

Prevalência de polimorfismos nos genes ANKK1, DRD2, DRD3 e síndrome metabólica na esquizofrenia refratária

Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto¹
Pedro Henrique Batista de Freitas²
Fernanda Daniela Dorneles Nunes³
Paulo Afonso Granjeiro⁴
Luciana Lara dos Santos⁵
Richardson Miranda Machado⁶

Objetivo: estimar a prevalência dos polimorfismos TaqIA, -141C e rs6280 dos genes ANKK1, DRD2 e DRD3 e avaliar sua associação com a ocorrência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária. Método: estudo de delineamento transversal, realizado na Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, que incluiu pacientes com esquizofrenia refratária em uso do antipsicótico clozapina. Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos, bioquímicos e genéticos. Realizou-se análise univariada dos dados. Resultados: participaram 72 pacientes e observou-se a ocorrência de Síndrome Metabólica em 47,2%, não sendo encontrada associação da Síndrome Metabólica com os polimorfismos estudados. Houve diferença estatisticamente significativa com o parâmetro do baixo HDL com genótipo homocigoto para alelo C do polimorfismo -141C do gene DRD2. Conclusão: evidenciou-se prevalência de SM elevada. O polimorfismo -141C associou-se ao baixo HDL. A análise genética e a identificação de alterações metabólicas, neste grupo de pacientes, podem nortear o tratamento medicamentoso e propiciar melhor qualidade de vida.

Descritores: Enfermagem; Esquizofrenia; Polimorfismo Genético; Síndrome X Metabólica; Clozapina; Perfil de Saúde.

¹ MSc, Mestrado em Enfermagem.

² MSc, Mestrado em Enfermagem, Enfermeiro, Estratégia de Saúde da Família, Secretaria Municipal de Saúde, Divinópolis, MG, Brasil.

³ Graduado, Mestrado em Enfermagem, Programa de Pós graduação em enfermagem, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, MG, Brasil, Bolsa de Iniciação Científica.

⁴ PhD, Doutorado em Biologia Funcional e Molecular, Professor Adjunto, Farmácia, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

⁵ PhD, Doutorado em Genética, Professor Adjunto, Ciências Biológicas, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

⁶ PhD, Doutorado em Psiquiatria, Professor Adjunto, Enfermagem, Universidade Federal de São João Del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

Como citar este artigo

Pinto JAF, Freitas PHB, Nunes FDD, Granjeiro PA, Santos LL, Machado RM. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2018;26:e2983. [Access   ]; Available in:  . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.2222.2983>.

Introdução

A esquizofrenia é considerada um dos mais graves transtornos mentais da atualidade, tendo em vista que sua evolução afeta a qualidade de vida da pessoa que a vivencia e de sua família⁽¹⁾. Acomete mais de 21 milhões de pessoas no mundo, sendo considerada um importante problema de saúde pública⁽¹⁻²⁾. A esquizofrenia manifesta-se, principalmente, pela presença de sintomas positivos (alteração no processo do pensamento, percepções e afeto) e negativos (embotamento afetivo-volitivo, perdas cognitivas e sintomas depressivos)⁽²⁾.

Aproximadamente, 40% das pessoas com esquizofrenia não apresentam resposta adequada ao tratamento medicamentoso e persistem com os sintomas da doença, sendo denominados refratários⁽¹⁻³⁾. Apesar de não existir um consenso único e globalmente aceito, a esquizofrenia refratária pode ser caracterizada pela resposta parcial, durante pelo menos cinco anos, a três diferentes tipos de antipsicóticos (pelos menos dois com estruturas químicas diferentes); intolerância aos efeitos adversos; recaídas ou deterioração sintomática, mesmo com a utilização de doses apropriadas dos medicamentos⁽³⁻⁴⁾. O antipsicótico atípico clozapina é considerado o padrão-ouro no que tange ao tratamento medicamentoso da esquizofrenia refratária, estando associado à melhora clínica e diminuição das internações⁽⁴⁻⁵⁾.

