ed. São Paulo: EPU, 1989,135 p.
7. Fava, Maurizio. Weight Gain During Short and Long-Term Treatment with Antidepressant. Primary Psychiatry. May, 2000.
8. Kaplan, HI; Sadock, BJ. Tratado de Psiquiatria. 11. ed. V2. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999.
9. Marcolin, MA Interações Farmacológicas com drogas Psiquiátricas. Rio de Janeiro: Gráfica Serrana, 1998,408 p.
10. Cordioli, Aristides. Psicofármacos – Consulta rápida.Porto alegre: Artes Médicas, 1997, 316 p
11. Sussman, N; Ginsberg, DL Weight Effects of Nefazodone, Brupropion, Mirtazapine and Venlafaxine: A Review of Available Evidence. Primary Psychiatry. May, 2000.
12. Stahl, SM. How to Appease the Appetite of Psychotropic Drugs. J. Clin. Psychiatry 59: 10. October, 1998.
13. Lee,R.D.& Nieman,D.C. Nutritional Assessment. Second Edition.St.Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc.,1996, p.242.
14. [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) PubMed
15. Sussman, N; Ginsberg, DL. Effects of Mood Stabilizers on Weight. Primary Psychiatry. May, 2000.

RESUMO

Foram estudadas 57 crianças e adolescentes abrigadas no AIF da STCAS, anteriormente vinculadas à Febem / RS, no período de um ano. Foram incluídas todas as crianças que receberam fármacos psicoativos (antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes e psicoestimulantes) por mais de três meses (N=31) e uma amostra de 26 crianças que não utilizaram nenhuma destas drogas. Foi observada uma diferença de peso e índice de massa corporal no grupo exposto a drogas psicoativas, devida ao efeito de neurolépticos sobre o peso e IMC. A diferença foi mantida em Regressão Múltipla utilizando um, dois ou mais medicamentos como fatores. Esta diferença aponta para a revisão continuada do uso destas drogas em crianças e adolescentes, junto com a adoção de medidas preventivas de ganho de peso desde os primeiros meses de uso de neurolépticos, incluindo intervenção de educação alimentar enfocada nesta área.

Unitermos: ganho de peso, antidepressivos, neurolépticos, adolescentes.

SUMMARY

57 children and adolescents abridged at the AIF Unit of the State Secretary of Citizenship, Work and Social Work (STCAS) of Rio Grande do Sul, previously FEBEM/RS, were studied over 12 months. All child and adolescents receiving psychoactive drugs for at least three months (antidepressants, neuroleptics, anticonvulsants and stimulants) (N = 31) were followed, and compared to a sample of 26 abridged children and adolescents that didn't receive any drug. There was observed weight and BMI changes in the group receiving psychoactive drugs, with statistical significance in subjects receiving neuroleptics and a strong tendency in the group receiving tricyclic antidepressants. The difference was kept over the Multiple Regression using the three groups of drugs, each with five levels (0-5) of exposure

(from 0 to 12 months of exposure). The results point to a harmful effect over weight and BMI of the prolonged use of neuroleptic drugs in children and adolescents.

Uniterms: weight gain, antidepressants, neuroleptics, adolescents.

Endereço para correspondência:

Martha Guerra Belmonte de Abreu

Rua Eng. Álvaro Nunes Pereira 340/1107

Bairro Moinhos de Vento/Porto Alegre/RS/Brasil

CEP 90.570-110 e-mail pabreu@orion.ufrgs.br

ARTIGO (VERSÃO EM INGLÊS)

**Evolution of anthropometric parameters in children and adolescents
using psychoactive drugs: a controlled study in abridged
population in Brazil**

Martha Guerra Belmonte de Abreu, Rocelana Restelato, Denise Righetto Ziegler,
Paulo Belmonte de Abreu, Flavio Kapckzinski

(R. Psiquiatr. RS, 23(2):91-98, mai./ago.2001)

ARTIGO EM INGLÊS

EVOLUTION OF ANTHROPOMETRIC PARAMETERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS USING PSYCHOACTIVE DRUGS: A CONTROLLED STUDY IN ABRIDGED POPULATION IN BRAZIL

Martha Guerra Belmonte de Abreu*
Rocelana Restelato**
Denise Righetto Ziegler ***
Paulo Belmonte de Abreu ****
Flavio Kapckzinski *****

* Nutricionista da STCAS (ex-FEBEM), Sanitarista e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da UFRGS.

**Acadêmica de Nutrição da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

***Professora do Curso de Nutrição, Mestre e Doutoranda em Bioquímica na UFRGS.

**** Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS

***** Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS

INTRODUÇÃO

It was observed the evolution of weight and height in a group of female children and adolescents institutionalized under State Secretary of Work and Social Assistance of Rio Grande do Sul (late FEBEM), Brazil, comparing the differences among those exposed to psychoactive drugs with those not exposed.

