



**AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR**

**FARMACOGENÉTICA DOS EFEITOS ADVERSOS DA  
RISPERIDONA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

**CAMPINAS**

**2015**





**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

---

**Faculdade de Ciências Médicas**

**AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR**

**FARMACOGENÉTICA DOS EFEITOS ADVERSOS DA RISPERIDONA EM  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – FCM– Unicamp – como parte dos requisitos exigidos para a obtenção de título de Doutor em Ciências, na Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo

Co-orientador: Prof. Dr. Gil Guerra Júnior

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO  
AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR, ORIENTADA PELO PROF. DR. PAULO DALGALARRONDO  
E CO-ORIENTADA PELO PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR**

**Assinatura do Orientador:**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Paulo Dalgalarondo", written over a horizontal line.

**CAMPINAS**

**2015**

iii

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Santos Junior, Amilton dos, 1983-  
Sa59f Farmacogenética dos efeitos adversos da risperidona em crianças e  
adolescentes / Amilton dos Santos Júnior. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Paulo Dalgalarondo.

Coorientador: Gil Guerra Júnior.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de  
Ciências Médicas.

1. Risperidona. 2. Polimorfismo genético. 3. Prolactina. 4. Ganho de peso. 5.  
Resistência à insulina. I. Dalgalarondo, Paulo, 1960-. II. Guerra Júnior, Gil, 1960-.  
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.  
Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Pharmacogenetics of risperidone induced side effects in children and adolescents

**Palavras-chave em inglês:**

Risperidone

Polymorphism, Genetic

Prolactin

Weight gain

Insulin resistance

**Área de concentração:** Saúde da Criança e do Adolescente

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Paulo Dalgalarondo [Orientador]

Angela Maria Spinola e Castro

Clarissa de Rosalmeida Dantas

Cláudio Eduardo Muller Banzato

Guilherme Vanoni Polanczyk

**Data de defesa:** 12-05-2015

**Programa de Pós-Graduação:** Saúde da Criança e do Adolescente

---

**BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

**AMILTON DOS SANTOS JÚNIOR**

---

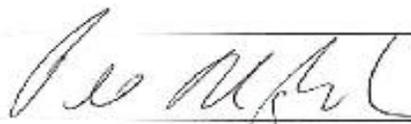
Orientador (a) PROF(A). DR(A). PAULO DALGALARRONDO

Corientador (a) PROF(A). DR(A). GIL GUERRA JÚNIOR

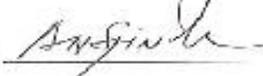
---

**MEMBROS:**

1. PROF(A). DR(A). PAULO DALGALARRONDO



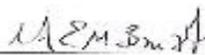
2. PROF(A). DR(A). ANGELA MARIA SPINOLA E CASTRO



3. PROF(A). DR(A). CLARISSA DE ROSALMEIDA DANTAS



4. PROF(A).DR(A). CLÁUDIO EDUARDO MULLER BANZATO



5. PROF(A).DR(A). GUILHERME VANONI POLANCZYK



---

Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

---

Data: 12 de maio de 2015

---



## Resumo

**Estrutura da tese:** No presente estudo optou-se pelo “Formato Alternativo de Tese”. Esta é composta por introdução geral, justificativas do estudo, objetivos/hipóteses, casuística/métodos, capítulos (um e dois) em formato de artigos científicos e considerações finais. A introdução geral versou sobre risperidona, efeitos adversos de seu uso em crianças e adolescentes e farmacogenética dos efeitos adversos. Nos capítulos um e dois encontram-se os artigos. A seguir, são apresentadas as principais informações que se referem à estruturação dos dois capítulos da tese. **Objetivos:** Avaliar a frequência de obesidade, hipertensão arterial (HAS), síndrome metabólica, resistência insulínica, dislipidemias e hiperprolactinemia em crianças e adolescentes em uso de risperidona para o tratamento de transtornos mentais e comportamentais e sua associação com determinados polimorfismos (SNP) dos genes *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *MC4R* e *SCARB2*. **Casuística/Métodos:** Foram incluídos 120 pacientes em uso de risperidona (oito a 20 anos de idade) e 197 indivíduos saudáveis sem uso da medicação. Foram avaliados: idades cronológica e óssea, dose prescrita e dose por quilograma, tempo de uso da risperidona, sexo, cor da pele, uso de outros psicofármacos, valores de circunferência abdominal, IMC, pressão arterial, glicemia, insulina, índice HOMA-IR, colesterol, triglicérides, AST, ALT, leptina, prolactina e distribuições de SNP dos genes: *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *MC4R* e *SCARB2*. Foram comparadas as distribuições alélicas dos SNP entre indivíduos em uso ou não de risperidona e, naqueles que usaram, entre os que apresentaram ou não efeitos metabólicos de risco cardiovascular e hiperprolactinemia. **Resultados:** Sobrepeso foi encontrado em 32 (26,7%) avaliações, obesidade em cinco (4,2%), HAS em oito (6,7%), síndrome metabólica em seis (5%), CA aumentada em 20 (16,7%) e hiperprolactinemia em 79 (65,8%), sem diferenças quanto a estar ou não em monoterapia. O HOMA-IR esteve elevado em 22 (18,3%) avaliações, colesterol total em 20 (16,7%) e triglicérides em 41 (34,2%). Houve correlações positivas entre: idade cronológica e idade óssea com CA e PA; idade óssea com HOMA-IR; dose prescrita de risperidona com CA e PA sistólica. Foram encontradas correlações negativas entre: dose de risperidona ajustada por quilograma com concentrações de leptina; idade óssea com HDL colesterol; idade cronológica e idade óssea com AST; e de tempo de uso de risperidona com prolactinemia. Houve diferenças significativas na frequência dos SNP dos genes *DRD2*, *HTR2C* e *LEP* entre indivíduos em uso ou não de risperidona e, naqueles em uso, houve associações entre os SNP do gene *HTR2C* com frequência de hiperprolactinemia; dos genes *LEP*, *HTR2C* e *CYP2D6* com z-escores de IMC; do gene *CYP2D6* com PA, ALT e HOMA-IR; dos genes *HTR2C* e *LEPR* com níveis de leptina; dos genes *MC4R* e *DRD2* com HOMA-IR; do gene *HTR2C* com CA; e do gene *LEP* com ALT. **Conclusões:** Polimorfismos dos genes *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6* e *MC4R*, mas não do gene *SCARB2*, associaram-se à ocorrência de certos parâmetros metabólicos anormais. As diferenças na distribuição de alguns SNP estudados entre casos e controles sugere o possível envolvimento desses genes com grupos de sintomas psicopatológicos. Houve diversas correlações entre os parâmetros clínico-laboratoriais estudados.

**Palavras-chave:** Risperidona; Polimorfismo genético; Prolactina; Resistência à Insulina; Leptina; Receptores de dopamina D2; Receptores de serotonina; Sistema Enzimático do Citocromo P-450



## Abstract

**Structure of the thesis:** In the present study it was chosen the "Alternative Model of Thesis", which consisted of general introduction, justifications for the study, objectives/hypotheses, subjects/methods, chapters (one and two) in the format of scientific manuscripts and final considerations. The general introduction addressed aspects of risperidone, adverse effects of its use in children and adolescents and pharmacogenetics of its adverse effects. The chapters, one and two, are the articles. The main information regarding the structure of the two chapters is presented below. **Objectives:** To evaluate the frequency of obesity, hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemias and hyperprolactinemia in children and adolescents using risperidone for the treatment of mental and behavioral disorders and their association with certain polymorphisms (SNP) of the *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *MC4R* and *SCARB2* genes. **Subjects/methods:** There were included 120 patients in use of risperidone (eight-20 years old) and 197 healthy subjects without it. There were evaluated: chronologic and bone ages, total prescribed and weight-adjusted doses, period of risperidone use, sex, skin color, use of other psychotropic drugs, waist circumference (WC), BMI, blood pressure (BP), blood glucose, insulin, HOMA-IR index, cholesterol, triglycerides, AST, ALT, leptin, prolactin and some SNP of the *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *MC4R* and *SCARB2* genes. There were compared the allelic distributions of the SNP between individuals in use or not of risperidone and, among those who were in use of it, between patients who had and who did not have metabolic effects of cardiovascular risk and hyperprolactinemia. **Results:** Overweight was found in 32 (26.7%) evaluations, obesity in five (4.2%), hypertension in 8 (6.7%), metabolic syndrome in six (5%), increased WC in 20 (16.7%) and hyperprolactinemia in 79 (65.8%), with no differences regarding whether risperidone use was isolated or not. HOMA-IR was elevated in 22 (18.3%) samples, total cholesterol in 20 (16.7%) and triglycerides in 41 (34.2%). There were found positive correlations of: chronologic and bone ages with WC and BP; bone age with HOMA-IR; and prescribed dose of risperidone with WC and systolic BP. There were found negative correlations of: weight-adjusted dose of risperidone with concentrations of leptin; bone age with HDL-cholesterol; chronologic and bone ages with AST; and duration of treatment with concentration of prolactin. Regarding the studied polymorphisms, there were differences in the frequency of the SNP of *DRD2*, *HTR2C* and *LEP* genes between risperidone-exposed and not-exposed groups and, among those exposed, differences regarding SNP of: *HTR2C* gene and hyperprolactinemia; *LEP*, *HTR2C* e *CYP2D6* genes with z-scores of BMI; *CYP2D6* gene with BP, ALT and HOMA-IR; *HTR2C* and *LEPR* genes with leptin levels; *MC4R* and *DRD2* genes with HOMA-IR; *HTR2C* gene with WC; and *LEP* gene with ALT. **Conclusions:** The prevalence of overweight/obesity, metabolic disorders and hyperprolactinemia was high, with several correlations of clinical and laboratory parameters. Differences in the distribution of some of the studied SNP between individuals in use or not of risperidone suggest the possible involvement of these genes with clusters of psychopathologic symptoms. There were several correlations among the clinical laboratory parameters.

**Keywords:** Risperidone; Polymorphism, Genetic; Prolactin; Insulin Resistance; Leptin; Receptors, dopamine D2; Receptors, serotonin; Cytochrome P-450 Enzyme System



# Sumário

	Pág.
<b>RESUMO</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>LISTA DE TABELAS E FLUXOGRAMAS</b> .....	xvii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b> .....	xix
<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	1
<b>JUSTIFICATIVAS</b> .....	13
<b>OBJETIVOS E HIPÓTESES</b> .....	15
<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	17
<b>CAPÍTULOS</b> .....	27
<b>Capítulo 1</b> .....	27
<b>Capítulo 2</b> .....	59
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	89
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	93
<b>ANEXOS</b> .....	101
<b>Anexo 1.</b> Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	101
<b>Anexo 2.</b> Ficha de coleta de dados dos indivíduos do grupo em uso de risperidona.....	102
<b>Anexo 3.</b> Ficha de coleta de dados dos indivíduos do grupo sem uso de risperidona.....	105
<b>Anexo 4.</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos indivíduos do grupo em uso de risperidona.....	106
<b>Anexo 5.</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos indivíduos do grupo sem uso de risperidona.....	110



## **Dedicatória**

Aos Pacientes, Familiares, Mestres, Amigos.  
A quem tem curiosidades e gosta de aprender.



## Agradecimentos

Ao orientador, Professor Doutor Paulo Dalgalarro, por continuar a empolgar, com seu modo cativante de ensinar e de praticar a Psiquiatria, e por suas demonstrações constantes de incentivo, carinho e confiança. Pela habilidade, interesse e clareza com que apreende, acolhe, descreve e instrui sobre os matizes da experiência subjetiva, psicopatológica ou não, sem deixar de prestar atenção às nuances específicas de cada fase do desenvolvimento humano. Também ao co-orientador, Professor Doutor Gil Guerra Júnior, pela criatividade, empatia, competência acadêmica e didatismo ao transmitir conhecimentos teóricos e detalhes sobre a prática científica. A ambos, por revelarem ser possível a aproximação de distintos campos do saber das Ciências Médicas, integrando a Psiquiatria com as disciplinas de Pediatria, Fisiologia, Endocrinologia, Farmacologia e Genética.

Aos que me professoram ou que me professoraram em quaisquer momentos da existência, transmitindo não somente conhecimentos – acadêmicos ou profissionais - mas também afetos e vivências. Aqui se inclui toda a Grande Família: queridos pais, avós (*in memoriam*), irmãos, demais parentes (consanguíneos e escolhidos) e todos os amigos, desta e de outras épocas. Sempre serão as fontes das atribuições de sentido. Também desta vasta escola certamente fazem parte os mestres do passado, o corpo docente e assistencial dos Departamentos de Psicologia Médica e Psiquiatria e de Pediatria da FCM - Unicamp, bem como demais colegas de pesquisa e de profissão, médicos residentes, graduandos, e, obviamente, quem mais e melhor pode ensinar a um médico: os próprios pacientes e seus familiares. Com todos compartilho os prazeres e as angústias de seguir aprendendo e de ter curiosidades infindáveis.

Aos controles, que participaram voluntariamente da coleta de dados; à Fapesp, pelo apoio financeiro; aos profissionais da enfermagem, laboratórios, arquivo médico e secretarias. A todos os indivíduos e instâncias que contribuíram com a operacionalização logística e técnica de cada etapa desta pesquisa.