Neste contexto, estudos apontam que polimorfismos genéticos das vias dopaminérgicas estão relacionados à etiopatogenia e à resposta medicamentosa ao tratamento, bem como a uma maior suscetibilidade a alterações clínicas. Os polimorfismos de Nucleotídeo Único ou Simples (SNPs) são uma variação da sequência de DNA devido à troca de um único nucleotídeo na sequência do genoma. Alguns SNPs alteram a composição de aminoácidos da proteína e a expressão do receptor, o que pode ter efeito no fenótipo de um indivíduo, assim como podem ser utilizados como marcadores moleculares de predisposição do indivíduo a certos tipos de doenças. A capacidade de detecção de polimorfismos no nível do DNA é a base de vários estudos que pretendem identificar se essa variação causa ou contribui para um fenótipo específico⁽⁵⁻⁶⁾.

Dentre os polimorfismos genéticos da via dopaminérgica mais estudada estão: *TaqIA*, *-141C* e *rs6280*. Essas variantes se localizam nos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3*, respectivamente, as quais já foram abordadas por outros autores na literatura, relacionando-as à resposta aos antipsicóticos e alterações metabólicas dos indivíduos com este tratamento medicamentoso⁽⁴⁻⁵⁾. Todavia, é preciso analisar com maior profundidade o quanto essas variantes na sequência de DNA podem influenciar nas alterações metabólicas nos portadores

desses polimorfismos, pois essa temática ainda se apresenta pouco elucidada⁽⁷⁾.

Esses polimorfismos ocorrem em genes que codificam proteínas que contribuem para a sinalização adequada de neurotransmissores na via mesocorticolímbica ou área tegmental ventral. Essas regiões desempenham um papel importante na motivação, pensamento orientado, ajuste do afeto e no sistema de recompensa, sendo este último responsável pela sensação de saciedade e apetite. Os psicofármacos atuam, principalmente, nessas regiões diminuindo os níveis de dopamina (DA) e, por conseguinte, reduzem os sintomas psicóticos. Contudo, em níveis muito baixos, podem acarretar empobrecimento cognitivo, depressão e alterações metabólicas⁽⁸⁾.

Uma das potenciais consequências desse processo bioquímico é uma condição conhecida como Síndrome Metabólica (SM)⁽⁶⁻⁹⁾. A SM caracteriza-se por um conjunto de fatores de risco que englobam a obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão. A prevalência de SM em pacientes com esquizofrenia refratária, comparada a outras formas de esquizofrenia, é mais elevada e com repercussões mais drásticas, podendo chegar a 69%⁽⁹⁾. Apesar da relação causal entre esquizofrenia refratária e SM não estar completamente esclarecida, existe evidência da associação entre os antipsicóticos de segunda-geração e o desenvolvimento dessa síndrome. Sugere-se que a presença de sintomas negativos potencialize o risco, o que pode estar associado ao sedentarismo e à precária qualidade de vida advindos desse quadro⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

A análise genética dos pacientes com esquizofrenia refratária pode tornar-se uma ferramenta essencial no que concerne à perspectiva de um trabalho assistencial utilizando-se do aconselhamento genético, o qual poderá servir de base para nortear o tratamento medicamentoso e, conseqüentemente, propiciar uma melhor qualidade de vida para esses pacientes, notadamente mais graves. Diante do exposto, o presente estudo tem por objetivo estimar a prevalência dos polimorfismos *TaqIA*, *-141C* e *rs6280* dos genes *ANKK1*, *DRD2* e *DRD3* e avaliar sua associação com a ocorrência de SM em pacientes com esquizofrenia refratária.

Método

Trata-se de um estudo transversal e analítico, realizado na Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, com pacientes com diagnóstico de esquizofrenia refratária em uso do antipsicótico clozapina. Foram respeitados os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico médico de esquizofrenia refratária em uso do antipsicótico atípico clozapina, maiores de 18 anos, de ambos os sexos e com capacidade de entendimento atestada pelo Mini

Exame do Estado Mental (MEEM)⁽¹²⁾. Foram excluídos mulheres grávidas, participantes que não estavam em jejum e aqueles que apresentaram qualquer condição que pudesse interferir na coleta e na mensuração dos dados, por exemplo, a presença de deficiência física que pudesse prejudicar a aferição das características antropométricas. A necessidade de jejum deu-se em função da realização de exames laboratoriais para verificar a presença de SM.