Through systematic nutritional assessment over several years, it was possible to observe that adolescent girls displayed abnormally increased weight-to-height ratio or overweight status few months after being abridged at FEBEM units (nutritional assessment IEF-FEBEM-1995). Several factors were believed to influence this outcome, such as physical restraint, sedation, unfamiliar institutional environment, and distance

from home and family. Subsequently, the Nutritional Division implemented systematic nutritional intervention based on continuous observation, early detection and individualized education, to remediate this situation. Beside nutritional intervention, it was observed that a sizeable proportion of the adolescents had prolonged use of psychoactive drugs with high potential for weight gain at long exposition. The weight gain effect of psychoactive drugs is well known in adults, but with few studies in children and adolescents. Besides, the use of psychoactive drugs in this age group increased in the last decades, carrying together additional problems of weight gain and obesity. Therefore, the gain weight in these children and adolescents could be caused by increased food intake and/or by environmental and drugs effect in food intake. This study was designed to clarify these questions.

Obesity in children and adolescents: The number of obese people increased in the last decades in alarming speed to epidemic proportions (around 50% in 15 years) in both genders and in all ages and social classes (1), performing one third of overall medical assistance (with their complications) at hospital and outpatient care(2), with a quick increase in the last 15 years(3). Obesity increases over lifespan: 27% of children, 21% of adolescents, 31% of adult men and 35% of adult women are obese (20% over the ideal body weight)(4). The rate in children is 54% higher, and in adolescents 39% higher than 20 years ago. Additionally, obesity in childhood and adolescence can progress through adult life; therefore, early detection is very important, analyzing..(5). The National Cholesterol Education Report on Obesity in USA capitalized that obese children have higher risk for several health problems, including decreased work capacity due to orthopedic and pulmonary complications, insulin resistance and hypertension. Obese children also have increased difficulties in social and psychological adjustment. Child obesity is directly related to increased VLDL and LDL cholesterol and inversely related to HDL cholesterol and is also associated with multiple coronary

hearth disease risk factors. Obese children also have earlier puberty, with shorter bone growth and, ultimately, shorter stature (5).

Epidemiologic studies point to environmental factors, especially food intake, without evidence of genetic changes (1). Although obesity is common in childhood and adolescence, very few affected look for treatment. Obesity in children is also more difficult to treat and it is associated to increased risk of medical and psychological problems. Therefore, early detection and intervention by trained staff is very important to prevent morbid obesity and to promote normalization of affected teen (6, 7). Several specific features that cause obesity in adolescence must be checked, like medical problems (diabetes, orthopedic problems, asthma, etc.), life habits, genetic predisposition, food-related psychological and emotional aspects and physical and psychological discomfort (6, 7). Considering that these items can occur alone or combined is very important the individual assessment before treatment selection, to get positive results in long-term (6). Obesity is one of the most resistant disorders in Medicine. If not treated, most of the obese people will keep gaining weight. At the same time, those who managed to loose weight in conventional methods probably will relapse in 5 years. Finally, was observed that most of cancers have higher recovery rates than obesity (8).

Psychoactive drugs effect on weight of children and adolescents: The identification (9) and treatment of psychiatric disorders improved in the end of twentieth century, associated to increased use of psychoactive drugs. The records of adverse effects and pharmacological interactions (10) also increased, especially weight gain (11). Psychoactive drugs increase obesity risk, but can also display potential therapeutic effect on obesity. Health professionals with understanding of pharmacology of obesity can use this information to select, change or combine drugs to reverse the weight gain induced by psychoactive drugs. In general, drugs that stimulate 5HT_{2C},

D2, or (3-adrenergic receptors are more associated with short-term weight loss or no weight gain. On other hand, drugs that block the 5HT2C, H2 and D2 receptors are more associated with short-term weight gain (12).

In general, the short-term effects of the psychoactive drugs are opposed to the long-term effects. Therefore, it can be expected that short-term weight loss can be replaced to long-term weight gain. It has been observed that the short-term weight loss in patients in acute treatment doesn't go on when they keep the treatment, and those who gain weight in short-term show even more weight gain in long-term treatment. Classic anorectic drugs (amphetamines and phentermin, dietilpropion and others) increase Dopamine release and indirectly stimulate D2 Receptors. Unfortunately, these agents are famous, not only because they induce quick tolerance, but alsodue to illicit use. Several antidepressants and antipsychotics are associated to weight gain. The tricyclic antidepressants and mirtazepine block the H1 receptors. All antipsychotics block the D2 receptors in some way, and many of them have a triple adverse effect that includes the three receptors blockage at the same time (D2,H1 and 5HT2c). This can explain the frequent incidence of obesity and weight gain in patients that intake not only conventional antipsychotic drugs, but specially the novel antipsychotics (12).