# Lista de tabelas e fluxogramas

<b>Sujeitos do Estudo</b>	<b>Pág</b>
<b>Fluxograma 1:</b> Seleção de pacientes para o estudo.....	<b>19</b>
<b>Tabela 1:</b> Diagnósticos psiquiátricos, distribuições por sexo e etárias dos sujeitos do grupo em uso de risperidona (n=120).....	<b>20</b>
<b>Tabela 2:</b> Critérios diagnósticos para síndrome metabólica.....	<b>25</b>

## **Capítulo 1**

<b>Tabela 1:</b> Comparações entre os grupos de acordo com características clínicas, farmacológicas, radiológicas e de concentrações de prolactina.....	<b>41</b>
<b>Tabela 2:</b> Comparações das distribuições de prolactinemia de acordo com perfis clínicos, farmacológicos e radiológicos dos grupos com e sem hiperprolactinemia quando em uso de risperidona.....	<b>42</b>
<b>Tabela 3:</b> Distribuição dos alelos dos SNP dos genes <i>HTR2C</i> , <i>LEP</i> , <i>LEPR</i> , <i>DRD2</i> , <i>SCARB2</i> , <i>MC4R</i> e <i>CYP2D6</i> entre os grupos que usavam (n=120) e que não usavam (n=197) risperidona.....	<b>43</b>
<b>Tabela 4:</b> Distribuição dos alelos dos SNP no grupo em uso de risperidona de acordo com a presença ou não de hiperprolactinemia (n=120).....	<b>44</b>

## **Capítulo 2**

<b>Tabela 1:</b> Frequência de casos com alterações clínicas ou laboratoriais nas 120 avaliações de crianças e adolescentes em uso de risperidona.....	<b>69</b>
<b>Tabela 2:</b> Valores de média e DP dos parâmetros clínicos e laboratoriais nas 120 avaliações de crianças e adolescentes em uso de risperidona em relação ao total de avaliações e ao estado nutricional.....	<b>71</b>
<b>Tabela 3:</b> Valores do teste de correlação de Spearman e nível de significância (p) entre os parâmetros clínicos e laboratoriais com a idade, tempo de uso e dose da risperidona nas 120 avaliações de crianças e adolescentes.....	<b>72</b>
<b>Tabela 4:</b> Frequências absolutas e relativas (%) dos alelos dos SNP em relação à presença ou não de alterações clínicas e laboratoriais avaliadas como variáveis discretas (n=120).....	<b>73</b>
<b>Tabela 5:</b> Ranque médio (teste de Mann-Whitney) das variáveis contínuas avaliadas em relação aos alelos dos SNP (n=120).....	<b>74</b>



## Lista de abreviaturas e siglas

<b>5-HT</b>	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
<b>5HT2A</b>	Receptor 2A de serotonina
<b>5HT2C</b>	Receptor 2C de serotonina
<b>AgRP</b>	Neuropeptídeo orexígeno relacionado ao agouti
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>a-MCH</b>	Hormônio estimulante alfa-melanocítico
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>CA</b>	Circunferência abdominal
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>CBMEG</b>	Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CIPED</b>	Centro de Investigação em Pediatria
<b>CYP2D6</b>	Gene do citocromo P 450, família 2, subfamília D, polipeptídeo 6 subtipo 2D6
<b>CYP2J2</b>	Gene do citocromo P 450, família 2, subfamília J, polipeptídeo 2
<b>D1</b>	Receptor D1 de dopamina
<b>D2</b>	Receptor D2 de dopamina
<b>D3</b>	Receptor D3 de dopamina
<b>D4</b>	Receptor D4 de dopamina
<b>DRD2</b>	Gene do receptor D2 de dopamina
<b>EDTA</b>	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i> (ácido etilenodiamino tetra-acético)
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ensaio de imunoabsorção ligado a enzima)
<b>FCM</b>	Faculdade de Ciências Médicas
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos)
<b>H1</b>	Receptor H1 de histamina
<b>HC</b>	Hospital das Clínicas
<b>HOMA-IR</b>	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i> (Modelo de Avaliação Homeostática da Resistência Insulínica)
<b>HTR2C</b>	Gene do receptor 2C de serotonina
<b>IDF</b>	<i>International Diabetes Federation</i> (Federação Internacional de Diabetes)
<b>LEP</b>	Gene da leptina
<b>LEPR</b>	Gene do receptor da leptina
<b>MC4R</b>	Gene do receptor 4 de melanocortina
<b>NCEP/ATP III</b>	<i>National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III</i> (Terceiro Relatório do Painel para Tratamento de Adultos do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol)
<b>NHANES III</b>	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i> (Terceiro Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição Estadunidense)
<b>NPY</b>	Neuropeptídeo Y
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
<b>POMC</b>	Pró-opiomelocortina
<b>r</b>	Coefficiente de correlação por postos
<b>rs#</b>	<i>Reference SNP cluster</i> (número de referência de identificação do polimorfismo de nucleotídeo único)
<b>SCARB2</b>	Gene do receptor varredor classe B
<b>SNP</b>	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (polimorfismo de nucleotídeo único)
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for Social Sciences</i> (Pacote Estatístico para Ciências Sociais)
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>WC</b>	<i>Waist circumference</i> (circunferência abdominal)
<b>α1</b>	Receptor alfa-1 adrenérgico
<b>α2</b>	Receptor alfa-2 adrenérgico



# 1. Introdução geral

## 1.1. Uso de antipsicóticos em psiquiatria na infância e adolescência

Em psiquiatria na infância e adolescência, os antipsicóticos são medicações que, apesar da denominação, não têm suas ações restritas ao tratamento das psicoses de início precoce (1,2). Essas medicações, que apresentam mecanismos de ação dos mais complexos do campo da psicofarmacologia clínica, são bastante úteis no manejo em curto e médio prazo da agressividade e de outros problemas graves, associados a quadros impulsivo-agressivos, alguns sintomas e comportamentos verificados em indivíduos com autismo ou com outros transtornos do desenvolvimento (1–5). Também são especialmente utilizados no tratamento de transtornos de tiques, transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo (1–10).

Na década de 1970, foi amplamente reconhecida a capacidade de bloquear receptores D2 de dopamina como a característica farmacológica chave de todos os fármacos com propriedades antipsicóticas (5). A ação no sistema dopaminérgico tem provado ser responsável não apenas por aspectos centrais da eficácia terapêutica, mas também pela maioria dos prejuízos (5).

A prática médica farmacológica em psiquiatria na infância e adolescência, entretanto, tem sido *off label* na maior parte dos casos, ou seja, fora dos termos formalmente aprovados para a licenciamento do produto (10). Tal prática se torna permissiva quando o uso de uma droga não é especificado para o grupo etário ou aprovado por órgãos de regulamentação, como o *Food and Drug Administration* (FDA) (10). Dados sobre o uso de antipsicóticos na infância e adolescência e de seus efeitos adversos não são tão bem investigados como em indivíduos adultos (10). Há falta de padronização e limitadas avaliações comparativas, o que demanda particular atenção quanto à monitorização de efeitos adversos (10), principalmente

ao se considerar que o uso de antipsicóticos em condições não psicóticas é altamente inflacionado nessa faixa etária (10), algo que em parte decorre da escassez de investimentos em recursos psicossociais eficientes.

### **1.1.1. Antipsicóticos de segunda geração**

Um antipsicótico ideal seria aquele que, simultaneamente, diminuísse as concentrações de dopamina na via mesolímbica, a fim de tratar sintomas positivos, e os aumentasse na via mesocortical, para atenuar os sintomas negativos e cognitivos, porém mantendo inalterados os tónus dopaminérgicos dos circuitos nigroestriatal e tuberoinfundibular, não ocorrendo então efeitos adversos extrapiramidais e hiperprolactinemia, respectivamente (5).

A partir de uma perspectiva clínica, foram desenvolvidos os chamados antipsicóticos de segunda geração, definidos como atípicos por supostamente se distinguirem dos convencionais. Tal distinção seria determinada por menos associações com sintomas extrapiramidais, hiperprolactinemia e/ou por possuir alguma ação terapêutica sobre sintomas negativos (5). Tais ações terapêuticas, entretanto, revelaram-se muito modestas ou inexistentes em muitos antipsicóticos ditos atípicos (5). Particularmente no caso da risperidona, como será descrito a seguir, observou-se que, embora haja considerável eficácia terapêutica, o tamanho do efeito desta medicação quanto à ocorrência de hiperprolactinemia ou sintomas extrapiramidais é maior que o de determinados antipsicóticos da primeira geração (antipsicóticos ditos típicos) (5).

#### **1.1.1.1. Risperidona**

##### **A. Perfil farmacodinâmico e indicações**

Entre os antipsicóticos atípicos, a risperidona é dos mais estudados e seu perfil farmacológico é dos mais simples (5). Trata-se de um composto benzisoxazólico e sua ação terapêutica se deve ao potente e simultâneo antagonismo pós-sináptico serotoninérgico tipo 2 (5-HT<sub>2</sub>) e dopaminérgico (principalmente D<sub>2</sub> na via mesolímbica, embora também receptores D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> e D<sub>3</sub>, em ordem decrescente), apesar de também ter também ações anti- $\alpha$ <sub>1</sub> e anti- $\alpha$ <sub>2</sub> adrenérgicas e anti-H<sub>1</sub> histamínicas, entre outras possíveis propriedades (5,6,11,12). Suas características atípicas ocorrem especialmente em doses mais baixas (até 3-4 mg/dia), pois pode assemelhar-se aos antipsicóticos convencionais quando em altas doses (acima de 4-6 mg/dia), nas quais sintomas extrapiramidais adversos podem ser verificados (5). O efeito terapêutico ocorre em 1 a 2 semanas após o início do uso (5).

A risperidona foi desenvolvida inicialmente como um agente antipsicótico, porém sua eficácia clínica extrapola o tratamento apenas de síndromes psicóticas (3-9). Na faixa pediátrica, foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de irritabilidade associada ao autismo (cinco-16 anos), episódios maníacos e mistos de transtorno afetivo bipolar tipo 1 (10-17 anos) e esquizofrenia (13-17 anos) (6,8,13,14). Não é incomum, entretanto, seu uso *off-label* no manejo farmacológico de crianças e adolescentes com uma série de outros sintomas comportamentais de ocorrência frequente (6,10), sobretudo nos transtornos do espectro autista, transtornos do desenvolvimento intelectual e transtornos de conduta e, do controle de impulsos, estes últimos mais prevalentes em meninos (3,6-9,15,16).

## **B. Farmacocinética**

A risperidona é bem absorvida pelo intestino e, em 92-94% dos caucasianos, é extensivamente metabolizada a 9-hidróxi-risperidona no fígado, pelo complexo do citocromo

P450 2D6, tendo uma meia vida de 3 horas (5). A 9-hidróxi-risperidona é um metabólito ativo na maioria dos pacientes e parece não ter seu metabolismo dependente do mesmo conjunto citocrômico, embora as vias de sua inativação metabólica não sejam totalmente esclarecidas (17). Drogas que induzem ou inibem os citocromos P2D6 podem alterar as concentrações plasmáticas da risperidona, sendo necessário um acompanhamento cuidadoso quando tais agentes são adicionados a pacientes em tratamento com risperidona (18).

## **C. Efeitos adversos da risperidona**

### **C.1. Hiperprolactinemia**

Entre os antipsicóticos atípicos, a risperidona e a paliperidona são os que mais provocam hiperprolactinemia, o que também parece se relacionar à dose (19–23). Elevações nas concentrações séricas de prolactina nem sempre se traduzem em sintomas clínicos, que incluiriam galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção sexual, infertilidade, hirsutismo, osteopenia, entre outros, e tendem a aumentar durante a puberdade (20,22–24). No entanto, os pacientes devem ser monitorados em relação a esses efeitos e as concentrações de prolactina devem ser periodicamente aferidas (20).

As alterações podem ser verificadas em ambos os sexos e maiores elevações parecem ocorrer nos primeiros meses do tratamento (24,25). A hiperprolactinemia induzida pela risperidona é principalmente derivada do bloqueio de receptores D2 no circuito tuberoinfundibular, o que abole o efeito inibitório da dopamina sobre a liberação de prolactina (7,11,26). Contrária à dopamina, a serotonina estimula a secreção de prolactina e seus antagonistas a reduzem (26).

### **C.2. Ganho de peso e síndrome metabólica**

A obesidade atualmente ocorre em proporção de pandemia e é relacionada a cerca de três milhões de mortes anuais em todo o mundo (27). A ocorrência aumentada em pacientes em uso de psicofármacos é descrita como um dos fatores associados à menor expectativa de vida e a maiores taxas de mortalidade em tais pacientes (28–30).

A risperidona está associada com ganho de peso moderado e síndrome metabólica, em intensidade comparável, ou algo superior, à provocada por antipsicóticos típicos, porém menor do que aquela induzida pela clozapina e pela olanzapina (31,32). Crianças e adolescentes em uso de risperidona parecem mais sensíveis que adultos aos efeitos adversos metabólicos, particularmente alterações lipídicas (33–35). Os mecanismos mediadores da elevação do apetite e da ingestão alimentar não são totalmente conhecidos. Eficácia e duração do tratamento, bem como dose utilizada da risperidona, parecem ser positivamente associadas à intensidade do ganho de peso (31,36,37).

Nos períodos da infância e adolescência, a obesidade pode se associar a dispneia, transtornos do sono relacionados à respiração, complicações musculares e ortopédicas, além do risco cardiovascular associado a hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias, esteatose hepática e aumento de transaminases, litíase renal, refluxo gastroesofágico, resistência à insulina e à leptina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (9,32,38–47). Estas complicações se associam a um aumento de morbimortalidade cardiovascular e oncológica na idade adulta (3,38,48).

Crianças obesas tem maiores chances de se tornarem adultos obesos e a obesidade em adultos que conviveram com excesso de peso desde a infância ou adolescência tende a ser mais grave e apresentar complicações mais precoces (9,32,38–40,44,45). Além disso, o estigma social pode causar problemas psicológicos sérios e abandono da medicação, devido à baixa autoestima e efeitos da discriminação sobre o excesso de peso (36,44).

### **C.3. Efeitos adversos extrapiramidais e outros**

Há uma tendência maior de ocorrerem efeitos adversos extrapiramidais com a risperidona, principalmente em doses altas (49), do que com quaisquer outros antipsicóticos atípicos, não sendo, por isso bem tolerada por pacientes com doença de Parkinson (11,18). Devido aos bloqueios histaminérgico e adrenérgico, podem ocorrer sedação e hipotensão (5,18). Náuseas e vômitos, rinite, aumento de ansiedade, disfunção erétil, disfunção orgásmica e aumento da pigmentação também podem se associar à utilização da risperidona (11,18).

### **D. Interações medicamentosas possíveis com o uso combinado da risperidona a outros psicofármacos**

Apesar das recomendações pela preferência do uso em monoterapia, em muitos casos, a prescrição da risperidona é associada de outros psicofármacos (50). Na clínica psiquiátrica de crianças e adolescentes, não é incomum o registro de mais de um transtorno mental no mesmo paciente, devido a várias razões, pois os diagnósticos são eminentemente baseados em “*clusters*” de sintomas (16,50).

As associações de medicamentos são realizadas com mais frequência quando se objetiva o tratamento de grupamentos sintomáticos distintos ou de comorbidades psiquiátricas (16,50). A adição de um outro fármaco pode também ser adjuvante no tratamento de efeitos adversos (16,50). Além disso, mesmo no manejo de um único tipo de sintoma, a associação pode ocorrer para potencializar os efeitos terapêuticos (16). Diante desses fatos, deve-se atentar ao risco aumentado de interações medicamentosas nocivas (18,51).

## **1.2. Farmacogenética dos efeitos colaterais dos antipsicóticos atípicos relacionados a determinados polimorfismos genéticos**

Os fatores genéticos estão entre as dimensões de risco que mais influenciam o ganho de peso induzido por antipsicóticos. Uma melhor compreensão dos fatores genéticos pode permitir tratamentos adaptados a indivíduos de alto risco (52–55).

A seleção dos genes candidatos a estudos de farmacogenética costuma ser guiada pelas proteínas que eles codificam, que são potencial ou reconhecidamente associadas a efeitos funcionais da droga e/ou a processos fisiológicos subjacentes (48).

Genes envolvidos com processos farmacocinéticos têm sido mais sugeridos, por determinarem traços mais simples que aqueles influenciados por genes envolvidos em processos farmacodinâmicos (56,57). Entretanto, por exemplo, não está totalmente claro se concentrações plasmáticas dos antipsicóticos de segunda geração correlacionam-se com o ganho de peso (43,58). Assim, estudos sobre a farmacogenética dos antipsicóticos devem abordar tanto os genes envolvidos em fatores farmacocinéticos como os farmacodinâmicos.

### **1.2.1. Genes possivelmente envolvidos nos efeitos adversos da risperidona**

#### **A. Gene *DRD2* (SNP rs1799978, c.-241A>G e SNP rs6277, C957T)**

O gene *DRD2* é responsável pela codificação do receptor D2 de dopamina (5). Sabe-se sobre o importante papel da dopamina em transtornos psicóticos e em transtornos mentais que cursam com agitação psicomotora, impulsividade e agressividade e todas as medicações com efeitos antipsicóticos, incluindo a risperidona, agem terapêuticamente ao reduzir, por antagonismo ou agonismo parcial, a atividade dopaminérgica na via mesolímbica (11,43,59).