O cálculo amostral foi realizado utilizando-se o programa OpenEpi versão 3.03a, considerando-se uma população de 169 indivíduos para uma proporção esperada do evento de 50%, um nível de significância de 5% e margem de erro de 10%, estimando-se uma amostra de aproximadamente 62 indivíduos. A amostra final foi constituída por 72 participantes.

Todos os indivíduos que compuseram a população elegível foram previamente convidados à coleta de dados por meio do envio de cartas e da realização de contato telefônico, quando receberam todas as orientações necessárias à realização da pesquisa. O período da coleta de dados compreendeu os meses de dezembro de 2014 a junho de 2015.

Os dados foram coletados no Centro de Atenção Psicossocial tipo III do município-polo da Região Ampliada Oeste, de acordo com a data e o horário indicados. O perfil sociodemográfico e clínico dos sujeitos deste estudo foram estabelecidos por meio de um questionário semiestruturado, elaborado pelos autores, o qual abordou os seguintes dados: sexo, idade, estado civil, número de filhos, renda familiar, escolaridade, situação laboral, local onde realiza tratamento, com quem reside, assim como os seguintes dados clínicos: tempo de tratamento psiquiátrico, internação psiquiátrica anterior, tempo de uso da clozapina, número de consultas realizadas por ano, doenças clínicas, uso de medicamentos, tabagismo, uso de álcool, atividade física, percepção sobre o efeito da medicação e satisfação com a saúde.

Para as análises bioquímicas e genéticas foram retiradas amostras de sangue venoso da veia cubital do antebraço, após jejum de 12 horas. A análise foi feita no laboratório de bioquímica e genética da Universidade Federal de São João Del-Rei/Campus Centro-Oeste Dona Lindu.

Na avaliação bioquímica, foram realizados exames laboratoriais de glicemia de jejum (GJ), a lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c) e triglicérides (TG). A SM foi determinada de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III), o qual define quando há presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade central (circunferência abdominal >102 cm em homens ou >88 cm em mulheres); pressão arterial elevada (>130/85 mmHg) ou em tratamento com anti-

hipertensivo; hiperglicemia (glicemia em jejum >100 mg/dL) ou em tratamento com hipoglicemiante; concentração elevada de triglicérides (>150 mg/dL) ou em uso de medicação para reduzi-lo; HDL-c baixo (<40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres) ou em uso de medicação para HDL-c baixo⁽¹¹⁾.

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

O processamento e a análise dos dados foram realizados por meio do programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS)*, versão 20.0. Para descrever os resultados, foram utilizadas tabelas de distribuição de frequências, na análise das variáveis categóricas. Na análise univariada para avaliar os fatores da SM associados aos polimorfismos, utilizou-se os testes qui quadrado de *Pearson* e exato de *Fisher*, na análise de variáveis categóricas. Para entrada das variáveis no modelo, foi considerado um *p-value*<0,20. Foi avaliada a estimativa do *odds ratio* (OR) ajustado com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). O ajuste do modelo foi avaliado por meio da estatística de *Hosmer-Lemeshow*.

A análise do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foi feita por meio do teste qui-quadrado de *Pearson*, comparando-se as frequências dos genótipos observados com os esperados para esta população. Este cálculo foi realizado por meio do *software Hardy-Weinberg equilibrium calculator including analysis for ascertainment bias*⁽¹³⁾.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob Protocolo nº 1.406.658, atendendo às recomendações da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Verificou-se, de maneira não intencional, que, em relação ao sexo dos 72 pacientes com esquizofrenia refratária em uso de clozapina entrevistados, ambos apresentaram igual proporção (50%). A média de idade dos participantes foi de, aproximadamente, 43 anos.