Several factors can contribute to obesity in psychotic patients. The illness itself can cause chronic apathy and inactivity. The chronic institutionalization and the poverty can provoke a deficient nutrition and obesity. Additionally, the patients can have adverse drug effects, like dry mouth, that makes them to drink big amounts of high calories drinks. Using the antidepressants, the weight gain can be considered an adverse effect that starts early or late in the treatment. This weight gain can be statistically significant. Apparently, the tricyclic antidepressants have bigger probability to cause weight gain than the newer antidepressants (4).

To manage the weight gain induced by psychotropic drugs, another drugs can be tried. The shift to an agent that doesn't interact to receptors that provoke weight gain is the more attractive, but is not always possible. All the available interclasses of alternatives can share the same adverse effects. In this case, however, empiric clinic observations suggest that some patients can show different effects to drugs that have the same mechanism. So, one alternative could be the shift in the same class (12).

OBJECTIVES

The goal of the study was to check the association between Psychoactive drugs (PAD)exposure and BMI (body mass index) changes in children and adolescents of Abrigo Infantil Feminino da Secretaria (AIF) (formerly belonging to FEBEM/RS), compared to BMI changes in children and adolescents from the same Institution followed for the same period, without exposure to PAD.

MATERIAL AND METHODS

Anthropometric assessment included weight, height, age and BMI, also known as Quetelet Index. Routine nutritional assessment in the abridged included NCHS percentiles, but it was adopted the BMI because it is considered the most reliable measurement for study in population of adolescents (6), being recommended by the National Institutes of Health (NIH) for patients medical assessment (13). Additionally, is the most cited index of nutritional state in scientific papers (18.279 articles with BMI name compared to 500 with NCHS (Percentiles),at MEDLINE in October, 2001(14). Data was collected through medical records (birthday, use of drugs and dosage, weight and height). Weight was measured in a platform balance scale with non-detachable Weights. The subject stood still in the middle of the scale's platform without touching anything and with the body weight equally distributed on both feet, without shoes and

clothes. The weight was read to the nearest 100g. The height or stature was measured using the moveable rod on the platform scale, with the subject without shoes, standing with heels together, arms to the side, legs straight, shoulders relaxed; heels, buttocks, scapulae (shoulder blades), and back of the head were against the vertical surface of the stadiometer. The head was stood in the Frankfort horizontal plane, and the headboard pressured on the highest point of the head. The stature was recorded to the nearest 0.1 cm. Recent measures of weight and height were collected by the researcher. Medical records were also recorded. It was checked the psychoactive drugs used by each children or adolescent, it using period and amount of each drug. These data were recorded by the researcher besides permanent nutritional observation in the institution.

Subjects: All female children and adolescents, from 7 to 21 years old, that were living at AIF were studied. They were studying in the first, second or third years of first grade in state and city schools, and most of them showed learning difficulty with high index of school failure.

Nutritional assessment: Children and adolescents were assessed each three months, beginning before using drugs and continuing for 12 months.

Sample definition: All abridged children and adolescents were studied during one (1) year. It were considered exposed to psychoactive drugs those who had permanent medical prescription (exposed group), excluding children and adolescents with eventual prescription. From the initial sample, were excluded those that didn't have medical records, birthday, girls with prolonged evasion (more than three months), physical disability and pregnancy. The population was divided considering the exposition to

psychoactive drugs, being observed the BMI changes after that exposition. The study didn't separate in age groups, because of the small sample size of children and adolescents abridged (57 subjects).

The study of differences among the groups: It was used the statistic package SPSS with the test of differences to non-parametric data, and non-parametric tests in non-parametric variables.

RESULTS

57 children and adolescents were studied, with 26 receiving psychoactive drugs and 31 don't.

Table 1 Comparação das características basais entre os grupos que utilizaram droga psicoativa e os que não utilizaram (n=57, STCAS/POA/RS, 1999-2000)

Variável	Grupo		Diferença	IC95%	P
	Droga Psicoativa (n=26)	Controle (n=31)			
Idade (anos)	11,06±2,02	11,61±2,66	0,55	-0,7- 1,8	0,391
Peso (Kg)	36,98±11,53	36,04±11,11	0,95	-5,08- 6,98	0,753
Altura (m)	1,37±0,12	1,38±0,09	-0,01	-0,07- 0,05	0,779
IMC (kg/m ²)	19,32±3,81	18,62±3,53	0,71	-1,24- 2,66	0,471

Table 1 shows the baseline data (before using drug) of both groups. It can be observed that both of them show similarity in age, weight, height and BMI (body mass index), supporting the notion of group homogeneity.