Embora o antagonismo dopaminérgico seja parte integral da eficácia da risperidona, foi apenas recentemente que passou a haver evidências de que também pudesse estar envolvido nos efeitos adversos dessas medicações (37,43,59). De acordo com um estudo sobre variantes do receptor D2 e indução de hiperprolactinemia em crianças e adolescentes, ter o genótipo AA da variante A-241 G do gene *DRD2* foi associado a um efeito protetor forte contra a elevação da prolactina (20,53). Este efeito genético contou por 6,6% da variância na concentração de prolactina (20).

Além disso, o alelo A-241 G tem sido associado a uma resposta mais rápida ao tratamento com antipsicóticos em adultos com esquizofrenia (60). Este achado pode ser visto como consistente com os resultados de que uma menor densidade de receptores D2 de dopamina poderia se associar a uma relativamente maior ocupação de receptores, resultando em uma melhor resposta ao tratamento, porém também a uma maior concentração de prolactina, uma vez que o bloqueio dopaminérgico aumenta a liberação daquela (60–63).

A disponibilidade de receptores D2 dopaminérgicos estriatais é significativamente menor em indivíduos obesos (63,64). Estudos recentes usando SNP-alvos implicaram determinadas variantes do gene *DRD2* com ganho de peso induzido por antipsicóticos (48,65). A dopamina modula a motivação e os circuitos de recompensa central, de modo que deficiências na transmissão dopaminérgica por meio de antagonismo de receptores de dopamina podem perpetuar o aumento da ingestão alimentar como forma de compensar um circuito de recompensa atenuado (43). De fato, o não funcionamento do gene *DRD2* para receptores de dopamina é associado à obesidade (52,63,65).

#### **B. Gene *HTR2C* (SNP rs6318, c.68G>C; p.Cys23Ser e SNP rs3813929, c.-759C>T)**

O gene *HTR2C* é responsável pela codificação do receptor 2C da serotonina, também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5HT) (39). Embora não se conheça o mecanismo exato, sabe-se que os receptores 2C da serotonina estão envolvidos na regulação do comportamento alimentar, no controle central da saciedade e balanço energético, mais que nas ações terapêuticas da risperidona, como é o caso dos receptores 2A (39,61,66).

Dos receptores serotoninérgicos, o gene *HTR2C*, ligado ao cromossomo X, tem sido o mais estudado, em termos farmacodinâmicos, quanto aos efeitos adversos induzidos por antipsicóticos (43), uma vez que variantes genéticas de receptores serotoninérgicos têm sido ligadas não apenas à resposta terapêutica, mas também à ocorrência de efeitos adversos, como hiperprolactinemia e alterações na regulação do comportamento alimentar (31,61,66,67). Receptores da serotonina do tipo 2A (5HT2A) e 2C (5HT2C) estão envolvidos na liberação de prolactina e agonistas desses receptores aumentam a secreção desse hormônio (5,68). O efeito antagonista exercido pela risperidona sobre esses receptores inibe a secreção de prolactina, dessa forma, contrapondo-se ao aumento induzido pela própria risperidona ao se ligar a receptores D2 de dopamina (7,26).

A risperidona, assim como os outros antipsicóticos atípicos associados a maior risco de ganho de peso, possui um antagonismo de receptores serotoninérgicos (43). Dados os receptores serotoninérgicos aos quais a risperidona antagoniza, destaca-se, no estudo dos efeitos adversos ligados ao ganho de peso e suas complicações, o papel do gene *HTR2C*, ligado ao cromossomo X (9). O SNP (-759C/T) promotor rs3813929 (C/T) do gene *HTR2C* parece ser um dos marcadores mais consistentes associados ao ganho de peso induzido por antipsicóticos, apesar de haver resultados conflitantes (43,69–72).

**C. Gene do citocromo P450 (SNP rs72552269, c.100C>T, p.Pro34Ser - alelo *CYP2D6\*10*)**

O gene do citocromo P450 2D6 (*CYP2D6*) está envolvido na codificação proteica que compõe o complexo do citocromo P450, subtipo 2D6, das células hepáticas. A maioria dos antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, é inicialmente metabolizada pelas isoenzimas de fase I desse citocromo (43,52). Pela ação do citocromo P450 2D6, a risperidona é convertida em seu metabólito ativo, a 9-hidróxi-risperidona, um dos principais responsáveis pela ocorrência de hiperprolactinemia (11).

Enquanto os demais genes, prévia e subsequentemente descritos, estão envolvidos em aspectos farmacodinâmicos da risperidona, o gene do citocromo P450 (*CYP2D6*) é o mais associado a seus efeitos adversos, com relação a aspectos farmacocinéticos da droga (43). O gene deste citocromo é altamente polimórfico, havendo mais de 90 variantes alélicas descritas (43,73).

Estudos de farmacocinética têm como hipótese a ideia de que a baixa atividade do *CYP2D6* pode estar associada com o aumento nas concentrações séricas de antipsicóticos, o que pode levar aos efeitos adversos (43). Sobre a variação interindividual observada no aumento de prolactina induzido pela risperidona, pelo contrário, as concentrações de prolactina parecem estar correlacionados às do metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona, mas não às da risperidona em si (24,66). Este achado pode implicar que pacientes com deficiência de atividade do gene *CYP2D6* apresentem menores concentrações de prolactinemia que metabolizadores extensivos (normais) ou ultrarrápidos, sendo necessários mais estudos nesse sentido (24).

No caso do ganho de peso e demais efeitos adversos induzidos pela risperidona, que não a hiperprolactinemia, pacientes com deficiência de atividade do gene *CYP2D6* tenderiam

a apresentá-los com mais intensidade que metabolizadores normais ou ultrarrápidos (7,8,12,43,74). Em pacientes tratados com risperidona e portadores do alelo T da variante 188C/T (*CYP2D6\*10*), a atividade reduzida do gene *CYP2D6* foi associada a maior chance de ganho de peso induzido pelo antipsicótico (74).

**D. Genes *LEP* (SNP rs7799039, -2548A>G) e *LEPR* (SNP rs1137101, c.668A>G, p.Gln223Arg)**

Os genes *LEP* e *LEPR* codificam, respectivamente, a leptina e seu receptor. A leptina é um hormônio peptídeo, secretado exclusivamente pelo tecido adiposo, que age no hipotálamo após ligar-se a seus receptores e ativar uma cascata de sinais secundários (43). Estes inibem a ingesta alimentar e aumentam o gasto energético (75). Altas concentrações séricas de leptina inibem a expressão do RNA mensageiro do neuropeptídeo Y (NPY) (75) e estimulam a liberação do hormônio estimulante  $\alpha$ -melanocítico ( $\alpha$ -MCH) (76). Este efeito leva à supressão do apetite, armazenamento de energia e secreção de insulina (43). Dessa forma, os genes que codificam a leptina (*LEP*) e seu receptor (*LEPR*) normalmente são de interesse para estudos farmacogenéticos de ganho de peso associado a antipsicóticos (43,54,77).

**E. Gene *MC4R* (SNP rs17782313, região 3' do gene)**

O gene *MCR4* é um regulador chave do controle leptinérgico da homeostase energética, por codificar o receptor 4 de melanocortina. Este receptor é uma proteína G transmembrana expressa no sistema nervoso central, primariamente no hipotálamo (43,78). Mutações heterozigóticas no *MC4R* estão implicadas em 0,5-6,3% em populações de obesos graves ou de início precoce, sendo a causa mais frequente das formas monogênicas de

obesidade humana (42,48,79,80). Não apenas o gene *MC4R*, como também genes potencialmente não identificados dessa região do SNP podem estar envolvidos no ganho de peso induzido por antipsicóticos (81).

#### **F. Gene *SCARB2* (SNP rs3853188 , c.275+7280A>C)**

O gene *SCARB2* está associado à codificação do receptor varredor classe B. Este é uma glicoproteína das membranas de lisossomos e endossomos e está envolvido no transporte de membranas e na reorganização dos conteúdos do compartimentos dessas organelas (82).

Esse receptor participa de processos de mediação da retirada seletiva de ésteres de colesterol das partículas de HDL (83). Perfis de ganho de peso em pacientes tratados com risperidona foram nominalmente associados ao gene do *SCARB2*, embora os mecanismos subjacentes não sejam claros (43).

## 2. Justificativas do estudo

A risperidona é um antipsicótico atípico dos mais utilizados em psiquiatria da infância e adolescência nos Estados Unidos (84) e possivelmente no Brasil, sendo prescrita para uma grande variedade de condições psicopatológicas (11,18). Embora os antipsicóticos atípicos possuam vantagens em relação aos de primeira geração, principalmente por evitarem sintomas extrapiramidais, eles também podem ocasionar efeitos adversos potencialmente sérios (5,18). O ganho de peso, uma das complicações possíveis, é um dos principais fatores de não aderência dos pacientes ao tratamento medicamentoso, além de promover um risco substancial no desenvolvimento de resistência insulínica, dislipidemia e eventos cardiovasculares, incluindo morte súbita (5). Outra preocupação relacionada à administração de risperidona concerne ao risco de indução de hiperprolactinemia (24,49), desenvolvida por mais de 70% das crianças e adolescentes no início do tratamento, sendo que mais de 30% a mantêm após um ano de uso da medicação, e com potenciais complicações clínicas significativas (12,20,22).

O fato de o presente estudo ter como participantes crianças e adolescentes justifica-se por estes possuírem padrões de metabolização e de tolerabilidade diferentes daqueles observados nos adultos (1,2). Além disso, na população pediátrica, há um importante desenvolvimento ativo do sistema nervoso central, concomitante ao crescimento físico, e uma maturação ainda incompleta do sistema dopaminérgico, com potencial suscetibilidade a perturbações de longa duração após uma breve exposição pós-natal a drogas (10). Finalmente, pesquisar possíveis fatores farmacogenéticos que exerçam influência na ocorrência dos efeitos adversos da risperidona, quando usada nessa faixa etária, pode contribuir para o desenvolvimento de práticas pediátricas e psiquiátricas personalizadas,

geneticamente orientadas, que possam ter aplicações futuras diretas no tratamento medicamentoso de indivíduos com transtornos mentais graves.

## 3. Objetivos e hipóteses do estudo

### 3.1. Objetivo geral

Avaliar a farmacogenética dos efeitos adversos da risperidona em uso isolado ou não no tratamento de transtornos mentais e comportamentais, em pacientes com idade entre oito e 20 anos.

### 3.2. Objetivos específicos

Avaliar, em pacientes entre oito e 20 anos de idade, em uso de risperidona para o tratamento de transtornos mentais e comportamentais, as seguintes dimensões, dispostas nos capítulos 1 e 2:

#### **Capítulo 1: “Efeito da farmacogenética da risperidona na prolactinemia em crianças e adolescentes”**

- Neste caso, pesquisar a frequência de hiperprolactinemia em relação a determinados polimorfismos dos genes *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *MC4R* e *SCARB2*.

#### **Capítulo 2: “Farmacogenética da risperidona e risco cardiovascular em crianças e adolescentes”**

- Neste caso, estudar a frequência de obesidade, HAS, síndrome metabólica, resistência insulínica e dislipidemias em relação a determinados polimorfismos dos genes *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *MC4R* e *SCARB2*.

### 3.3. Hipóteses

- A frequência de hiperprolactinemia é alta e se associa a determinados polimorfismos dos genes *HTR2C*, *DRD2*, *CYP2D6*.

- A frequência de obesidade, HAS, síndrome metabólica, resistência insulínica e dislipidemias é alta e se associa a determinados polimorfismos dos genes *HTR2C*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *CYP2D6*, *MC4R* e *SCARB2*.

## 4. Casuística e métodos

### 4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo do tipo transversal.

### 4.2. Casuística

#### 4.2.1. Grupos em uso de risperidona

Os **critérios para inclusão** de participantes no estudo, entre os indivíduos que faziam uso de risperidona, foram:

- Ter idade entre oito e 20 anos de idade;
- Frequentar, na qualidade de paciente, o Ambulatório de Psiquiatria de Crianças e de Adolescentes, do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria do Hospital de Clínicas (HC) e Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);
- Estar em tratamento de transtornos mentais e comportamentais em que a risperidona foi utilizada como droga de escolha;
- Ter compreendido, concordado e assinado, em sua própria figura ou na de seus responsáveis, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (Parecer 44199; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE - 04369612.8.0000.5404; 26.06.2012) (anexo 4).

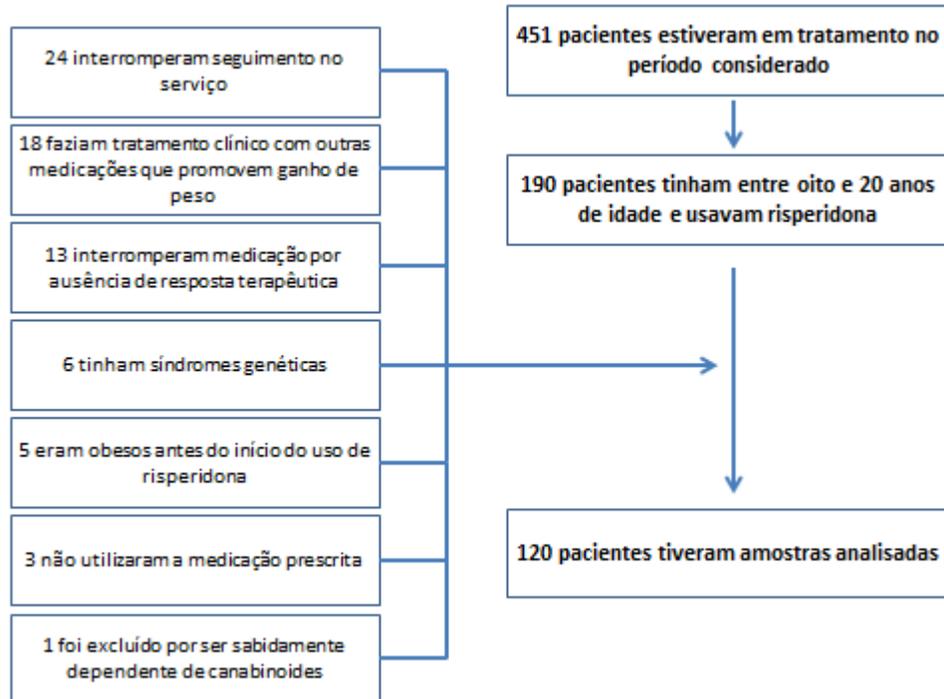
Os **critérios para exclusão** de participantes do estudo, entre os indivíduos que faziam uso de risperidona, foram:

- Estar com sobrepeso ou obesidade (z escore de IMC acima de +1DP ou de +2DP para idade e sexo, respectivamente) (85) antes do início do uso da risperidona;
- Ter doença ou utilizar medicamentos que sabidamente predisõem à obesidade, à síndrome metabólica ou à hiperprolactinemia;
- Ter transtornos mentais e comportamentais decorrentes de doenças físicas;
- Ter comorbidade com transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de substâncias psicoativas;
- Ter diagnóstico de deficiência intelectual grave;
- Ter diagnóstico de transtorno alimentar;
- No caso de mulheres, estar grávida, amamentando ou utilizando contracepção hormonal.