Verificou-se que a prevalência de SM na população estudada foi de 47,2%, sendo mais frequente no sexo feminino (58,8%), contudo foi possível verificar que o sexo masculino também apresentou taxa elevada (41,2%). Os pacientes que se encontram na faixa etária com menos de 40 anos foram aqueles que apresentaram maior prevalência de SM (38,2%). Outra característica identificada foi o tempo de tratamento com a Clozapina, em que se encontrou prevalência de 65,6% de SM nos que fazem o uso dessa medicação há mais de 5 anos.

A Tabela 1 apresentada a seguir mostra a distribuição percentual dos resultados da ocorrência de cada variante estudada, detalhadas de acordo com as frequências genotípicas e alélicas. Foi realizado teste do equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, em que o valor de qui-quadrado encontrado em cada frequência genotípica está exposto na tabela, nenhum desvio foi identificado, utilizou-se como referência o qui-quadrado tabelado.

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

| | Percentual | N | Valor-p* |
|-----------------------------|------------|-----|----------|
| Polimorfismo TaqIA | | | |
| Genótipos | | | |
| Homozigoto para alelo C | 51,4 | 37 | 0,0454 |
| Heterozigoto | 41,7 | 30 | |
| Homozigoto para alelo T | 6,9 | 5 | |
| Alelos | | | |
| C | 72,2 | 104 | |
| T | 28,0 | 40 | |
| Polimorfismo -141C | | | |
| Genótipos | | | |
| Homozigoto para alelo Del C | 68,1 | 49 | 0,0000 |
| Heterozigoto | 25,0 | 18 | |
| Homozigoto para alelo Ins C | 6,9 | 5 | |
| Alelos | | | |
| Del C | 80,5 | 116 | |
| Ins C | 19,4 | 28 | |
| Polimorfismo rs6280 | | | |
| Genótipos | | | |
| Homozigoto para alelo C | 23,6 | 17 | 0,0032 |
| Heterozigoto | 41,7 | 30 | |
| Homozigoto para alelo T | 34,7 | 25 | |
| Alelos | | | |
| C | 55,5 | 80 | |
| T | 44,4 | 64 | |

N: frequências observadas *Valor-p: teste de qui-quadrado

Na Tabela 2 estão descritas a associação dos polimorfismos estudados com a SM. No que tange às análises genotípicas e alélicas, não houve diferença estatisticamente significativa com a SM ($p > 0,05$).

Não houve associação considerando três componentes da SM, a pressão arterial elevada, obesidade central e hipertriglicemia de acordo com os polimorfismos de interesse deste estudo. O baixo HDL apresentou associação significativa com genótipo homozigoto para alelo de Ins C do polimorfismo -141C do gene *DRD2* ($p < 0,05$), como descrito na Tabela 3.

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

| Polimorfismo | Sem SM* | | Com SM* | | p† |
|-----------------------------|---------|------|---------|------|-------|
| | N | % | N | % | |
| Genótipos TaqIA | | | | | |
| Homozigoto para alelo C | 21 | 55,3 | 16 | 47,1 | 0,708 |
| Heterozigoto | 15 | 39,5 | 15 | 44,1 | |
| Homozigoto para alelo T | 2 | 5,3 | 3 | 8,8 | |
| Alelos TaqIA | | | | | |
| C | 36 | 67,9 | 31 | 63,3 | 0,620 |
| T | 17 | 32,1 | 18 | 36,7 | |
| Genótipos -141C | | | | | |
| Homozigoto para alelo Del C | 25 | 65,8 | 24 | 70,6 | 0,184 |
| Heterozigoto | 12 | 31,6 | 6 | 17,6 | |
| Homozigoto para alelo Ins C | 1 | 2,6 | 4 | 11,8 | |
| Alelos -141C | | | | | |
| Del C | 37 | 74,0 | 30 | 75,0 | 0,914 |
| Ins C | 13 | 26,0 | 10 | 25,0 | |
| Genótipos rs6280 | | | | | |
| Homozigoto para alelo T | 16 | 42,1 | 9 | 26,5 | 0,311 |
| Heterozigoto | 13 | 34,2 | 17 | 50,0 | |
| Homozigoto para alelo C | 9 | 23,7 | 8 | 23,5 | |
| Alelos rs6280 | | | | | |
| C | 45 | 40,8 | 25 | 41,7 | 0,551 |
| T | 29 | 59,2 | 35 | 58,3 | |

*Síndrome Metabólica † χ^2 Teste; nível de significância: $p < 0,05$.