It is observed in Table 2 that, even both groups, with (n=26) and without (n=31) drugs, show an estimated difference in 4.62 kg of body weight after 12

months, this difference was not considered statistically significant in this period. However, the weight gain was stronger in patients that received psychoactive drugs than in controls. The median change of weight in the girls that received psychoactive drugs was of 5.61 kg in the end of 12 months, while the change in the ones that didn't receive was of 1.94 kg, showing statistic significance. The height and BMI gains were considered statistically significant in the end of 12 months of study (Table 2). The difference of weight gain in the group that received psychoactive drug comparing to the control group showed an effect of moderate magnitude (by Hopkins scale of effect size, representing a moderate excess of 3.7kg over one year period, with $p=0.001$).

Table 2 Comparação das variações entre os grupos que utilizaram drogas psicoativas e os controles após 12 meses de seguimento das 57 abrigadas do STCAS/POA/RS, entre 1999-2000

Variável	Grupo		Diferença	IC95%	P
	Droga Psicoativa (n=26)	Controle (n=31)			
Peso	42,60±12,68	37,98±10,90	4,62	1,64 a 10,88	0,145
Altura	1,42±0,11	1,41±0,08	0,01	-0,04 a 0,07	0,590
IMC	20,63±3,97	18,82±3,58	1,81	-0,19 a 3,82	0,075
ganho de peso	5,61±4,99	1,94±2,26	3,67	1,52 a 5,82	0,001
ganho de altura	0,05±0,03	0,03±0,02	0,02	0,01 a 0,04	0,001
ganho de IMC	1,31±2,05	0,20±0,94	1,11	0,22 a 1,99	0,016

Observing the Figure 1 can be noted that the weight gain was bigger in the group that received the drug comparing to the one

that didn't receive.

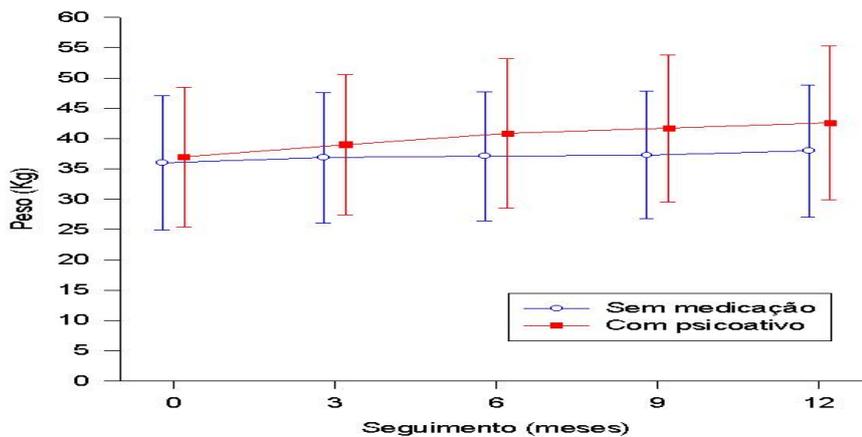


Figura 1: Variação do ganho de peso médio dos dois grupos (com e sem medicação) de 57 crianças e adolescentes do STCAS/POA/RS, observadas por 12 meses entre 1999 e 2000.

Não foi constatada diferença de ganho de altura entre os dois grupos (Figura 1).

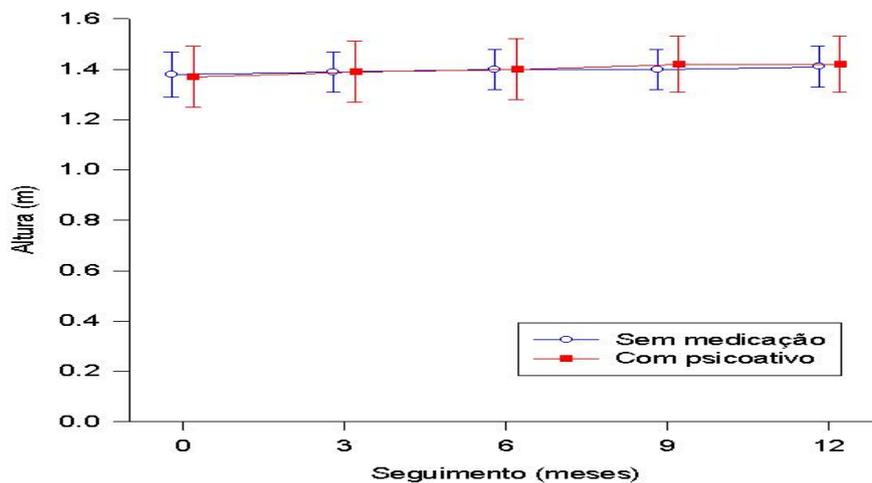


Figura 2. Comparação do ganho de altura média entre os grupos (o que utilizou medicamento e o que não utilizou) de 57 crianças e adolescentes do STCAS/POA/RS observadas por 12 meses, entre 1999-2000.

