

Alterações metabólicas pelo uso de antipsicóticos em pacientes esquizofrênicos: considerações moleculares e neuroendócrinas

Prezados Editores,

Foi com grande interesse que lemos o artigo intitulado "Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor"¹, onde aspectos de extrema importância para a prática clínica foram discutidos. Gostaríamos de contribuir citando pontos que julgamos relevantes e que não puderam ser aprofundados no artigo.

Primeiramente, diversos trabalhos têm demonstrado que o uso crônico de antipsicóticos interfere diretamente na expressão gênica e nos mecanismos de sinalização celular. Recentemente, essas alterações foram evidenciadas em vias direta ou indiretamente relacionadas a certos componentes da síndrome metabólica, principalmente nas que se referem às alterações da homeostase da glicose.

Zhao et al. observaram alterações da sinalização celular secundária à estimulação do receptor de insulina no córtex pré-frontal de pacientes esquizofrênicos tratados com clozapina, em comparação com material proveniente de pacientes sem tratamento². Camundongos submetidos a tratamento com o mesmo fármaco apresentaram, no *striatum*, um aumento de até 200% da expressão do gene do GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), além de maiores níveis no plasma e intestino delgado desse fator insulínico³. Além disso, outro estudo demonstrou, com o uso da olanzapina, no córtex cerebral de animais, *downregulation* de 31 genes e *upregulation* de 38 genes envolvidos com transdução da sinalização celular, metabolismo de ácidos nucleicos, sistema imune, fatores neurotróficos e vias metabólicas e energéticas⁴. Alterações semelhantes também foram evidenciadas com o uso da risperidona⁵.

Além disso, gostaríamos de ressaltar também que existem evidências significativas da maior predisposição desses pacientes para desenvolver as alterações metabólicas discutidas no artigo, independentemente do uso de fármacos⁶.

Pacientes esquizofrênicos têm maiores prevalências de sobrepeso e obesidade, com distribuição até 3,4 vezes maior de gordura visceral, independente de qualquer efeito medicamentoso. É claro que se deve tomar cuidado na interpretação desse dado, pois esses pacientes apresentam hábitos alimentares inadequados, maiores taxas de sedentarismo e precária assistência clínica primária^{6,7}.

Outro ponto a ser considerado é a já reconhecida ativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal em pacientes esquizofrênicos. A elevação crônica de cortisol pode levar a uma pseudo-síndrome de Cushing, caracterizada por gordura visceral elevada, hiperinsulinemia, resistência à insulina, dislipidemias e hipertensão arterial, todos marcadores da síndrome metabólica^{6,7}.

Recentemente, em um estudo canadense, pacientes esquizofrênicos sem tratamento farmacológico, através de exames de tolerância à glicose e dosagem dos níveis séricos de adiponectina, apresentam maiores taxas de resistência à insulina e tendência ao diabetes do tipo II⁸.

Esses dados são de extrema importância, pois, além de elucidarem com mais clareza as possíveis causas das alterações metabólicas resultantes do uso desses fármacos, mostram caminhos prováveis para uma melhor compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia, já que várias dessas alterações parecem estar diretamente ou, pelo menos, indiretamente vinculadas à origem do transtorno.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira PJR, Rocha FL. Efeito adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. Rev Psiquiatr RS. 2006;28(2):186-96.
2. Zhao Z, Ksiezak-Reding H, Riggio S, Haroutunian V, Pasinetti GM. Insulin receptor deficits in schizophrenia and in cellular and animal models of insulin receptor dysfunction. Schizophr Res. 2006;84(1):1-14.
3. Sondhi S, Castellano JM, Chong VZ, Rogoza RM, Skoblenick KJ, Dyck BA, et al. cDNA array reveals increased expression of glucose-dependent insulinotropic polypeptide following chronic clozapine treatment: role in atypical antipsychotic drug-induced adverse metabolic effects. Pharmacogenomics J. 2006;6(2):131-40.
4. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Bell C, Nos L, Fried P, et al. Chronic olanzapine treatment causes differential expression of genes in frontal cortex of rats as revealed by DNA microarray technique. Neuropsychopharmacology. 2006;31(9):1888-99.

5. Chen ML, Chen CH. Microarray analysis of differentially expressed genes in rat frontal cortex under chronic risperidone treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):268-77.
6. Rocha FF, Bezerra BPS. Síndrome metabólica e transtornos psiquiátricos: uma associação que não pode ser esquecida. *Arq Bras Endocrinol Metab*. In press.
7. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):152-8.
8. Cohn TA, Remington G, Zipursky RB, Azad A, Connolly P, Wolever TM. Insulin resistance and adiponectin levels in drug-free patients with schizophrenia: A preliminary report. *Can J Psychiatry*. 2006;51(6):382-6.

Title: *Metabolic alterations due to the use of antipsychotics in schizophrenic patients: molecular and neuroendocrinological considerations*

Felipe Filardi da Rocha
Residente de Psiquiatria, Hospital das Clínicas,
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo
Horizonte, MG. Mestrando de Ciências Biológicas:
Farmacologia Bioquímica e Molecular, Instituto de
Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Karla Cristhina Alves de Sousa
Residente de Psiquiatria, Hospital das Clínicas,
UFMG, Belo Horizonte, MG.

Correspondência:
Felipe Filardi da Rocha
Rua Sapucaia, 83, Condomínio Retiro das Pedras
CEP 30140970 – Belo Horizonte, MG
E-mail: fil_bh@yahoo.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria
do Rio Grande do Sul – SPRS