Tabela 3 - Análise de associação dos polimorfismos de acordo com o componente da síndrome metabólica - Baixo HDL* (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, MG, Brasil (2015)

| Polimorfismo | Sem baixo HDL* | | Com baixo HDL* | | p† |
|-----------------------------|----------------|------|----------------|------|-------|
| | N | % | N | % | |
| Genótipos TaqIA | | | | | |
| Homozigoto para alelo C | 30 | 52,6 | 7 | 46,7 | 0,901 |
| Heterozigoto | 23 | 40,4 | 7 | 46,7 | |
| Homozigoto para alelo T | 4 | 7,0 | 1 | 6,7 | |
| Alelos TaqIA | | | | | |
| C | 83 | 72,8 | 21 | 70,0 | 0,819 |
| T | 31 | 27,2 | 9 | 30,0 | |
| Genótipos -141C | | | | | |
| Homozigoto para alelo Del C | 38 | 66,7 | 11 | 73,3 | 0,032 |
| Heterozigoto | 17 | 29,8 | 1 | 6,7 | |
| Homozigoto para alelo Ins C | 2 | 3,5 | 3 | 20,0 | |
| Alelos -141C | | | | | |
| Del C | 93 | 81,6 | 23 | 76,7 | 0,545 |
| Ins C | 21 | 18,4 | 7 | 23,3 | |
| Genótipos rs6280 | | | | | |
| Homozigoto para alelo T | 20 | 35,1 | 5 | 33,3 | 0,952 |
| Heterozigoto | 24 | 42,1 | 6 | 40,0 | |
| Homozigoto para alelo C | 13 | 22,8 | 4 | 26,7 | |
| Alelos rs6280 | | | | | |
| C | 50 | 43,9 | 14 | 46,7 | 0,874 |
| T | 64 | 56,1 | 16 | 53,3 | |

*High Density Lipoprotein † χ^2 Teste; nível de significância: $p < 0,05$.

Quando foi analisado o item de hiperglicemia, o único polimorfismo que apresentou diferença estatisticamente significativa foi o *rs6280* do gene *DRD3*, em que o genótipo homozigoto para alelo

T apresentou maior prevalência e associação ao fator sem hiperglicemia, como apresentado na tabela a seguir (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise de associação dos polimorfismos de acordo com o componente da síndrome metabólica - Hiperglicemia (n=72). Região Ampliada Oeste de Minas Gerais, MG, Brasil (2015)

| Polimorfismo | Sem Hiperglicemia | | Com Hiperglicemia | | P* |
|-----------------------------|-------------------|------|-------------------|------|-------|
| | N | % | N | % | |
| Genótipos <i>TaqIA</i> | | | | | |
| Homozigoto para alelo C | 15 | 62,5 | 22 | 45,8 | 0,084 |
| Heterozigoto | 6 | 25,0 | 24 | 50,0 | |
| Homozigoto para alelo T | 3 | 12,5 | 2 | 4,2 | |
| Alelos <i>TaqIA</i> | | | | | |
| C | 36 | 75,0 | 68 | 70,8 | 0,554 |
| T | 12 | 25,0 | 28 | 29,2 | |
| Genótipos <i>-141C</i> | | | | | |
| Homozigoto para alelo Del C | 15 | 62,5 | 34 | 70,8 | 0,098 |
| Heterozigoto | 9 | 37,5 | 9 | 18,8 | |
| Homozigoto para alelo Ins C | 0 | 0 | 5 | 10,4 | |
| Alelos <i>-141C</i> | | | | | |
| Del C | 39 | 81,3 | 77 | 80,2 | 0,776 |
| Ins C | 9 | 18,8 | 19 | 19,8 | |
| Genótipos <i>rs6280</i> | | | | | |
| Homozigoto para alelo T | 13 | 54,2 | 12 | 25,0 | 0,040 |
| Heterozigoto | 6 | 25,0 | 24 | 50,0 | |
| Homozigoto para alelo C | 5 | 20,8 | 12 | 25,0 | |
| Alelos <i>rs6280</i> | | | | | |
| C | 16 | 33,3 | 48 | 50,0 | 0,021 |
| T | 32 | 66,7 | 48 | 50,0 | |