Considering the BMI, it also can be noted a significant difference of weight gain in the exposed to drugs, comparing to those non-exposed (Figure 3).

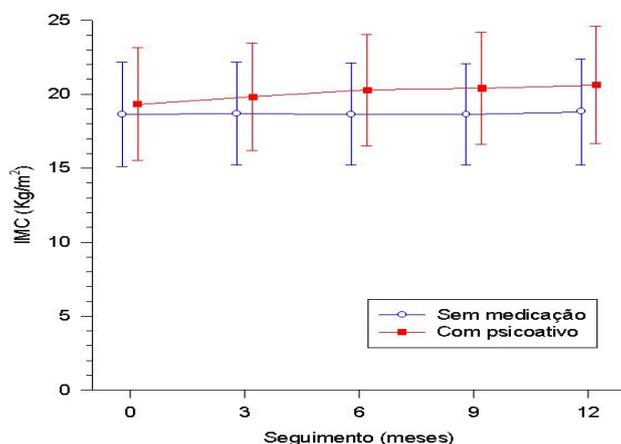


Figura 3: Comparação do ganho de IMC nos dois grupos (com e sem medicamento) de 57 crianças do STCAS/POA/RS observadas por 12 meses entre 1999-2000:

The Table 3 compares the weight gain with the neuroleptic, tricyclic antidepressants and anticonvulsivant drugs use. It were made 3 scores of drug using to neuroleptics, tricyclic antidepressant and anticonvulsivants, considering FALTA.....

Tabela 3: Efeito do tempo de uso de 3 grupos de medicamentos (neurolépticos, antidepressivos e anticonvulsivantes) sobre o ganho de peso de 57 crianças e adolescentes do STCAS/POA/RS entre 1999-2000 observadas ao longo de 12 meses, estimado através de regressão múltipla.

Variável	Ganho de peso/ano/nível de uso de medicação (Coef. β)	p.
Neuroléptico	910 g	0,01
Antidepressivo Tricíclico	105 g	0,75
Anticonvulsivante	-102 g	0,77
Constante	2780 g	0,00

DISCUSSION AND CONCLUSION

The results, even with relatively small sample size, are consistent to show an association between the exposition to psychoactive drugs and weight gain, especially after 9 and 12 months of continued use, without corresponding difference of height change. The study design doesn't allow for cause definition, but can define increased risk for weight gain. Even though this limitation, the evidence of risk increase is an important point to be considered before adoption of drug treatment in children. Neuroleptic exposure was associated to 1 kg difference for each 2 months of use, compared to non-exposed group. Even if it was not confirmed the idea that these drugs could be associated to height change of children and adolescents, it was observed an irregular growth (weight and height gains, but more weight gain proportionally than height gain). This must be considered when the use of psychoactive drugs is necessary in children and adolescents, also considering the nutritional state of legal drug users. A preventive strategy would be the systematic following of these children, since they show bigger risk of weight gain compared to not exposed. At last, there is a need of further studies with bigger follow-up time in these cases.

Another important point is the need of the inclusion of PAREI AQUI??? in children and adolescent obesity inside global assessment, together with family environment and social system. In this overview, is necessary preventive and therapeutic intervention. It must be considered that in this group there are many people with early traumatic life events, like history of family separation and institutional placement. However, two positive points that must be considered are that there is not evidence of growth impairment of those exposed to drugs and also there are not negative effects of the institutionalization in the nutritional status, considering that no

children or adolescent (exposed or not exposed) showed weight under the normal standard.

Following this way, it was noted bigger weight and BMI increase in the abridged exposed to psychoactive drugs in longer treatments, especially with neuroleptics. If there were a big number of overweight children and adolescents before, this number increased in psychoactive drugs treatment. The obesity can be considered a health priority in the group of abridged of STCAS, considering the associated diseases and low rate of spontaneous decrease. Therefore, early detection and proper intervention of morbid obesity is considered essential. Treatment of obesity at this age, even performed in a familiar organized context shows slow results and difficulty to manage. Therefore, in the institutional environment studied the situation is even worse, because of the familiar ABANDONO and consequent impairment over the emotional status.

Considering the results in the study, a high range of use of psychoactive drugs and high index of weight gain and BMI increase, it is important the reassessment of need of use of drugs in those exposed, with additional pharmacologic intervention to psychological attention. This point is even more important in the group of exposed to neuroleptics. With the systematic use REVISAO, must be tried the shift to another drug with less adverse effects in case of keeping the increased weight gain, specially to those that cause less effect over the weight.