No período de fevereiro de 2013 a novembro de 2014, nos Ambulatórios de Psiquiatria de Crianças e Psiquiatria de Adolescentes do HC-Unicamp, foram avaliados 451 pacientes, sendo que, destes, cento e noventa tinham idades entre oito e 20 anos e estavam em uso de risperidona. Vinte e quatro sujeitos não foram incluídos porque interromperam seguimento no serviço, quando da coleta programada dos exames laboratoriais; dezoito foram excluídos porque tinham outras doenças clínicas e utilizavam medicações que sabidamente causam ganho de peso; treze interromperam a medicação, por ausência de resposta terapêutica, antes de coletarem exames laboratoriais; seis eram acometidos por síndromes genéticas (dois com síndrome do X frágil, um com síndrome de Down, um com síndrome de Prader Willi, um com síndrome velocardiofacial, um com síndrome MOMO); cinco eram obesos antes do início do uso da risperidona; três não iniciaram o uso da risperidona, apesar de a mesma ter sido prescrita; e um foi excluído por ser sabidamente dependente de canabinoides. Cento e vinte sujeitos foram incluídos no grupo caso.

O fluxograma a seguir mostra como se deu a seleção dos participantes do estudo:

**Fluxograma 1:** Seleção de pacientes para o estudo



Na tabela 1 são apresentados os diagnósticos psiquiátricos e as distribuições etárias e por sexo dos sujeitos do grupo caso. Um mesmo sujeito pode ter tido mais de um diagnóstico, por isso a porcentagem total ultrapassa cem por cento.

**Tabela 1:** Diagnósticos psiquiátricos, distribuições por sexo e etárias dos sujeitos do grupo em uso de risperidona (n=120).

	<b>Pacientes</b> n (%)	<b>Razão entre</b> <b>Sexos</b> (Masculino / Feminino)	<b>Idade</b> Média ± Desvio Padrão - Mediana
<b>Transtornos de conduta (F91) e Transtornos mistos de conduta e das emoções (F92)</b>	58 (48,3)	4,3	12,7 ± 2,7 - 12,8
<b>Transtornos hipercinéticos (F90)</b>	47 (39,2)	4,2	12,1 ± 2,6 - 12
<b>Retardo mental leve (F70) ou moderado (F71), com comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento (F7x.1) ou com outros comprometimentos do comportamento (F7x.8)</b>	36 (30)	6,2	12,4 ± 2,9 - 12,5
<b>Transtornos depressivos (F32, F33, F34, F38, F39)</b>	33 (27,5)	2	14,5 ± 3,1 - 14,3
<b>Transtornos globais do desenvolvimento (F84)</b>	26 (21,7)	7,7	11,9 ± 3,3 - 10,9
<b>Transtornos emocionais com início especificamente na infância (F93) e transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes (F40-F48)</b>	21 (17,5)	2,5	14,6 ± 4,1 - 14,6
<b>Transtornos específicos do desenvolvimento da fala e da linguagem (F80) e das habilidades escolares (F81)</b>	15 (12,5)	2,8	13,2 ± 2,4 - 13
<b>Esquizofrenia (F20) e transtorno esquizotípico (F21)</b>	11 (9,2)	10	14,2 ± 3,3 - 15,5

#### 4.2.2. Grupo sem uso de risperidona

Na literatura internacional, estudos de distribuição de polimorfismos costumam ocorrer em populações geneticamente homogêneas, algo que não ocorre no Brasil, em que a população é intensamente miscigenada. No presente estudo, com o propósito único de comparação entre a distribuição dos polimorfismos numa amostra da população brasileira com aquelas mais homogêneas, consideradas em estudos internacionais (74,86), foi também constituído um grupo de indivíduos que não faziam uso de risperidona.

Os **critérios para inclusão** de participantes no estudo, entre os indivíduos que **não** faziam uso de risperidona, foram:

- Ter até 25 anos de idade;
- Ter compreendido, concordado e assinado, em sua própria figura ou na de seus responsáveis, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (Parecer 44199; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE - 04369612.8.0000.5404; 26.06.2012) (anexo 5).

Os **critérios para exclusão** de participantes do estudo, entre os indivíduos que **não** faziam uso de risperidona, foram:

- Ter antecedentes de transtornos mentais graves
- Estar em uso atual de risperidona ou outros antipsicóticos.
- No caso de mulheres, estar grávida, amamentando ou utilizando contracepção hormonal.

Cento e noventa e sete participantes compuseram o grupo que não fazia uso de risperidona. Cento e oitenta indivíduos foram estudantes de Medicina da FCM-Unicamp. Os demais foram jovens funcionários da FCM e do HC-Unicamp, sendo, ao todo, 119 (60,4%) do sexo feminino e 78 (39,6%) do sexo masculino, com idade média de  $23,6 \pm 1,9$  anos [IC 95%: 23,3 – 23,8 anos] e mediana foi 23,5 anos.

### **4.3.Métodos**

#### **4.3.1. Avaliação psiquiátrica dos indivíduos em uso de risperidona**

- Aplicação do instrumento *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Life Time Version* (K-SADS-PL) para estabelecimento de diagnóstico psiquiátrico dos possíveis transtornos mentais e comportamentais.
- Aplicação do instrumento *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), complementado pela determinação do escore do *Autism Mental Status Examination* (AMSE), para avaliação de sintomas autísticos.
- Aplicação da Escala de Inteligência Weschler Abreviada – (WASI), para avaliação sumária de nível cognitivo nos casos de pacientes com deficiência intelectual em que havia dúvida sobre a gravidade da mesma.
- Aplicação da Escala *Ugvalg for Kliniske Undersgelser* – (UKU) de efeitos colaterais, para avaliação sistemática de complicações clínicas decorrentes do uso da medicação nos seguintes grupos: psíquicos, neurológicos, autonômicos e outros.

#### **4.3.2. Avaliação clínica dos indivíduos em uso de risperidona**

- Sexo (masculino ou feminino), data de nascimento, cor da pele (branca, negra ou parda, amarela, indígena), dose e tempo de uso de risperidona, uso ou não de outros psicofármacos;
- Exame clínico geral com medidas de peso (Kg), estatura em pé (m); IMC (Kg/m<sup>2</sup>); circunferência da cintura (cm na cicatriz umbilical); PA sistólica e diastólica (mmHg).

#### **4.3.3. Avaliação clínica dos indivíduos sem uso de risperidona**

- Sexo (masculino ou feminino), data de nascimento, cor da pele (branca, negra ou parda, amarela, indígena);
- Exame clínico geral com medidas de peso (Kg), estatura em pé (m); IMC (Kg/m<sup>2</sup>); circunferência da cintura (cm na cicatriz umbilical); PA sistólica e diastólica (mmHg).

#### **4.3.4. Avaliação laboratorial sanguínea dos indivíduos em uso de risperidona**

- Glicose (método enzimático colorimétrico); insulina (método imunofluorimétrico); colesterol total (método enzimático colorimétrico); LDL-colesterol; HDL-colesterol (método enzimático colorimétrico); triglicérides (método enzimático colorimétrico); AST (método de cinética no ultra-violeta otimizada); ALT (método de cinética no ultra-violeta otimizada); T4 livre (quimioluminescência); TSH (quimioluminescência); prolactina (quimioluminescência). Todos estes exames foram coletados após 12 horas de jejum e realizados no Laboratório de Patologia Clínica do HC - UNICAMP.
- Coleta de 20 mL de sangue venoso total em tubo à vácuo com EDTA (não necessita jejum), seguida de extração do DNA genômico pela técnica de lise com proteinase K<sup>80%</sup> e determinação dos seguintes SNPs por PCR (*polymerase chain reaction*) conforme técnica específica utilizando enzimas de restrição ou *primers* alelo-específicos, no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) – UNICAMP. Genes pesquisados: *HTR2C*: SNP rs6318 e rs3813929; gene *LEP*: SNP rs7799039; gene *LEPR*: SNP rs1137101; gene *DRD2*: SNP rs1799978 e rs6277; gene *SCARB2*: rs3853188; gene *MC4R*: SNP rs17782313; gene *CYP2D6*: SNP rs72552269 (alelo *CYP2D6\*10*)..

#### **4.3.5. Avaliação laboratorial sanguínea dos indivíduos sem uso de risperidona**

- Coleta de 20 mL de sangue venoso total em tubo à vácuo com EDTA (não necessita jejum), seguida de extração do DNA genômico pela técnica de lise com proteinase K<sup>80%</sup> e determinação dos seguintes SNPs por PCR (*polymerase chain reaction*) conforme técnica específica utilizando enzimas de restrição ou *primers* alelo-específicos, no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) – UNICAMP. Genes pesquisados: gene *CYP2D6*: SNP 188C/T (*CYP2D6\*10*); gene *HTR2C*: SNP -759C/T e p.C23S G/C; gene *DRD2*: SNP -141C

Ins/Del e -241A/G; gene *LEP*: SNP -2548A/G; gene *MC4R*: SNP rs17782313; e gene *SCARB2*: rs3853188.

#### 4.3.6. Avaliação radiológica dos indivíduos em uso de risperidona

- Raio-X simples de punho e mão esquerda para avaliação da idade óssea e estimativa do desenvolvimento puberal, pelo método TW2 20 ossos.

#### 4.4. Definição de efeitos colaterais esperados

- Sobrepeso: z score do IMC entre +1 e +2 DP esperados para idade e sexo (87);
- Obesidade: z score do IMC acima de +2 DP esperados para idade e sexo (87);
- Síndrome metabólica: critério IDF (88) = obesidade abdominal e dois ou mais dos 4 demais índices (triglicérides, HDL-colesterol, glicose, e pressão arterial) (Tabela 2);
- Circunferência abdominal elevada: acima do percentil 90 para idade, sexo e etnia (89);
- Hipertensão arterial sistêmica: definida de acordo com os parâmetros do *National Heart, Lung and Blood Institute*, considerando percentis calculados em razão de sexo, altura e idade (90,91).
- Hiperprolactinemia: > 20 mg/dL no sexo masculino e 25 mg/dL no sexo feminino (92).
- Dislipidemias: triglicérides  $\geq$  75 mg/dL, até os nove anos de idade, e  $\geq$  90 mg/dL, a partir dos 10 anos; colesterol HDL  $\leq$  45 mg/dL; colesterol LDL  $\geq$  110 mg/dL e; colesterol total  $\geq$  170 mg/dL (91);
- Diabetes mellitus: glicemia  $\geq$  126 mg/dL (93);
- Combinando-se as dosagens de insulina e de glicemia de jejum, foi calculado o índice *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) considerado alterado quando > 2,89 (94).

**Tabela 2:** Critérios diagnósticos para síndrome metabólica

<b>Idade</b>	<b>Obesidade (CA)</b>	<b>Triglicérides</b>	<b>HDL-colesterol</b>	<b>Pressão arterial</b>	<b>Glicose</b>
10 - 16 anos	≥ P90	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	≥ 130/85 mmHg	≥ 100 mg/dL
≥ 16 anos	≥ 94 cm (M) ≥ 80 cm (F)	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	≥ 130/85 mmHg	≥ 100 mg/dL

CA = circunferência abdominal; M = sexo masculino; F = sexo feminino

#### **4.5. Análise estatística**

Todos os dados foram arquivados e analisados utilizando-se o SPSS versão 22.0. Foram realizadas inicialmente análises descritivas dos dados. Foi aplicado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher para avaliar a presença ou não de obesidade, aumento de CA, HAS, alterações do HOMA-IR e de concentrações de triglicérides e de colesterol (total e frações) e de prolactinemia, em relação ao sexo; e a eventual associação destes com o uso concomitante de outros psicofármacos, em relação ao encontrado em cada SNP. Para avaliar correlações entre idade, IMC, PA, dose prescrita de risperidona, tempo de uso da medicação e avaliações laboratoriais de distribuição contínua, foi aplicado o teste de correlação de Spearman. Para comparação dos parâmetros clínicos e laboratoriais bioquímicos e fisiológicos em relação aos SNP estudados e ao estado nutricional, foram aplicados os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%.



## 5. Capítulos

### Capítulo 1

#### **Efeito da farmacogenética da risperidona na prolactinemia em crianças e adolescentes**

**Santos Jr A<sup>1</sup>**, Henriques TB<sup>2</sup>, Mello MP<sup>2</sup>, Neto APF<sup>1</sup>, Paes LA<sup>1</sup>, Torre OHD<sup>1</sup>, Sewaybricker LE<sup>3</sup>, Fontana TS<sup>1</sup>, Celeri EHRV<sup>1</sup>, Guerra-Junior G<sup>3,4</sup>, Dalgalarondo P<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Campinas (SP) - Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Genética Humana - Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil

<sup>3</sup> Laboratório de Crescimento e Desenvolvimento - Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) - FCM - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Pediatria - Unidade de Endocrinologia Pediátrica - FCM - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil

## RESUMO

**Justificativa e objetivo:** A hiperprolactinemia é uma complicação frequente em crianças e adolescentes que fazem uso de risperidona, podendo acarretar repercussões clínicas. Diversos genes vêm sendo associados a esta ocorrência. O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de hiperprolactinemia em crianças e adolescentes em uso de risperidona e associação com dados clínicos, farmacológicos e determinados polimorfismos dos genes *DRD2*, *HTR2C*, *CYP2D6*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2*. **Casuística e métodos:** Foram incluídos 120 pacientes em uso de risperidona casos (oito a 20 anos de idade), e 197 indivíduos saudáveis, sem uso da medicação. Foram avaliados sintomas psicopatológicos, dose e tempo de uso da risperidona, sexo, cor da pele, IMC, uso de outros psicofármacos e polimorfismos nos genes *DRD2*, *HTR2C*, *CYP2D6*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2*. **Resultados:** A hiperprolactinemia foi constatada em 79 (65,8%) pacientes, sem diferenças quanto ao sexo, cor de pele ou a estar em monoterapia (26,7% das avaliações) ou não. A dosagem de prolactina não se correlacionou, tanto nos grupos com quanto sem hiperprolactinemia com idade cronológica, idade óssea, dose prescrita de risperidona, dose por Kg de massa corporal ou IMC ( $p > 0,05$ ) mas correlacionou-se negativamente com o tempo de uso da mesma ( $r = -0,352$ ;  $p = 0,001$ , no grupo com hiperprolactinemia; e  $r = -0,324$ ;  $p = 0,039$  no grupo sem hiperprolactinemia). Houve diferenças significativas na frequência dos polimorfismos dos genes *DRD2*, *HTR2C* e *LEP* entre pacientes em uso de risperidona e indivíduos saudáveis, sem uso da mesma. Houve, na análise conjunta de ambos os sexos e, também especificamente no sexo feminino, maior ocorrência de hiperprolactinemia em indivíduos com o alelo C do SNP rs6318 do gene *HTR2C*. **Conclusões:** Este grupo de crianças e adolescentes com uso isolado ou não da risperidona apresentou alta frequência de hiperprolactinemia, embora assintomática, e que se associou, negativamente ao tempo de uso da mesma, e, no sexo feminino e em ambos os sexos conjuntamente, a ser portador do alelo C do SNP rs6318 do gene *HTR2C*.