* χ^2 Teste; nível de significância: $p < 0,05$.

O resultado referente à análise do fator associado à variante *-141C* do gene *DRD2* e *rs6280*, componente da síndrome, o baixo HDL, encontra-se disposto na Tabela 5. O genótipo homozigoto para alelo de Ins C do polimorfismo *-141C* (OR: 19,8) apresenta-se associado ao baixo HDL, ou seja, neste estudo, evidenciou-se que o paciente com diagnóstico de esquizofrenia refratária que apresentou a variante *-141C* do gene *DRD2* e tem o genótipo homozigoto para alelo de Ins C tem quase 20 vezes mais chance de apresentar baixo nível de HDL quando comparado a heterozigoto.

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

| Polimorfismo | OR* | IC95%† para OR | |
|-------------------------------------|------|-----------------|-----------------|
| | | Limite inferior | Limite superior |
| Polimorfismo <i>-141C</i> Baixo HDL | | | |
| Genótipos | | | |
| Heterozigoto | 1,00 | - | - |
| Homozigoto para alelo Ins C | 19,8 | 1,51 | 701,1 |

* Odds Ratio † IC95% - Intervalo de Confiança de 95%.

Discussão

Esta investigação traz como um de seus resultados a não associação dos polimorfismos *TaqIA*, *-141C* e *rs6280* do sistema dopaminérgico com a SM. Todavia, apresenta-se como um apontamento bastante relevante, tendo em vista que evidenciou os componentes que podem levar à SM. Além disso, é importante que esses fatores sejam melhor elucidados, uma vez que outras complicações na saúde desses pacientes podem ocorrer e ser desastrosas⁽¹⁴⁾.

Os distúrbios metabólicos são mais prevalentes em pacientes com esquizofrenia do que na população geral, o que pode refletir em um aumento do risco de doenças crônico- degenerativas e até a mortalidade neste grupo⁽¹⁴⁾. Segundo Papanastasiou (2013), as mulheres tendem a apresentar taxas aumentadas de SM em comparação com os homens, e este dado é reafirmado neste estudo. Entretanto, é importante que os dados sejam interpretados com parcimônia, haja vista que os homens, provavelmente, estão expostos a um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, possivelmente devido a uma combinação de hábitos de vida pouco saudáveis e falta de cuidados com a saúde, quando comparados às mulheres⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

O presente estudo revelou diferença estatisticamente significativa na distribuição genotípica do SNP *-141C* Ins/Del do gene *DRD2*, com associação do genótipo homozigoto Ins C quando analisado com os níveis de baixo HDL. Alguns estudos que investigaram a associação desse polimorfismo com a doença esquizofrenia encontraram uma frequência aumentada desse mesmo alelo (Ins) nesse grupo de pacientes⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Em um estudo realizado em 2010, verificou-se que o ganho de peso significativo foi confirmado após 6 semanas de tratamento com risperidona ou olanzapina na população de doentes com alelo *-141C* Del, e na presente investigação a maior frequência alélica também foi Del C⁽¹⁹⁾.