The findings in existent researches don't explain satisfactory and precisely the mechanisms that provoke the weight change by the drugs. The histaminergic and serotonergic systems are the most known. The neuropsychiatric drugs that modulate the cerebral serotonin systems (5-hidroxitriptamine/5-HT) also influence powerfully in food behavior and in body weight. The serotonin is considered a cerebral satiated factor. In animal studies, treatments that increase the serotonergic transmittion, like

the use of 5-HT reuptake blockers and the precursor of serotonin, the L-tryptofan, show decrease of food intake. By other side, the serotonin depletion, by dorsal raphe nuclei lesions, or by exposition to different antagonists of serotonergic receptors, cause hyperfagia and weight gain.

The appetite can be changed by psychiatric drug use and active psychiatric disorders. Depression is associated to appetite decrease and to weight loss, specially among melancholic patients. At this frame, patients begin to treat depression typically showing a low BMI and can have weight gain after treatment as a signal of depression recovery. Increased appetite, carbohydrate ingestion and weight gain can represent depressive symptoms too, specially in patients with atypical features. In these patients, weight gain in initial phases of treatment with antidepressives can be due to different effects (16). Additionally, persistent weight gain after remission of depressive symptoms can represent residual depressive symptomatology or antidepressive adverse effect. The identification of multiple variables that act in appetite and weight regulation shows multiple mechanisms.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aspectos Endocrinológicos da Obesidade (<http://www.gastronet.com.br/endocrin.htm>)
2. Princípios Básicos para a terapêutica da Obesidade. Associação Brasileira para Estudo da Obesidade (ABESO), 1995, p.1.
3. Epstein FH, Higgins, M Human Obesity: general aspects, in: Bjorntop ,P, Brodoff, BN (Eds): Epidemiology of obesity; Philadelphia, USA, Lippincott, 1992: 330-42
4. Wirshing, Donna. Weight Gain Associated With Novel Antipsychotic Medication. Primary Psychiatry. May, 2000.
5. Rickert, Vauzhn I. Adolescent Nutrition: Assessment and Management. New York: International Thomson Publishing, 1996, 677 p.

6. Graeff, FG. Drogas Psicotrópicas e seu Modo de Ação. 2. ed. São Paulo: EPU, 1989,135 p.
7. Fava, Maurizio. Weight Gain During Short and Long-Term Treatment with Antidepressant. Primary Psychiatry. May, 2000.
8. Kaplan, HI; Sadock, BJ. Tratado de Psiquiatria. 11. ed. V2. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999.
9. Marcolin, MA Interações Farmacológicas com drogas Psiquiátricas. Rio de Janeiro: Gráfica Serrana, 1998,408 p.
10. Cordioli, Aristides. Psicofármacos – Consulta rápida.Porto alegre: Artes Médicas, 1997, 316 p
11. Sussman, N; Ginsberg, DL Weight Effects of Nefazodone, Brupropion, Mirtazapine and Venlafaxine: A Review of Available Evidence. Primary Psychiatry. May, 2000.
12. Stahl, SM. How to Appease the Appetite of Psychotropic Drugs. J. Clin. Psychiatry 59: 10. October, 1998.
13. Lee,R.D.& Nieman,D.C. Nutritional Assessment. Second Edition.St.Louis, Missouri:Mosby-Year Book, Inc.,1996, p.242.
14. [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) PubMed
15. Sussman, N; Ginsberg, DL. Effects of Mood Stabilizers on Weight. Primary Psychiatry. May, 2000.

SUMMARY

57 children and adolescents abridged at the AIF Unit of the State Secretary of Citizenship, Work and Social Work (STCAS) of Rio Grande do Sul, previously FEBEM/RS, were studied over 12 months. All child and adolescents receiving psychoactive drugs for at least three months (antidepressants, neuroleptics, anticonvulsants and stimulants) (N = 31) were followed, and compared to a sample of 26 abridged children and adolescents that didn't receive any drug. There was observed weight and BMI changes in the group receiving psychoactive drugs, with statistical significance in subjects receiving neuroleptics and a strong tendency in the group receiving tricyclic antidepressants. The difference was kept over the Multiple

Regression using the three groups of drugs, each with five levels (0-5) of exposure (from 0 to 12 months of exposure). The results point to a harmful effect over weight and BMI of the prolonged use of neuroleptic drugs in children and adolescents.

Uniterms: weight gain, antidepressants, neuroleptics, adolescents.

RESUMO

Foram estudadas 57 crianças e adolescentes abrigadas no AIF da STCAS, anteriormente vinculadas à Febem / RS, no período de um ano. Foram incluídas todas as crianças que receberam fármacos psicoativos (antidepressivos, neurolépticos, anticonvulsivantes e psicoestimulantes) por mais de três meses (N=31) e uma amostra de 26 crianças que não utilizaram nenhuma destas drogas. Foi observada uma diferença de peso e índice de massa corporal no grupo exposto a drogas psicoativas, devida ao efeito de neurolépticos sobre o peso e IMC. A diferença foi mantida em Regressão Múltipla utilizando um, dois ou mais medicamentos como fatores. Esta diferença aponta para a revisão continuada do uso destas drogas em crianças e adolescentes, junto com a adoção de medidas preventivas de ganho de peso desde os primeiros meses de uso de neurolépticos, incluindo intervenção de educação alimentar enfocada nesta área.