**Palavras-chaves:** Risperidona; Prolactina; Polimorfismo genético; Receptores de dopamina D2; Receptores de serotonina

## **ABSTRACT**

**Background and aim:** In children and adolescents treated with risperidone, hyperprolactinemia is a frequent complication, which may cause clinical repercussions. Several genes have been associated to this occurrence. The aim of this study was to evaluate the frequency of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with risperidone and associations with clinical and pharmacological data, and certain polymorphisms of the following genes: DRD2, HTR2C, CYP2D6, LEP, LEPR, MC4R and SCARB2. **Methods:** there were included 120 patients in use of risperidone (eight-20 years old), and 197 healthy subjects, without the use of the medication. There were evaluated psychopathological symptoms, doses and duration of treatment with risperidone, sex, skin color, BMI, use of other psychotropic drugs, and polymorphisms of DRD2, HTR2C, CYP2D6, LEP, LEPR, MC4R and SCARB2 genes. **Results:** Hyperprolactinemia was found in 79 (65.8%) patients, with no differences regarding sex, skin color, being in monotherapy of risperidone (26.7% of cases) or not. The level of prolactin was not correlated, neither in the group with hyperprolactinemia nor in the group without the condition, with chronological age, bone age, prescribed dose of risperidone, weight-adjusted dose of risperidone and BMI ( $p > 0,05$ ). It was negatively correlated with the treatment duration ( $r = -0.352$ ;  $p = 0.001$ , in the group with hyperprolactinemia, and  $r = -0,324$ ;  $p = 0,039$  in the group without hyperprolactinemia). There were significant differences between patients in use of risperidone and healthy subjects without the medication in the frequency of the polymorphisms of the DRD2, HTR2C and LEP genes. Considering both sexes together and also specifically among females, the occurrence of hyperprolactinemia was higher in the presence of the C allele of the rs6318 SNP of the HTR2C gene. **Conclusions:** This group of children and adolescents with or without isolated use of risperidone presented a high frequency of hyperprolactinemia, although asymptomatic, and associated, if considering only females or both sexes together, with being carrier of the C allele of the rs6318 SNP of the HTR2C gene.

**Keywords:** Risperidone; Prolactin; Polymorphism, Genetic; Receptors, dopamine D2; Receptors, serotonin

## **Introdução**

A risperidona é cada vez mais utilizada em crianças e adolescentes devido à sua eficácia clínica bem estabelecida e ao menor risco de efeitos adversos neurológicos em comparação com antipsicóticos convencionais (1). A sua utilização não está limitada à esquizofrenia, bastante rara antes dos 18 anos, e a outros estados psicóticos, mas também ao tratamento de problemas comportamentais associados à deficiência intelectual e ao espectro autista, comportamentos disruptivos e transtornos de tiques, entre outros (2–6).

A despeito do potencial terapêutico, a utilização de risperidona pode ocasionar efeitos adversos, como a hiperprolactinemia (1,7), que pode se manifestar com galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção sexual, infertilidade, hirsutismo, osteopenia, entre outros (1,3). Mais de 70% das crianças e adolescentes de ambos os sexos desenvolvem hiperprolactinemia no início do tratamento e mais de 30% a mantêm após um ano de uso da medicação (8–11). Os efeitos da hiperprolactinemia sobre as funções sexuais e reprodutivas são particularmente importantes em pós-púberes, porém crianças e pré-púberes com hiperprolactinemia, apesar de mais frequentemente serem assintomáticos, podem também apresentar sintomas. Atrasos no crescimento e na maturação sexual e ginecomastia em meninos ou hirsutismo em meninas, podem influenciar na autoestima e ocasionar interrupção do uso da medicação (1,10). Além disso, ao longo prazo, embora haja dados conflitantes, a hiperprolactinemia induzida pela risperidona pode se associar a complicações cardiovasculares, depressão imunológica, desenvolvimento de neoplasias mamárias, prolactinomas e mesmo sintomas psiquiátricos, como depressão, ansiedade, hostilidade, problemas de memória e quadros psicóticos (10,12–14).

A hiperprolactinemia induzida pela risperidona é principalmente derivada do bloqueio de receptores D2 da dopamina (DRD2) na hipófise anterior, que abole o efeito

inibitório da dopamina sobre a liberação de prolactina (15,16). O alelo *A-241 G* do gene *DRD2* tem sido associado a uma resposta mais rápida ao tratamento com antipsicóticos em adultos com esquizofrenia (17). Este achado pode ser visto como consistente com os resultados de que uma menor densidade de DRD2 poderia se associar a maior ocupação de receptores, resultando em melhor resposta ao tratamento, porém também a maior concentração de prolactina (17,18).

Contrária à dopamina, a serotonina estimula a secreção de prolactina e seus antagonistas reduzem a concentração de prolactina (14). Receptores da serotonina (5-hidroxitriptamina) do tipo 2A (5HT2A) e 2C (5HT2C) estão envolvidos na liberação de prolactina e agonistas desses receptores aumentam a secreção desse hormônio (19,20). O efeito antagonista exercido pela risperidona sobre esses receptores inibe a secreção de prolactina, dessa forma, contrariando o aumento induzido pela risperidona ao se ligar a receptores DRD2 (14,16).

O citocromo P450 2D6 também está envolvido no metabolismo da risperidona e polimorfismos no gene *CYP2D6* podem estar associados a efeitos adversos (21). O *CYP2D6* é altamente polimórfico, havendo mais de 90 variantes alélicas descritas (21). Podem-se considerar explicações na variação interindividual observada no aumento de prolactina, induzido pela risperidona, a partir de diferenças genéticas em seu metabolismo (21). O metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona, originado a partir da ação enzimática do complexo enzimático hepático do citocromo P450 2D6 sobre a risperidona, tem uma ação importante na elevação da prolactinemia, maior que a da própria risperidona (1,22).

Os objetivos do presente estudo foram: avaliar a frequência de hiperprolactinemia em uma amostra de crianças e adolescentes em uso de risperidona e as associações com dados clínicos, farmacológicos, e com determinados polimorfismos dos genes *DRD2*, *HTR2C*,

*CYP2D6*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2*. A hipótese dos autores é que determinados polimorfismos dos genes *HTR2C*, *DRD2* e *CYP2D6* estão envolvidos em maior frequência de hiperprolactinemia decorrente do uso de risperidona. Embora não descritos como associados à ocorrência de hiperprolactinemia, polimorfismos dos genes *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2* foram também estudados, porque são descritos como possivelmente ligados à ocorrência de obesidade e complicações metabólicas, aspectos também pesquisados pelos autores do presente estudo e cujos resultados analisados estão em fase de redação.

### **Casuística e métodos**

Trata-se de um estudo de corte transversal, com casuística composta por pacientes cujos critérios de inclusão foram: a) ter idade entre oito e 20 anos de idade; b) frequentar, na qualidade de paciente, o Ambulatório de Psiquiatria de Crianças e de Adolescentes, do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria do Hospital de Clínicas (HC) e Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); c) estar em tratamento de transtornos mentais e comportamentais em que a risperidona foi utilizada como droga de escolha; d) ter compreendido, concordado e assinado, em sua própria figura ou na de seus responsáveis, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (Parecer 44199; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE - 04369612.8.0000.5404; 26.06.2012). Os critérios de exclusão nesse mesmo grupo foram: a) estar com sobrepeso ou obesidade (IMC acima de +1DP para idade e sexo) antes do início do uso da risperidona; b) ter doença ou utilizar medicamentos que sabidamente predisõem à obesidade, à síndrome metabólica ou à hiperprolactinemia; c) ter transtornos mentais e comportamentais decorrentes de doenças físicas; d) ter comorbidade com transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso

de substâncias psicoativas; e) ter diagnóstico de deficiência intelectual grave; f) ter diagnóstico de transtorno alimentar; g) no caso de mulheres, estar grávida, amamentando ou utilizando contracepção hormonal.

Jovens adultos saudáveis formaram um grupo para pareamento dos polimorfismos, uma vez que a população brasileira não é homogênea, ao contrário das populações dos estudos em que as descrições de associações dos polimorfismos à hiperprolactinemia foram relatadas. Os critérios de inclusão nesse grupo foram: a) ter até 25 anos de idade; b) ter compreendido, concordado e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP (Parecer 44199; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética - CAAE - 04369612.8.0000.5404; 26.06.2012). Os critérios de exclusão de participantes nesse grupo, por sua vez, foram: a) ter antecedentes de transtornos mentais ou comportamentais graves; b) estar em uso atual de risperidona ou outros antipsicóticos; c) no caso de mulheres, estar grávida, amamentando ou utilizando contracepção hormonal.

Dos indivíduos do grupo que utilizava risperidona, no momento da avaliação inicial para entrada no estudo foram avaliados os seguintes dados: sexo (masculino ou feminino), idade, cor da pele (branca, negra ou parda, amarela, indígena), IMC, diagnósticos psiquiátricos – de acordo com critérios da CID-10 (23), tempo de uso da risperidona, dose atual de risperidona e uso de outros psicofármacos. No grupo que não utilizava risperidona foram avaliados os dados de sexo, idade e cor da pele. No grupo que utilizava risperidona, o IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) foi calculado e transformado em escore z (24). A obesidade foi definida quando o z escore fosse maior ou igual a + 2 DP e o sobrepeso, quando o z escore fosse maior ou igual a + 1 DP e menor que + 2 DP (24). No grupo utilizado para avaliação da distribuição dos polimorfismos estudados, por se tratar de indivíduos com mais de 18 anos, sobrepeso foi

definido como IMC entre 25 e 29,99 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade foi definida como IMC maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup> (25).

As dosagens da prolactina sérica, TSH e T4 livre (quimioluminescência) foram feitas entre os indivíduos que usavam risperidona, após jejum de 8h, no Laboratório de Fisiologia do Departamento de Patologia Clínica do HC - UNICAMP (*kit Rdsystems*; erros intra e interensaio de até 10%). Hiperprolactinemia foi definida como valores acima de 20 mg/dL no sexo masculino e 25 mg/dL no sexo feminino, na ausência de hipotireoidismo (26). Os indivíduos em uso de risperidona que apresentaram hiperprolactinemia foram denominados casos e os que não apresentaram hiperprolactinemia em uso de risperidona foram denominados controles. As dosagens de hormônios tireoidianos foram realizadas para exclusão de pacientes com hipo ou hipertireoidismo, e os valores aferidos foram considerados de acordo com o intervalo de normalidade adotado pelos kits utilizados pelo Laboratório de Fisiologia Humana, do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

O DNA genômico foi extraído de todos os participantes, tanto dos indivíduos que utilizavam quanto dos que não utilizavam a risperidona. A extração se deu pela técnica de lise com proteinase K (*Boehringer Mannheim, Germany*) de sangue venoso total com etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e determinação dos alelos de cada um dos seguintes polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – *single nucleotide polymorphism*) por reação em cadeia da polimerase (PCR - *polymerase chain reaction*) em tempo real utilizando o ensaio de discriminação alélica *TaqMan*® (*Applied Biosystems, Foster City, CA – USA*) no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - UNICAMP gene *HTR2C*: SNP rs6318 e rs3813929; gene *LEP*: SNP rs7799039; gene *LEPR*: SNP rs1137101; gene *DRD2*: SNP rs1799978 e rs6277; gene *SCARB2*: rs3853188; gene *MC4R*: SNP rs17782313; gene *CYP2D6*: SNP rs72552269 (alelo

*CYP2D6\*10*). No caso dos SNP do gene *HTR2C*, ligado ao cromossomo X, foi realizada a determinação alélica também separada por sexo, tanto nos casos quanto nos controles.

Todos os dados foram arquivados e analisados utilizando-se o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 22.0. Foram realizadas inicialmente análises descritivas dos dados. Foram aplicados os teste de qui-quadrado ou exato de Fisher, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para: (a) avaliar a presença ou não de hiperprolactinemia quanto ao sexo, idade cronológica, idade óssea e cor de pele, tanto em indivíduos do grupo que desenvolveu hiperprolactinemia quanto do grupo que não desenvolveu a condição com o uso da risperidona; (b) avaliar a presença ou não de hiperprolactinemia entre indivíduos do grupo caso com o controle e a eventual associação desta com o uso concomitante de outros psicofármacos; (c) avaliar diferenças entre os sexos quanto a quaisquer dos parâmetros estudados; (d) o efeito do alelo encontrado em cada SNP quanto à presença ou não de hiperprolactinemia no grupo caso; (e) avaliar a distribuição de cada alelo do SNP estudado nos grupos caso e controle e no grupo sem uso de risperidona. Para avaliar a correlação da prolactinemia com a idade, a dose da risperidona e tempo de uso da mesma, foi aplicado o teste de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

## **Resultados**

Este estudo foi composto de 120 pacientes em uso de risperidona, sendo a idade média dos participantes  $13,0 \pm 3,1$  anos (IC 95%: 12,4 – 13,5 anos), com mediana correspondente a 13 anos. Noventa e oito pacientes avaliados (81,7%) foram do sexo masculino. Houve 79 (65,8%) casos de hiperprolactinemia e 41 (34,2%) controles sem a condição. Outros 197 indivíduos, que não usavam a medicação, constituíram o grupo para avaliação da distribuição dos SNP de polimorfismos na população. Comparações entre os três grupos, de acordo com

características clínicas, estão dispostas na tabela 1. Comparações farmacológicas, radiológicas e de concentrações séricas de prolactina entre os pacientes que tiveram e os que não tiveram hiperprolactinemia encontram-se também descritas na tabela 1.

Na tabela 2 encontram-se dispostas comparações das distribuições da prolactinemia, analisadas enquanto variável contínua, de acordo com perfis clínicos, farmacológicos e radiológicos dos grupos com e sem hiperprolactinemia, quando em uso de risperidona. Houve alta correlação entre a idade cronológica e a idade óssea ( $r = 0,921$ ;  $p = 0,0001$ ).

Os principais grupamentos diagnósticos presentes nos momentos das coletas das amostras foram: transtornos de conduta (F91) e transtornos mistos de conduta e das emoções (F92) em 58 (48,3%); transtornos hipercinéticos (F90) em 47 (39,2%); retardo mental leve (F70) ou moderado (F71), com comprometimento significativo do comportamento, requerendo vigilância ou tratamento (F7x.1), ou com outros comprometimentos do comportamento (F7x.8) em 36 (30%); transtornos depressivos (F32, F33, F34, F38, F39) em 33 (27,5%); transtornos globais do desenvolvimento em 26 (F84) (21,7%); sintomas emocionais com início especificamente na infância (F93) e transtornos neuróticos, relacionados ao estresse e somatoformes (F40-F48) em 21 (17,5%); transtornos específicos do desenvolvimento da fala e da linguagem (F80) e das habilidades escolares (F81) em 15 (12,5%); e esquizofrenia (F20) e transtorno esquizotípico (F21) em 11 (9,2%).

Em nenhum caso de hiperprolactinemia houve sintomas clínicos dela decorrentes, como galactorreia ou ginecomastia. Nenhum paciente teve hipo ou hipertireoidismo.