Em uma investigação que buscou caracterizar o perfil metabólico dos pacientes que apresentaram o primeiro episódio de surto esquizofrênico, constatou-se que houve maior prevalência de baixo HDL neste grupo quando comparado à população em geral, porém não houve nenhuma associação com o perfil genético desta população⁽²⁰⁾. Os níveis baixos de HDL predizem risco cardiovascular aumentado; já o contrário, quando está elevado, associa-se à queda de até 40% no risco cardiovascular em comparação com o baixo HDL isolado, ou seja, quando os níveis de HDL estão abaixo dos níveis recomendados há um risco maior de complicações, especialmente cardíacas⁽²¹⁻²²⁾.

Existem estudos que evidenciam a associação dos níveis alterados de glicemia com a esquizofrenia, mas não foram encontrados na literatura achados que apontam essa associação com o polimorfismo *rs6280* do gene *DRD3*⁽⁸⁻²³⁾. Um estudo que analisou o uso de antipsicóticos convencionais e atípicos em pacientes com esquizofrenia e fez a correlação com a SM e seus componentes mostrou que a clozapina foi o segundo medicamento mais potente na indução da SM e o aumento de peso dos doentes tratados com este fármaco após 16 semanas de tratamento contínuo, juntamente com um aumento significativo dos parâmetros glicêmico e lipídico⁽²⁴⁾.

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

A monitorização dessa alteração metabólica é fundamental para avaliação do risco cardiovascular, pois o desequilíbrio desse marcador é um indicador de risco para doenças crônico-degenerativas e aumenta a mortalidade e, para tanto, faz-se necessário acompanhamento de rotina, de forma regular, e a educação para o estilo de vida saudável, sendo imprescindíveis para minimizar os riscos de complicações⁽²⁻¹⁵⁾. As hipóteses levantadas nesta pesquisa sugerem que os cuidados com o paciente com esquizofrenia refratária em uso de clozapina sejam integrais e o planejamento de estratégias que visem minimizar o risco de alterações metabólicas a fim de melhorar a adesão ao tratamento e a qualidade de vida devem ser um dos principais focos do plano terapêutico individual desses indivíduos⁽²⁻¹⁴⁾.

Os achados deste estudo indicaram questões relevantes ao evidenciar a vulnerabilidade a que os pacientes com esquizofrenia refratária estão expostos, visto que as alterações metabólicas aumentam o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras implicações na saúde, o que interfere diretamente na qualidade de vida desses pacientes. Sendo assim, torna-se imprescindível o desenvolvimento de ações planejadas e o acompanhamento periódico dos níveis

plasmáticos dos marcados bioquímicos que podem levar à SM a fim de prevenir as alterações metabólicas.

Neste sentido, é importante que os profissionais que estão em contato direto com esses pacientes conheçam seus diferentes perfis metabólicos e os possíveis efeitos adversos a que estão expostos para que possam conduzir o tratamento adequado para cada um deles. Ao conhecer a possibilidade do aparecimento desses efeitos, poderá também orientar preventivamente seus pacientes quanto à necessidade de promoção de hábitos de vida saudáveis, notadamente no que tange a uma dieta saudável e da prática de atividade física.

As limitações deste estudo têm relação com sua validade externa, tendo em vista que a amostra não foi probabilística, o que implica necessidade de uma análise mais cautelosa no que tange à generalização dos resultados. O delineamento da pesquisa permitiu estimar a prevalência dos polimorfismos, bem como os fatores associados, não sendo possível, em razão disso, realizar inferências de causa e efeito. Ademais, sugere-se o desenvolvimento de pesquisas longitudinais, visto que assim é possível compreender melhor os aspectos pertinentes ao desenvolvimento da SM, estabelecendo associações com os polimorfismos de interesse. Todavia, este delineamento respondeu bem às questões norteadoras do estudo e aos objetivos da pesquisa.

Conclusão

Os resultados deste estudo indicaram que a prevalência de SM em pessoas com esquizofrenia refratária em uso de clozapina é elevada, porém não houve associação com os polimorfismos de interesse. O genótipo ancestral parece ser um fator de proteção contra hiperglicemia nessa amostra. Sendo assim, tais achados apontam para a necessidade de realização de novos estudos que envolvam a análise genética e SM de pacientes com esquizofrenia refratária a fim de nortear o tratamento medicamentoso e propiciar melhor qualidade de vida.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento da pesquisa.