Unitermos: ganho de peso, antidepressivos, neurolépticos, adolescentes.

Endereço para correspondência:

Martha Guerra Belmonte de Abreu

Rua Eng. Álvaro Nunes Pereira 340/1107

Bairro Moinhos de Vento/Porto Alegre/RS/Brasil

CEP 90.570-110 e-mail pabreu@orion.ufrgs.br

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados do estudo, apesar do tamanho reduzido da amostra, são consistentes em apontar uma associação entre a exposição a medicamentos psicoativos e ganho de peso, especialmente após 9 e 12 meses de uso continuado, sem correspondente diferença de mudança de estatura. O desenho do estudo não permite determinar causa, mas sim Risco para ganho de peso. Apesar desta limitação, a evidência de existência de risco é uma questão importante a ser observada ao se adotar regimes de tratamento medicamentoso em crianças, visto que a exposição a neurolépticos esteve associada a diferença de cerca de 1 kg a cada 2 meses de uso, em relação ao grupo que não foi exposto. Apesar de não ter se confirmado a idéia de que estes medicamentos poderiam estar associados à alteração no crescimento das crianças e adolescentes, o que se observou foi um crescimento irregular (ganho de peso e altura, porém mais ganho proporcional de peso que de altura). Isto deve ser pensado quando ocorre a necessidade de uso de medicação psicoativa em crianças e adolescentes, inclusive em relação à situação nutricional destes usuários de medicamentos psicoativos. Uma estratégia preventiva seria o acompanhamento sistemático destas crianças, uma vez que estas apresentam maior risco de aumento de peso do que as não expostas a drogas psicoativas. Fica indicada, também, realização de estudos com maior tempo de seguimento nestes casos.

Adicionalmente, o estudo proporciona bases para o enfoque da obesidade na criança e no adolescente dentro do contexto de seu desenvolvimento global, de seu meio familiar e do seu sistema social. Nesta visão, torna-se necessária uma abordagem tanto preventiva quanto terapêutica de indivíduos institucionalizados expostos a medicamentos psicoativos por tempo prolongado. Deve-se lembrar que neste grupo encontram-se múltiplos fatores agravantes, como a história de separação familiar e uso de um abrigo institucional como local de moradia. No entanto, dois pontos positivos que devem ser ressaltados se referem (a) à ausência de evidência de prejuízo no crescimento destas pessoas expostas, e (b) igual ausência de evidência de efeitos negativos da institucionalização sobre o estado nutricional, uma vez que nenhuma criança ou adolescente (tanto expostas quanto não-expostas) apresentou peso abaixo do padrão normal, tanto no início quanto no final do tempo do estudo.

Desta forma, observou-se que houve aumento maior de peso e IMC nos abrigados expostos a tratamentos prolongados com drogas psicoativas, especialmente neurolépticos, comparados com os não-expostos. Se antes já havia um número considerável de crianças e adolescentes com sobrepeso, este número aumentou com a exposição prolongada a drogas psicoativas. Pela morbidade associada, e baixa taxa de redução espontânea, a obesidade pode ser considerada uma questão prioritária de saúde no grupo de abrigados da STCAS. Assim, sua detecção precoce e intervenção apropriada são essenciais para a prevenção da obesidade mórbida e normalização do peso. O tratamento da obesidade nesta faixa etária, num contexto familiar organizado, abrange

uma intervenção de resultados lentos e de difícil manejo. No ambiente institucional estudado, portanto, a situação é, ainda, mais complexa, devido à história de abandono familiar e conseqüente prejuízo sobre a estrutura emocional. Somam-se a isso os impedimentos naturais inerentes à infraestrutura funcional.

Com o observado no estudo, de uma alta taxa de uso de drogas psicoativas e alto índice de ganho de peso e de aumento de IMC, sugere-se que os expostos devem ter reavaliada periodicamente a necessidade da continuação de uso dos fármacos, aliando a intervenção farmacológica com a atenção psicoterápica, considerando os benefícios que esta traria às crianças e às adolescentes institucionalizadas. Esta questão se mostra mais importante, ainda, no subgrupo das expostas a neurolépticos. Além da revisão continuada de uso, deve-se tentar a troca por outro medicamento com menos efeitos colaterais no caso de persistência de aumento ponderal, e em especial daqueles neurolépticos com menor efeito sobre o peso.