Em 32 avaliações (26,7%), a risperidona estava sendo utilizada em monoterapia quando da coleta dos exames. Em 49 amostras (40,8%), havia um psicofármaco usado em associação à risperidona; em 30 (25%), havia dois psicofármacos; em seis (5%), três e; em três (2,5%), quatro outros psicotrópicos, sem diferença entre os grupos com ou sem

hiperprolactinemia ( $\chi^2_{(3)} = 4,610$ ;  $p = 0,203$ ). Dentre aqueles que não estavam em monoterapia quando da avaliação, os medicamentos psiquiátricos usados em associação à risperidona foram os seguintes: antidepressivos em 53 (60,2%) amostras; psicoestimulantes em 27 (30,7%); clonidina em 19 (21,6%); anticonvulsivantes em 11 (12,5%); benzodiazepínicos em oito (9,1%); medicamentos não-benzodiazepínicos com propriedades sedativas (prometazina, levomepromazina ou periciazina) em sete (8%); outros antipsicóticos atípicos em seis (6,8%); carbonato de lítio em seis (6,8%); e biperideno em um (1,1%). Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de hiperprolactinemia entre os grupos que estavam ou não em monoterapia ( $\chi^2 = 0,165$ ;  $p=0,685$ ), tão pouco quanto às diferentes classes de psicofármacos utilizados em associação à risperidona, quando presentes [antidepressivos ( $\chi^2 = 0,002$ ;  $p = 0,967$ ); psicoestimulantes ( $\chi^2 = 0,669$ ;  $p = 0,413$ ); clonidina ( $\chi^2 = 0,072$ ;  $p = 0,789$ ); anticonvulsivantes ( $p = 0,747$  – teste exato de Fisher); carbonato de lítio ( $p = 0,663$  – teste exato de Fisher); benzodiazepínico ( $p = 1,000$  – teste exato de Fisher); levomepromazina, periciazina ou prometazina, para fins sedativos ( $p = 0,689$  – teste exato de Fisher); outros antipsicóticos ( $p = 0,663$  – teste exato de Fisher); biperideno ( $p = 0,342$  – teste exato de Fisher)].

Tanto nos grupos que tiveram e que não tiveram hiperprolactinemia, a dosagem de prolactina não apresentou correlações significativas com a idade cronológica ( $p = 0,166$  e  $p = 0,246$ , respectivamente); com a idade óssea ( $p = 0,703$  e  $p = 0,178$ , respectivamente); com a dose de risperidona ( $p = 0,794$  e  $p = 0,765$ , respectivamente); com a dose ajustada por quilograma de massa corporal ( $p = 0,531$  e  $p = 0,427$ , respectivamente); nem com o IMC ( $p = 0,477$  e  $p = 0,292$ , respectivamente). Houve correlação negativa, tanto no grupo com hiperprolactinemia quanto no grupo sem a condição, com o tempo de uso da risperidona ( $r = -0,352$ ;  $p = 0,001$  e  $r = -0,324$ ;  $p = 0,039$ , respectivamente). A hiperprolactinemia ocorreu

com maior frequência ( $\chi^2 = 6,908$ ;  $p = 0,009$ ), entre os pacientes que estavam em até 12 meses de uso de risperidona (41 – 78,8%) do que entre aqueles que usavam a medicação por mais de 12 meses (38 – 55,9%). Quando, nos testes de associação, foram considerados outros pontos de corte para os intervalos temporais (1, 2, 3, 6, 9 e 24 meses de uso), houve associações estatisticamente significativas entre os pacientes que estavam em até 9 meses de uso de risperidona (34 – 79,1%) do que entre aqueles que usavam a medicação por mais de 9 meses (45 – 58,4%) ( $\chi^2 = 5,220$ ;  $p = 0,022$ ); e também entre os pacientes que estavam em até 24 meses de uso de risperidona (52 – 75,4%) do que entre aqueles que usavam a medicação por mais de 24 meses (27 – 52,9%) ( $\chi^2 = 6,554$ ;  $p = 0,010$ ).

Todos os parâmetros clínicos e laboratoriais considerados neste estudo foram comparados em ambos os sexos. Diferenças estiveram presentes nos seguintes parâmetros: frequência de diagnóstico de transtornos depressivos, presentes em 11 (50%) pacientes do sexo feminino e em 22 (22,7%) - pacientes do sexo masculino ( $\chi^2 = 6,678$ ;  $p = 0,010$ ); prescrição de outros psicofármacos em associação à risperidona, que ocorreram em 68 (69,4%) pacientes do sexo masculino e em 20 (90,9%) pacientes do sexo feminino ( $\chi^2 = 4,355$ ;  $p = 0,039$ ). No sexo feminino, foi mais frequente a coadministração de medicamentos antidepressivos, prescritos para 16 (72,7%) pacientes, enquanto no sexo masculino estes foram prescritos para 37 (37,8%) ( $\chi^2 = 8,911$ ;  $p = 0,003$ ); e de benzodiazepínicos, prescritos para quatro (4,1%) pacientes do sexo masculino e quatro (18,2%) pacientes do sexo masculino ( $p = 0,037$ ; teste exato de Fisher). Quanto à distribuição por sexo dos SNP estudados, analisando-se conjuntamente todos os participantes em uso de risperidona, diferenças foram verificadas apenas em ambos os SNP do gene *HTR2C* ( $p = 0,0001$ ), ligado ao cromossomo X.

A Tabela 3 apresenta a distribuição genotípica dos polimorfismos estudados entre os grupos que usavam e que não usavam risperidona. Embora, na comparação em ambos os sexos, a ausência do alelo G do SNP rs6318 do *HTR2C* tenha sido significativamente mais frequente no grupo em uso de risperidona que naqueles sem a medicação e o genótipo C/G tenha sido menos frequente, como o gene é ligado ao cromossomo X e sujeitos heterozigotos são exclusivamente do sexo feminino, foi necessária a análise separada por sexos. No sexo feminino, o genótipo C/C - ou seja, não portar o alelo G - do SNP rs6318 foi significativamente mais frequente entre casos que entre controles ( $p = 9,671$ ; teste exato de Fisher = 0,009), mas os genótipos C/G e G/G não foram menos frequentes. No sexo masculino, em que os indivíduos são apenas hemizigotos para o gene *HTR2C*, não houve diferenças estatisticamente significativas.

Quanto ao SNP rs3813939 do *HTR2C*, na comparação em ambos os sexos, o genótipo C/T foi significativamente menos frequente no grupo em uso de risperidona que no grupo sem a medicação. Entretanto, do mesmo modo que no caso do SNP rs6318, foi necessária a análise separada por sexo. Não houve diferenças entre as distribuições alélicas entre os grupos em nenhum dos sexos.

O genótipo A/A do SNP rs7799039 do *LEP* foi significativamente menos frequente entre os que usavam risperidona que entre os que não usavam e o genótipo A/G foi mais frequente. O genótipo A/G do SNP rs1799978 do *DRD2* foi significativamente mais frequente no grupo em uso de risperidona e o genótipo A/A foi menos frequente. O genótipo T/T do SNP rs6277 do *DRD2* foi significativamente menos frequente no grupo em uso de risperidona e o genótipo C/C foi mais frequente.

Foram observadas diferenças quanto à distribuição do SNP rs6318 do gene *HTR2C* em relação à ocorrência de hiperprolactinemia ( $\chi^2_{(2)} = 7,798$ ;  $p = 0,020$ ), com maior

frequência desta na presença do alelo C (tabela 4). Como se trata de um gene localizado no cromossomo X, os cálculos de associação também foram realizados em cada sexo, permanecendo a associação no sexo feminino ( $\chi^2_{(2)} = 7,019$ ;  $p = 0,030$ ), mas não no sexo masculino ( $\chi^2 = 1,522$ ;  $p = 0,217$ ). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nos testes de associação entre a ocorrência ou não de hiperprolactinemia e a distribuição alélica do SNP rs3813929 do gene *HTR2C* e de nenhum dos SNP dos demais genes pesquisados, nem quando os indivíduos do grupo com hiperprolactinemia foram considerados em sua totalidade (Tabela 4), nem quando foram separados de acordo com sexo, idade cor de pele ou com o fato de estarem ou não em monoterapia de risperidona.

**Tabela 1:** Comparações entre os grupos de acordo com características clínicas, farmacológicas, radiológicas e de concentrações de prolactina.

	Em uso de risperidona			Sem uso de risperidona
	Casos com hiperprolactinemia (n=79)	Controles sem hiperprolactinemia (n=41)	Valor de p	Controles dos SNP (n=197)
<b>Sexo</b>				
Feminino	14 – 17,7%	8 – 19,5%	0,810 <sup>#</sup>	119 – 60,4%
Masculino	65 – 82,3%	33 – 80,5%		78 – 39,6%
<b>Cor de pele</b>				
Amarelos	1 – 1,3%	-	0,214 <sup>###</sup>	17 – 8,6%
Branco	47 – 59,5%	32 – 78,0%		174 – 88,3%
Negros	9 – 11,4%	2 – 4,9%		1 – 0,5%
Pardos	22 – 27,8%	7 – 17,1%		5 – 2,5%
<b>Puberdade*</b>				
Pré-púberes	14 – 17,7%	12 – 29,3%	0,145 <sup>#</sup>	-
Púberes/pós-púberes	65 – 82,3%	29 – 70,7%		197 – 100%
<b>Estado nutricional</b>				
Eutróficos	<b>60 – 75,9%</b>	<b>23 – 56,1%</b>	<b>0,029<sup>##</sup></b>	154 – 78,2%
Em sobrepeso	<b>15 – 19,0%</b>	<b>17 – 41,5%</b>		37 – 18,8%
Obesos	<b>4 – 5,1%</b>	<b>1 – 2,4%</b>		6 – 3,0%
<b>Idade cronológica (anos)</b>				
Média ± DP	13,2 ± 3,2	12,5 ± 3,0	0,216 <sup>§</sup>	23,6 ± 1,9
Mediana	13,0	12,1		23,5
IC 95%	12,5 - 13,9	11,5 - 13,4		18,5 - 23,8
Mínimo-Máximo	8,0 – 20,5	8,1 – 20,9		24,9
<b>Idade óssea estimada (anos)</b>				
Média ± DP	13,2 ± 3,1	12,7 ± 3,1	0,349 <sup>§</sup>	-
Mediana	13,2	12,8		-
IC 95%	12,5 - 13,9	11,7 - 13,7		-
Mínimo-Máximo	6,6 – 18,3	7,1 - 18		-
<b>Tempo de uso de risperidona (meses)</b>				
Média ± DP	<b>23,4 ± 28,6</b>	<b>30,9 ± 23,9</b>	<b>0,026<sup>§</sup></b>	-
Mediana	<b>11,9</b>	<b>27,7</b>		-
IC 95%	<b>16,9 - 29,8</b>	<b>23,4 - 38,5</b>		-
Mínimo-Máximo	<b>0,1 – 143,0</b>	<b>0,1 – 85,9</b>		-
<b>Dose prescrita de risperidona (mg/dia)</b>				
Média ± DP	2,2 ± 1,3	1,9 ± 1,2	0,248 <sup>§</sup>	-
Mediana	2,0	2,0		-
IC 95%	1,9 - 2,5	1,5 - 2,3		-
Mínimo-Máximo	0,25 – 6,0	0,5 – 5,0		-
<b>Dose de risperidona (mg/dia) por quilograma de massa corporal</b>				
Média ± DP	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,03	0,283 <sup>§</sup>	-
Mediana	0,04	0,03		-
IC 95%	0,04 - 0,05	0,03 - 0,05		-
Mínimo-Máximo	0,01 – 0,12	0,01 – 0,10		-
<b>Prolactinemia (mg/dL)</b>				
Média ± DP	<b>42,90 ± 17,9</b>	<b>12,0 ± 6,3</b>	<b>0,0001<sup>§</sup></b>	-
Mediana	<b>38,3</b>	<b>11,1</b>		-
IC 95%	<b>38,9 - 47,0</b>	<b>10,0 - 13,9</b>		-
Mínimo-Máximo	<b>20,60 - 99,50</b>	<b>1,5 - 24,6</b>		-

\*Estadiamento puberal estimado a partir da idade óssea (ponto de corte: pré-púbere ≤ 10 anos);  
 #Teste do qui-quadrado (Grau de liberdade=1); ##Teste do qui-quadrado (Graus de liberdade=2);  
 ###Teste do qui-quadrado (Graus de liberdade=3); §Teste de Mann-Whitney.

**Tabela 2:** Comparações das distribuições de prolactinemia de acordo com perfis clínicos, farmacológicos e radiológicos dos grupos com e sem hiperprolactinemia quando em uso de risperidona.

	Casos com hiperprolactinemia			Controles sem hiperprolactinemia		
	n	Prolactinemia em mg/dL (média±DP)	Valor de p	n	Prolactinemia em mg/dL (média±DP)	Valor de p
<b>Sexo</b>						
Feminino	14	50,6 ± 21,0	0,079 <sup>#</sup>	8	17,0 ± 7,6	0,022 <sup>#</sup>
Masculino	65	41,3 ± 16,9		33	10,8 ± 5,4	
<b>Cor de pele</b>						
Amarelos	1	-	0,184 <sup>§</sup>	-	-	0,624 <sup>§</sup>
Branços	47	41,9 ± 17,7		32	11,8 ± 6,8	
Negros	9	39,2 ± 22,4		2	9,5 ± 2,3	
Pardos	22	47,4 ± 16,8		7	13,4 ± 4,8	
<b>Puberdade*</b>						
Pré-púberes	14	43,1 ± 17,5	0,980 <sup>#</sup>	12	11,6 ± 5,6	0,854 <sup>#</sup>
Púberes/pós-púberes	65	42,9 ± 18,2		29	12,1 ± 6,7	
<b>Estado nutricional</b>						
Eutróficos	60	42,2 ± 17,9	0,369 <sup>§</sup>	23	12,7 ± 5,8	0,205 <sup>§</sup>
Em sobrepeso	15	44,2 ± 18,4		17	11,6 ± 6,7	
Obesos	4	33,5 ± 11,9		1	1,5	
<b>Monoterapia</b>						
Sim	22	44,2 ± 18,4	0,710 <sup>#</sup>	10	11,6 ± 5,8	0,777 <sup>#</sup>
Não	57	42,5 ± 17,9		31	12,1 ± 6,5	
<b>Número de psicofármacos em associação</b>						
1 fármaco	30	42,3 ± 13,1	0,123 <sup>§</sup>	19	11,7 ± 5,5	0,611 <sup>§</sup>
2 fármacos	21	38,9 ± 20,6		9	11,9 ± 7,3	
3 fármacos	5	59,7 ± 26,0		1	20,3	
4 fármacos	1	37,5		2	12,2 ± 15	
<b>Tempo de uso de risperidona</b>						
≤ 12 meses	41	48,3 ± 20,4	0,010 <sup>#</sup>	11	14,9 ± 4,6	0,043 <sup>#</sup>
> 12 meses	38	37,2 ± 12,8		30	10,9 ± 6,5	
<b>Dose prescrita de risperidona</b>						
≤ 2 mg/dia	52	43,0 ± 17,4	0,804 <sup>#</sup>	30	11,6 ± 5,9	0,571 <sup>#</sup>
> 2 mg/dia	27	42,7 ± 19,3		11	12,9 ± 7,6	
<b>Dose de risperidona por quilograma de massa corporal</b>						
≤ 0,04 mg/kg.dia	43	45,8 ± 20,3	0,254 <sup>#</sup>	23	12,8 ± 6,0	0,423 <sup>#</sup>
> 0,04 mg/kg.dia	36	39,6 ± 14,2		18	10,9 ± 6,7	

\*Estadiamento puberal estimado a partir da idade óssea (ponto de corte em 10 anos);

#Teste de Mann-Whitney;

§Teste de Kriskal-Wallis.