Referências

1. World Health Organization. Mental health. Schizophrenia. Suíça. [cited Feb 22, 2015]. Available from: http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/

2. Freitas PHB, Pinto JAF, Nunes FDD, Souza ARS, Machado RM. Refractory schizophrenia: quality of life and associated factors. *Acta Paul Enferm.* 2016a; 29(1):60-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600009>
3. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75(11):1254-60. doi: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09168>
4. Stroup T, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):166. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030332
5. Fonseka TM, Tiwari AK, Gonçalves VF, Lieberman JA, Meltzer HY, Goldstein BI, et al. The role of genetic variation across IL-1 β , IL-2, IL-6, and BDNF in antipsychotic-induced weight gain. *World J Biol Psychiatry.* 2015; 16(1):45-56. doi: 10.3109/15622975.2014.984631
6. Kirsti K, Holmen J, Hveem K, Holmen TL. Genetic Effects on Longitudinal Changes from Healthy to Adverse Weight and Metabolic Status-The HUNT Study. *Plos One.* 2015; 10(10): e0139632. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0139632>
7. Moran ME, Pol HH, Gogtay N. A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. *Brain.* 2013; 136 (11):3215-26. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awt116>
8. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):231-9. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.10
9. Vujic T, Nagorni O, Maric G, Popovic L, Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia.* [Internet]. 2016 Apr/Jun [cited Jan 2, 2017]; 20(2):110-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388510/>
10. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatry.* 2015 Dec; 11:51-7. doi: 10.2147/NDT.S75449
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112(17):2735-52. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/286784/>
13. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am J Epidemiol.* 2009; 169(4):505-14. doi: 10.1093/aje/kwn359
14. Freitas PHB, Pinto JAF, Sousa PHA, Enes CL, Machado RM. Metabolic syndrome in patients with refractory schizophrenia: sociodemographic and clinical characteristics. *R Enferm Cent O Min.* 2016; 1(6):1976-93. doi: <http://dx.doi.org/10.19175/recom.v0i0.1179>
15. Yu W, De Hert M, Moons T, Claes SJ, Correll CU, Van Winkel R, et al. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; 33(2):186-92. doi: 10.1097/JCP.0b013e318283925e
16. Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013; 3(1): 33-51. doi: 10.1177/2045125312464385
17. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M, et al. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2011; 11(1):118-23. doi: 10.1186/1471-244X-11-118
18. Cordeiro Q, Siqueira-Roberto J, Zung S, Vallada H. Association between the DRD2-141C Insertion/Deletion Polymorphism and Schizophrenia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67(2):191-194. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000200004>
19. Xiao L, Shen T, Peng DH, Shu C, Jiang KD, Wang GH. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population. *J Int Med Res.* 2013; 41(4):1171-8. doi: 10.1177/0300060513483415
20. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, Sevy S, Kane JM, Goldman D, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogen Genom.* 2010; 20(9):569-72. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ca24b
21. Zhai D, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia (FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2016; 71(12):1350-63. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1314
22. Bartlett J, Predazzi IM, Williams SM, Bush WS, Kim Y, Havas S, et al. Is isolated low high-density lipoprotein cholesterol a cardiovascular disease risk factor? New insights from the Framingham Offspring Study. *Circ*

Cardiovasc Qual Outcomes. 2016; 9(3):206-12.
doi:10.1161/circoutcomes.115.002436

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

24. Goughari AS, Mazhari S, Pourrahimi AM, Sadeghi MM, Nakhaee N. Associations between components of metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract*. 2015; 21(3):190-7. doi: 10.1097/PRA.000000000000065

Recebido: 12.05.2017

Aceito: 03.11.2017

Correspondência:

Jeizziani Aparecida Ferreira Pinto
Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Dona Lindu
Av. Sebastião Gonçalves Coelho, nº 400
Chanadour, Divinópolis, MG, Brasil
35504296
jezzianiprof@gmail.com

Copyright © 2018 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.