As evidências de pesquisa não explicam de forma satisfatória e precisa os mecanismos de indução de mudanças no peso corporal pelas drogas. Os sistemas histaminérgicos e serotoninérgicos são os mais reconhecidos. As drogas neuropsiquiátricas que modulam os sistemas de serotonina cerebral (5-hidroxitriptamina/5-HT) exercem poderosas influências no comportamento alimentar e no peso corporal, sendo a serotonina considerada um fator de saciedade cerebral. Em estudos animais, tratamentos que aumentam a transmissão serotoninérgica, como o uso de bloqueadores de recaptação de serotonina e do precursor da serotonina, o L-triptofano, demonstraram

redução da ingestão alimentar. De forma inversa, a depleção da serotonina, seja por lesões do núcleo dorsal da rafe ou por exposição a diferentes antagonistas de receptores serotoninérgicos, produz hiperfagia e ganho de peso.

Além de ser modificado por drogas neuropsiquiátricas, o apetite pode ser alterado também por transtornos psiquiátricos ativos. A depressão, por exemplo, está associada à diminuição de apetite e à perda de peso, particularmente entre pacientes com características melancólicas. Nestas circunstâncias, os pacientes iniciam o tratamento antidepressivo tipicamente com um IMC abaixo da taxa normal e podem apresentar ganho de peso seguido ao tratamento como um sinal de recuperação da depressão. O apetite aumentado, a fissura por carboidratos e o ganho de peso podem também ser sintomas de depressão, particularmente entre pacientes deprimidos com características atípicas. Nestes pacientes, o ganho de peso nas fases iniciais do tratamento com antidepressivos pode ser devido à persistência dos tais sintomas adversos neurovegetativos (15). Por outro lado, o ganho de peso que continua, mesmo com a remissão dos sintomas depressivos, pode ser um sintoma residual da depressão ou um efeito colateral do antidepressivo. A identificação de múltiplas variáveis que atuam sobre a regulação do apetite e do peso revela uma rede de mecanismos que ainda necessita ser pesquisada mais profundamente a fim de decifrar as dúvidas que permanecem quanto aos locais e substâncias que regulam o comportamento alimentar humano normal e sob a exposição a medicamentos psicoativos.

Os achados do estudo, apesar do tamanho reduzido da população, apontam associação entre o uso de medicação psicoativa e ganho de peso, especialmente com o uso de neurolépticos;

Assim, é importante ser considerada a questão do risco do ganho de peso antes de adotar o tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes ; o uso de medicamentos psicoativos não alterou o crescimento (o crescimento foi semelhante nos dois grupos) o ganho de IMC foi significativo nos expostos a medicamentos psicoativos e se manteve após ajuste do efeito da idade em regressão múltipla

Possíveis limitações do estudo:

Restrição da qualidade das variáveis (exposição e desfecho): a) adesão/anuência: sujeito não tomar o medicamento prescrito/seguir dieta recomendada b) má aferição de peso/altura (metodologia, cuidado, instrumentos) c) controle de possíveis fatores de confusão: diferentes idades (crianças e adolescentes) e uso de medicação por tempo desigual.

Argumentos a favor de boa qualidade do estudo:

- Fator de Exposição: boa anuência/adesão: todos estavam morando no Abrigo (24 h/dia);
- Controle sistemático da alimentação e de uso de medicação (observação direta);
- Não exclui possibilidade de esconder medicação/alimentação;

- Desfecho: boa aferição (medida): treinamento sistemático, mesmos aferidores dos dois braços- histórico e contemporâneo técnica padronizada, mesma balança.

Possíveis confundidores não medidos:

- Anticoncepcionais, outros hormônios e medicações: problema de registro;
- Atividade física: ausência de intervenção sistemática de profissionais de Educação Física;
- Críticas quanto à escolha do teste estatístico mais adequado para o cálculo de diferenças com tamanho reduzido (n=57): Testes paramétricos X Testes não-paramétricos: Exploração prévia: a) teste de normalidade (Kolmogorov-Smirnov); b) homogeneidade de variância (Lavene); c) Não normalidade: Mann Whitney;
- Uso do UMED/LOFU (última medida antes de perda de seguimento): resultados significativos.
- Alternativa utilizada para o uso de múltiplas medicações: aplicação da Regressão Múltipla (ajuste simultâneo do efeito da idade, múltiplas drogas e diferente tempo de exposição), e cálculo do efeito de cada grupo de drogas.

Recomendações:

- As crianças e adolescentes abrigadas da STCAS expostas á **DPA**, especialmente neurolépticos, devem ter reavaliada periodicamente o diagnóstico e a necessidade do uso de psicofármacos. Devem receber

intervenção farmacológica associada a atenção psicossocial, vigilância antropométrica e intervenção dietética, visando reduzir os efeitos da medicação psicoativa nas crianças e adolescentes abrigados.

- Estudos futuros com população maior de abrigados, estudos com população não-abrigada, definição dos diagnósticos, revisão sistemática de necessidade de uso dos medicamentos e acompanhamento sistemático desde o início de exposição a medicamento