**Tabela 3:** Distribuição dos alelos dos SNP dos genes *HTR2C*, *LEP*, *LEPR*, *DRD2*, *SCARB2*, *MC4R* e *CYP2D6* entre os grupos que usavam (n=120) e que não usavam (n=197) risperidona.

<b>Genótipo</b>	<b>Casos (%)</b>	<b>Controles (%)</b>	$\chi^2$	<b>p</b>
<b><i>HTR2C</i> rs6318</b>				
C ou C/C	26 (22)	19 (10)	11,693	<b>0,003</b>
C/G	7 (6)	26 (13)		
G ou G/G	87 (72)	152 (77)		
<b><i>HTR2C</i> rs3813929</b>				
C ou C/C	101 (84)	150 (76)	11,264	<b>0,004</b>
C/T	5 (4)	32 (16)		
T ou T/T	14 (12)	15 (8)		
<b><i>LEP</i> rs7799039</b>				
A/A	16 (13)	48 (24)	7,295	<b>0,026</b>
A/G	58 (49)	71 (36)		
G/G	46 (38)	78 (40)		
<b><i>LEPR</i> rs1137101</b>				
A/A	34 (28)	51 (26)	0,235	0,889
A/G	59 (49)	101 (52)		
G/G	27 (23)	45 (23)		
<b><i>DRD2</i> rs1799978</b>				
A/A	92 (77)	174 (88)	7,508	<b>0,006</b>
A/G	28 (23)	23 (12)		
G/G	0 (0)	0 (0)		
<b><i>DRD2</i> rs6277</b>				
C/C	65 (54)	58 (29)	25,490	<b>0,0001</b>
C/T	48 (40)	95 (48)		
T/T	7 (6)	44 (22)		
<b><i>SCARB2</i> rs3853188</b>				
A/A	103 (86)	170 (86)	2,805	0,246
A/C	17 (14)	23 (12)		
C/C	0 (0)	4 (2)		
<b><i>MC4R</i> rs17782313</b>				
C/C	7 (6)	8 (4)	1,037	0,595
C/T	32 (27)	61 (31)		
T/T	81 (67)	128 (65)		
<b><i>CYP2D6</i> rs72552269</b>				
C/C	76 (63)	119 (60)	1,575	0,455
C/T	37 (31)	71 (36)		
T/T	7 (6)	7 (4)		

**Tabela 4:** Distribuição dos alelos dos SNP no grupo caso de acordo com a presença ou não de hiperprolactinemia (n=120).

<b>Hiperprolactinemia</b>	<b>Genótipo</b>			$\chi^2_{(2)}$	<b>p</b>
	<b>HTR2C rs6318</b>				
	<b>C/- ou C/C</b>	<b>C/G</b>	<b>G/- ou G/G</b>		
<b>Sim</b>	<b>22</b>	<b>1</b>	<b>56</b>	7,798	<b>0,020</b>
<b>Não</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>32</b>		
	<b>HTR2C rs3813929</b>				
	<b>C/- ou C/C</b>	<b>C/T</b>	<b>T/- ou T/T</b>		
<b>Sim</b>	<b>66</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	0,281	0,869
<b>Não</b>	<b>35</b>	<b>2</b>	<b>4</b>		
	<b>LEP rs7799039</b>				
	<b>A/A</b>	<b>A/G</b>	<b>G/G</b>		
<b>Sim</b>	<b>12</b>	<b>38</b>	<b>29</b>	0,759*	0,684
<b>Não</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>17</b>		
	<b>LEPR rs1137101</b>				
	<b>A/A</b>	<b>A/G</b>	<b>G/G</b>		
<b>Sim</b>	<b>24</b>	<b>37</b>	<b>18</b>	0,606*	0,739
<b>Não</b>	<b>10</b>	<b>22</b>	<b>9</b>		
	<b>DRD2 rs1799978</b>				
	<b>A/A</b>	<b>A/G</b>	<b>G/G</b>		
<b>Sim</b>	<b>61</b>	<b>18</b>	<b>-</b>	0,241**	0,624
<b>Não</b>	<b>30</b>	<b>11</b>	<b>-</b>		
	<b>DRD2 rs6277</b>				
	<b>C/C</b>	<b>C/T</b>	<b>T/T</b>		
<b>Sim</b>	<b>45</b>	<b>29</b>	<b>5</b>	1,057*	0,589
<b>Não</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>2</b>		
	<b>SCARB2 rs3853188</b>				
	<b>A/A</b>	<b>A/C</b>	<b>C/C</b>		
<b>Sim</b>	<b>66</b>	<b>13</b>	<b>-</b>	0,996**	0,318
<b>Não</b>	<b>37</b>	<b>4</b>	<b>-</b>		
	<b>Gene MC4R rs17782313</b>				
	<b>C/C</b>	<b>C/T</b>	<b>T/T</b>		
<b>Sim</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>54</b>	0,281*	0,869
<b>Não</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>27</b>		
	<b>Gene CYP2D6 rs72552269</b>				
	<b>C/C</b>	<b>C/T</b>	<b>T/T</b>		
<b>Sim</b>	<b>51</b>	<b>24</b>	<b>4</b>	0,252*	0,882
<b>Não</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>3</b>		

\*graus de liberdade = 2;      \*\* grau de liberdade = 1.

## Discussão

Ser carreador do alelo C do polimorfismo rs6318 do gene *HTR2C* esteve associado à hipótese dos autores do envolvimento do referido gene na ocorrência de hiperprolactinemia quando da exposição à risperidona. De forma contrária às hipóteses dos autores, entretanto, nenhum dos demais SNP pesquisados esteve associado com maior ocorrência de hiperprolactinemia.

Os resultados do presente estudo mostram a alta frequência de hiperprolactinemia entre crianças e adolescentes em uso isolado ou não de risperidona, em doses de acordo com o recomendado para a faixa etária (0,5 a 2 mg/dia de risperidona) (15), apesar dos adolescentes tolerarem doses mais altas, próximas das prescritas para adultos (2 a 8 mg/dia) (10,15,27).

A despeito da alta ocorrência de hiperprolactinemia, esta ocorreu em concentrações que, em geral, não estão associadas a sintomas e que não são em valores observados em tumores, nos quais a prolactinemia costuma ser maior que 100 mg/dL (26). Em nenhum dos pacientes houve a constatação de repercussões clínicas decorrentes da hiperprolactinemia, como galactorreia ou ginecomastia. Sabe-se, entretanto, que complicações potenciais da hiperprolactinemia mantida, como a indução de osteopenia e osteoporose, bem como o aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias de mama, próstata e adenomas hipofisários do tipo prolactinomas, são insidiosas e não evidentes a curto prazo (10,28).

Certas alterações comportamentais, ademais, são descritas como possivelmente decorrentes do hipogonadismo induzido pela hiperprolactinemia, principalmente no sexo feminino (10,29). Os sintomas, entre outros, incluem hostilidade, depressão, ansiedade e mesmo quadros psicóticos (29). É difícil, contudo, avaliar a frequência com que a ocorrência destes sintomas se deve especificamente ao efeito da hiperprolactinemia, pois eles podem

estar sobrepostos aos do quadro psiquiátrico primário (29). Quanto aos sintomas relacionados à maturação e falta de desejo sexual, nem sempre estes são ativamente investigados em adolescentes, o que dificulta seu reconhecimento quando forem decorrentes da hiperprolactinemia. Tal fato pode se constituir em um fator de risco para abandono de tratamento (10,12).

A maior parte dos pacientes avaliados no presente estudo foi composta de adolescentes do sexo masculino. Considerando-se que, nessa faixa etária, a risperidona é principalmente utilizada para o tratamento farmacológico de condições ligadas a comportamentos impulsivos e agressivos, a distribuição de sexos da amostra ambulatorial avaliada encontra-se de acordo com o esperado, uma vez que estes sintomas são mais comuns no sexo masculino (30). Transtornos depressivos e ansiosos, por sua vez, são mais prevalentes em adolescentes do sexo feminino (30). Embora a risperidona não possua propriedades antidepressivas, o fato de, nas pacientes do sexo feminino do presente estudo, haver maior frequência de diagnósticos de transtornos depressivos que nos do sexo masculino justifica-se porque, nelas, os quadros depressivos ocorreram associados à presença de sintomas impulsivo-agressivos. Também devido a essa co-ocorrência de sintomas, no presente estudo, houve mais associação de psicofármacos, principalmente antidepressivos e benzodiazepínicos no sexo feminino, visando ao tratamento conjunto dos diferentes grupos de sintomas-alvo por diferentes classes de medicamentos.

Não houve correlações, nem no grupo de pacientes em uso de risperidona com hiperprolactinemia, nem no grupo em uso, mas sem a condição, entre as concentrações de prolactina com idade cronológica, idade óssea, IMC, dose total da medicação ou dose ajustada por Kg de massa corporal. Em ambos os grupos, entretanto, houve correlações negativas com tempo de uso da mesma.

Dentre os SNP pesquisados, foram verificadas diferenças na frequência de hiperprolactinemia apenas no SNP rs6318 do gene *HTR2C*, em ambos os sexos e em pacientes do sexo feminino, isoladamente, mas não em pacientes do sexo masculino. É bem documentada a função da dopamina no bloqueio da secreção de prolactina (3,9). Sabe-se também que, contrariamente, a serotonina estimula a secreção da prolactina (3,9) e que o conjunto do citocromo P450 2D6 tem um importante papel na metabolização da risperidona, podendo influenciar na prolactinemia (31). Embora dois estudos prévios não mostraram associações entre alterações nos níveis de prolactina induzidos por antipsicóticos e polimorfismos relacionados à dopamina (3,9), Correia et al, também encontraram associações entre a presença do alelo C do SNP rs6318 do gene *HTR2C* [c.68G>C (p.C33S)] e a mais frequente ocorrência de hiperprolactinemia, em uma amostra de 45 pacientes em uso de risperidona por até um ano (16).

Não houve associações da hiperprolactinemia com sexo, cor de pele e o fato de estar ou não em monoterapia. A variável cor de pele foi utilizada, no presente estudo, como tentativa de avaliar se haveria diferenças entre a distribuição da hiperprolactinemia em grupos de características genéticas supostamente mais homogêneas. Sabe-se, todavia, que ela não reflete com exatidão o pertencimento de um dado paciente a um grupo étnico específico, principalmente na população brasileira, bastante miscigenada e sem a uniformidade de padrões genéticos verificados em populações outros países (3,32). Quanto aos genes SNP do *DRD2* e do *CYP2D6*, em que, diferente de relatos da literatura (3,32), não houve associações com hiperprolactinemia, é possível que diferenças étnicas populacionais estejam relacionadas aos trabalhos com achados positivos, como em um estudo realizado apenas com crianças caucasianas não-hispânicas (33), que podem ter densidades diferentes de receptores D2 no núcleo caudado (3,32).

Diferenças entre as distribuições dos dois polimorfismos do gene *DRD2*, dos dois polimorfismos do gene *HTR2C* e do SNP rs7799039 do gene *LEP* foram verificadas entre o grupo em uso de risperidona e aquele sem a utilização da medicação. Embora haja vários estudos que revelam a associação entre polimorfismos dos genes *DRD2*, *HTR2C* e *CYP2D6* com sintomas psicopatológicos e/ou com resposta terapêutica a antipsicóticos (21,34,35), há poucas informações sobre variações da prolactinemia em diferentes polimorfismos desses genes, bem como dos demais avaliados nesta pesquisa (3). Na comparação das distribuições alélicas dos SNP pesquisados entre indivíduos em uso ou não de risperidona os achados do gene *LEP* foram fortuitos, demandando investigações adicionais. Todavia, no caso do gene *DRD2* e, no sexo feminino, do gene *HTR2C*, é possível que as diferenças estejam relacionadas à ocorrência de sintomas psicopatológicos e estudos futuros devem ser realizados, visando avaliar associações entre esses genes com os possíveis diagnósticos psiquiátricos dos sujeitos desse grupo.

Devido à dificuldade em se obter uma amostra de indivíduos do grupo sem uso de risperidona com a mesma distribuição etária daqueles do grupo que utilizava a medicação, o primeiro foi composto com predomínio de indivíduos mais velhos e do sexo feminino, em que se sabe que níveis de prolactinemia são mais elevados. Isso impediu a comparação de concentrações de prolactina entre indivíduos que usavam e que não usavam risperidona. Os achados do presente estudo, todavia, reforçam os resultados de outros trabalhos sobre o tema, como o de Roke e colaboradores que, em uma revisão descritiva de 20 estudos sobre níveis de prolactina em pacientes pediátricos em uso de risperidona, encontraram uma frequência de 61,7% de um total de 1.390 sujeitos, com uma composição amostral por sexo muito semelhante à do presente estudo, com predomínio do sexo masculino (10). Embora a média da dose prescrita de risperidona nos estudos avaliados por Roke et al. tenha sido um pouco

menor (1,6 mg/dia x 1,9 mg/dia no presente estudo) (10), a faixa etária foi menor também (9,7 anos x 13,1 anos no presente estudo).

Embora alguns anticonvulsivantes, como ácido valproico e carbamazepina, possam interferir nas concentrações séricas de prolactina (36,37), poucos pacientes utilizavam algum deles (11-9,2%) e não houve diferenças entre os grupos que os usavam ou não em relação à prolactinemia.

Diferente de outros efeitos adversos da risperidona, como ganho de peso e alterações metabólicas, a hiperprolactinemia parece ser mais influenciada pelas concentrações séricas do metabólito ativo 9-hidróxi-risperidona do que pela da própria risperidona, de modo que indivíduos com variantes do *CYP2D6* que os tornam metabolizadores rápidos e ultra-rápidos tendem a ser mais propensos a essa complicação, pois geram mais rapidamente o metabólito ativo e este possui uma longa meia-vida, de aproximadamente 21 horas (1,3). Além disso, a 9-hidróxi-risperidona é apenas em parte metabolizada pelo citocromo P450 2D6 hepático e, comparada à risperidona, é menos lipofílica, por isso atravessando menos a barreira hematoencefálica e tendo uma concentração plasmática maior que a da droga original (1). A hipófise, por sua vez, localiza-se fora da barreira hematoencefálica (1). Todavia, o presente estudo não encontrou associações entre as concentrações de prolactina e o polimorfismo estudado do *CYP2D6* e são necessários estudos com maiores casuísticas e com avaliações de diferentes idades para se concluir sobre a real influência do mesmo nas concentrações de prolactina. Estudos com adultos não podem ser simplesmente extrapolados para a faixa pediátrica, uma vez que crianças e adolescentes possuem particularidades metabólicas que podem enviesar a interpretação, como, por exemplo, diferenças, dependentes da idade, na composição líquida corporal e na distribuição de proteínas séricas (3,38).

Não foram encontradas diferenças entre os sexos quanto à frequência de hiperprolactinemia. Os relatos na literatura sobre essa eventual associação são inconsistentes (39). De modo diverso, existem estudos que apontam mais hiperprolactinemia no sexo feminino (10,11,27,28,40), assim como no sexo masculino (41) e outros em que, como no presente estudo, não foram encontradas diferenças significantes entre os sexos (39). Há que se considerar, entretanto, que houve considerável discrepância entre os sexos, com uma proporção aproximada de 4 para 1 do sexo masculino para o feminino no grupo de crianças e adolescentes em uso de risperidona. O predomínio do sexo masculino nesta pesquisa se justifica por ela não ser baseada em uma amostra intencional e por refletir o contexto epidemiológico de um serviço ambulatorial de psiquiatria de crianças e adolescentes, em que se verifica alta prevalência de transtornos mentais disruptivos e externalizantes (8). Estas condições psicopatológicas, preponderantes em meninos, são situações em que a risperidona é comumente prescrita (5,6,8,42).

Também não houve associação de hiperprolactinemia com a cor de pele. Faltam estudos que descrevam associações étnicas com alterações de prolactina em indivíduos em uso de antipsicóticos. A população brasileira é intensamente miscigenada e a cor de pele não reflete diferenças étnicas substanciais em termos genotípicos (43). Todavia, é possível que, em estudos com populações mais etnicamente heterogêneas, diferenças pudessem ser verificadas, uma vez que há diferenças na distribuição do perfil de velocidade de metabolização da risperidona entre grupos caucasianos, africanos e asiáticos, por distribuições distintas de polimorfismos do citocromo P450 2D6 (1,21,44).

Dose mais elevada de risperidona é fator descrito como associado a maiores concentrações de prolactina em alguns trabalhos (3,8,10,40), assim como a idade maior, por sua vez, é associada em algumas pesquisas (8,10,40), embora não em outras (1). No período

puberal são esperados valores fisiologicamente mais elevados de prolactinemia que em crianças (10). Sugere-se, porém, que, na associação etária, crianças e adolescentes possam ser mais suscetíveis à hiperprolactinemia induzida pela risperidona do que adultos (39). Neste estudo, todavia, não foram verificadas correlações da prolactinemia com a dose prescrita de risperidona, com o IMC ou com a idade.

A correlação negativa entre prolactinemia e o tempo de uso da risperidona, apesar de fraca, é consistente com estudos realizados tanto com crianças quanto com adultos, assim como a maior ocorrência de hiperprolactinemia em amostras de casos com até 12 meses de uso de risperidona (1,45). Apesar de terem sido encontrados menos pesquisas que avaliam níveis de prolactinemia para além de seis meses de tratamento com risperidona, parece ocorrer uma tendência gradual, porém incompleta, de queda nesses valores (1). Este achado no presente estudo é consistente, pois foram incluídos casos com maior tempo de uso da medicação que em outros estudos semelhantes (1,10). É possível que a correlação negativa fosse mais intensa e os testes de associação temporal com pontos de corte de tempo mais precoces fossem estatisticamente significativos caso se incluíssem mais indivíduos em fases iniciais do tratamento, refletindo os achados de que os maiores picos de prolactina ocorrem nas primeiras semanas de tratamento com risperidona (1,45).

Apesar de grande parte das crianças e adolescentes deste estudo não utilizarem risperidona em monoterapia, uma vez que é comum a associação de diferentes grupamentos de sintomas psicopatológicos no mesmo indivíduo, e também pelo fato de em algumas ocasiões ser necessário o uso de outros medicamentos que potencializam as ações da risperidona, não houve diferenças entre a ocorrência de hiperprolactinemia e a associação ou não de outros psicofármacos, a despeito de antidepressivos terem sido a classe de fármacos mais comumente associada ao uso concomitante de risperidona neste estudo e de estes

também serem reportadamente possíveis de induzirem aumentos de prolactina (46). A clonidina foi o segundo fármaco mais coadministrado aos indivíduos que não estavam em monoterapia. Embora se trate primariamente de um fármaco anti-hipertensivo, as propriedades alfa-2 agonistas da clonidina justificam sua administração também em psicofarmacologia, sendo comumente prescrita para tratamento de síndromes hipercinéticas, ansiosas e transtornos de tiques (15). Hiperprolactinemia não é um efeito colateral comumente descrito para esta medicação (15).

Dentre os antipsicóticos atípicos, a risperidona é o mais associado a aumentos de prolactina (28), o que pode explicar a ausência de diferenças nos casos em que outros antipsicóticos foram coadministrados, além do baixo número de sujeitos que utilizavam mais de um desses agentes quando da avaliação. Os antipsicóticos que, além da risperidona, mais se associam a hiperprolactinemia são os de primeira geração, como o haloperidol (20,28), porém em nenhum indivíduo estudado houve coadministração destes com a risperidona.

Dentre as limitações do presente estudo, pode-se citar que muitos pacientes usaram associações medicamentosas e não monoterapia de risperidona. O metilfenidato possui ação pró-dopaminérgica (15,20) e muitos antidepressivos, a principal classe medicamentosa utilizada em associação à risperidona nesta casuística, possuem ações pró-serotoninérgicas (15,20). Todavia, ambas as ações são contrárias ao aumento da prolactina e, caso tenham significado clínico, estariam subestimando os aumentos que ocorreriam caso apenas a risperidona fosse utilizada. Além disso, o presente estudo também não avaliou a incidência de efeitos colaterais relacionados à hiperprolactinemia. Em ensaios amplos, entretanto, há um considerável número de pacientes que não desenvolvem efeitos clínicos decorrentes de hiperprolactinemia (9,47), talvez justificado pelo aumento da prolactinemia não ser exacerbado e nem duradouro. No entanto, o monitoramento quanto à presença de efeitos

clínicos possivelmente decorrentes de hiperprolactinemia, dada a alta frequência da mesma, permanece recomendado em todas as crianças e adolescentes que fazem uso de risperidona (28). Ainda, embora o desenho desta pesquisa seja transversal, não tendo acessado as concentrações de prolactina pré-tratamento e, portanto, não podendo estabelecer relações de causalidade, desenhos transversais não são inapropriados em estudos genéticos, uma vez que genes determinam predisposições.

Em síntese, os resultados aqui encontrados apontam uma alta frequência de hiperprolactinemia em crianças e adolescentes que fazem uso de risperidona, a despeito de doses consideradas terapêuticas para a idade. As concentrações de prolactina não se correlacionaram com a idade cronológica, com a idade óssea, com o IMC, com a dose total de risperidona prescrita ou com a dose de risperidona prescrita por Kg de massa corporal. Houve, outrossim, correlação negativa com o tempo de tratamento, mas não se associaram com sexo ou com cor de pele. Na amostra ambulatorial analisada, percebe-se que muitas crianças e adolescentes que utilizam risperidona não o fazem em monoterapia, o que aumenta os riscos de efeitos adversos. Alguns polimorfismos genéticos analisados se associaram com pertencer ao grupo que usa risperidona, indicando possíveis associações genéticas a sintomas psicopatológicos, mas somente o SNP rs6318 do gene *HTR2C* esteve associado a diferenças de frequência na ocorrência de hiperprolactinemia, em ambos os sexos e no sexo feminino isoladamente, mas não no sexo masculino. Outros psicofármacos também podem alterar as concentrações de prolactina e esta, mesmo quando em valores elevados, tende a ser assintomática, mas não necessariamente isenta de riscos a médio e longo prazo.

Dessa forma, sugere-se que, para todas as crianças e adolescentes que iniciarão o uso de risperidona, seja realizada uma dosagem prévia de prolactina, para determinação de parâmetros individuais de controle; bem como a monitorização periódica durante o curso do

tratamento; e a repetição da dosagem a cada nova associação de psicofármacos. Mesmo sendo assintomáticos, a monitorização periódica é importante, pois a concentração de prolactina pode atingir níveis encontrados em prolactinomas e, mesmo que isso não ocorra, há sintomas que podem ser confundidos com o quadro psiquiátrico primário e outros que só se manifestam a longo prazo, caso a hiperprolactinemia seja mantida. Além disso, em todos os indivíduos em uso de risperidona, recomenda-se a avaliação, em cada consulta, de possíveis sintomas e sinais clínicos que possam ser consequentes à ocorrência de hiperprolactinemia.

## Referências

1. Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, et al. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(1):52–7.
2. Correll CU. Antipsychotic use in children and adolescents: minimizing adverse effects to maximize outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47(1):9–20.
3. Roke Y, van Harten PN, Franke B, Galesloot TE, Boot AM, Buitelaar JK. The effect of the Taq1A variant in the dopamine D2 receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(9):487–93.
4. Freeman JB, Choate-Summers ML, Garcia AM, Moore PS, Sapyta JJ, Khanna MS, et al. The Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder Treatment Study II: rationale, design and methods. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):4.
5. Ercan ES, Basay BK, Basay O, Durak S, Ozbaran B. Risperidone in the treatment of conduct disorder in preschool children without intellectual disability. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):10.
6. Farmer CA, Arnold LE, Bukstein OG, Findling RL, Gadow KD, Li X, et al. The treatment of severe child aggression (TOSCA) study: Design challenges. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):36.

7. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, Safer DJ, Fegert JM, Greenhill LL. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):24.
8. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, et al. Variants of the dopamine D2 receptor and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(5):373–82.
9. Yasui-Furukori N, Saito M, Tsuchimine S, Nakagami T, Sato Y, Sugawara N, et al. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1491–5.
10. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(4):403–14.
11. Cabaleiro T, Ochoa D, López-Rodríguez R, Román M, Novalbos J, Ayuso C, et al. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):459–69.
12. Ho J, Panagiotopoulos C, McCrindle B, Grisaru S, Pringsheim T. Management recommendations for metabolic complications associated with second generation antipsychotic use in children and youth. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(3):234–41.
13. Calarge CA, Nicol G, Schlechte JA, Burns TL. Cardiometabolic outcomes in children and adolescents following discontinuation of long-term risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(3):120–9.
14. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(5):929–51.
15. Stahl S. *The prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2009.
16. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(5):418–30.
17. Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(4):405–15.
18. Mihara K, Kondo T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Ishida M, Ono S, et al. Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone

and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2003;25(3):287–93.

19. Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Gray TS, et al. 5-HT<sub>2A</sub> receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci.* 2001;21(10):3572–9.
20. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications.* 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
21. Lett T a P, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari a K, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2012;17(3):242–66.
22. Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, Bosker F, Bruggeman R, van den Bosch RJ. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):1010–2.
23. Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde: CID-10 Décima revisão.* Trad. do Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 3 ed. Organização Mundial da Saúde, editor. São Paulo, Brazil: EDUSP; 1996.
24. WHO - World Health Organization. Growth Reference 5-19 years . 2007. Available from: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
25. Garrow J, Webster J. Quetelet's index (W/H<sup>2</sup>) as a measure of fatness. *Int J Obes.* 1985;9(2):147–53.
26. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265–73.
27. Pandina G, Kushner S, Karcher K, Haas M. An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2012;6(1):23.
28. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. [Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance]. *Encephale.* 2014;40(1):86–94.
29. Tsigkaropoulou E, Peppas M, Zompola C, Rizos E, Xelioti I, Chatziioannou S, et al. Hypogonadism due to hyperprolactinemia and subsequent first episode of psychosis. *Gend Med.* 2012;9(1):56–60.

30. Herpertz-Dahlmann B, Bühren K, Remschmidt H. Growing up is hard: mental disorders in adolescence. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(25):432–9.
31. Zhang J-P, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(1):9–37.
32. Calarge CA, Acion L, Kuperman S, Tansey M, Schlechte JA. Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(2):101–9.
33. Aklillu E, Kalow W, Endrenyi L, Harper P, Miura J, Ozdemir V. CYP2D6 and DRD2 genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(11):989–93.
34. Adkins D, Aberg K, McClay J, Bukszár J, Zhao Z, Jia P, et al. Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry.* 2011;16(3):321–32.
35. Alenius M, Wadelius M, Dahl M-L, Hartvig P, Lindström L, Hammarlund-Udenaes M. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting. *J Psychiatr Res.* 2008;42(11):884–93.
36. Melis GB, Paoletti AM, Mais V, Mastrapasqua NM, Strigini F, Fruzzetti F, et al. The effects of the gabaergic drug, sodium valproate, on prolactin secretion in normal and hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(3):485–9.
37. Reis RM, de Angelo AG, Sakamoto AC, Ferriani RA, Lara LAS. Altered sexual and reproductive functions in epileptic men taking carbamazepine. *J Sex Med.* 2013;10(2):493–9.
38. Kearns GL, Reed MD. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17 Suppl 1:29–67.
39. Saito E, Correll CU, Gallelli K, McMeniman M, Parikh UH, Malhotra AK, et al. A prospective study of hyperprolactinemia in children and adolescents treated with atypical antipsychotic agents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14(3):350–8.
40. Duval F, Guillon MS, Mokrani MC, Crocq MA, Duarte FG. Relationship between prolactin secretion, and plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations in adolescents with schizophreniform disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(2):255–9.
41. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry.* 2002;159(8):1337–46.

42. Stadler C, Bolten M, Schmeck K. Pharmacotherapeutic intervention in impulsive preschool children: The need for a comprehensive therapeutic approach. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):11.
43. Gonçalves VF, Prosdocimi F, Santos LS, Ortega JM, Pena SDJ. Sex-biased gene flow in African Americans but not in American Caucasians. *Genet Mol Res*. 2007;6(2):256–61.
44. Choong E, Polari A, Kamdem RH, Gervasoni N, Spisla C, Jaquenoud Sirot E, et al. Pharmacogenetic study on risperidone long-acting injection: influence of cytochrome P450 2D6 and pregnane X receptor on risperidone exposure and drug-induced side-effects. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):289–98.
45. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougale CJ, Aman MG, Tierney E, et al. Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):545–50.
46. Trenque T, Herlem E, Auriche P, Dramé M. Serotonin reuptake inhibitors and hyperprolactinaemia: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2011;34(12):1161–6.
47. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):57–61.

### **Agradecimento**

À FAPESP pelo apoio financeiro ao estudo (Processo nº 2012/14005-1).

## Capítulo 2

### Efeito da farmacogenética da risperidona na prolactinemia em crianças e adolescentes

**Santos Jr A<sup>1</sup>**, Henriques TB<sup>2</sup>, Mello MP<sup>2</sup>, Neto APF<sup>1</sup>, Paes LA<sup>1</sup>, Torre OHD<sup>1</sup>, Sewaybricker LE<sup>3</sup>, Fontana TS<sup>1</sup>, Celeri EHRV<sup>1</sup>, Guerra-Junior G<sup>3,4</sup>, Dalgalarondo P<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Campinas (SP) - Brasil

<sup>2</sup> Laboratório de Genética Humana - Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil

<sup>3</sup> Laboratório de Crescimento e Desenvolvimento - Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) - FCM - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Pediatria - Unidade de Endocrinologia Pediátrica - FCM - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil

## RESUMO

**Justificativa e objetivo:** Crianças e adolescentes em uso de risperidona podem apresentar ganho de peso e outros efeitos adversos metabólicos, com diversos genes implicados como fatores de predisposição. O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência de obesidade, hipertensão arterial, síndrome metabólica, resistência insulínica e dislipidemias em crianças e adolescentes em uso de risperidona, em relação a sexo, idade, tempo e dose da medicação, uso concomitante de outros psicofármacos e determinados polimorfismos (SNP) dos genes *DRD2*, *HTR2C*, *CYP2D6*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2*. **Casuística e métodos:** Dentre 120 casos (oito-20 anos de idade), sexo e SNP foram determinados, em diferentes tempos, tanto de uso de risperidona, quanto de idade cronológica, idade óssea, dose prescrita, dose ajustada por quilograma de massa corporal, , uso de outros psicofármacos, valores de circunferência abdominal (CA), IMC, pressão arterial (PA), índice HOMA-IR, glicemia, insulina, colesterol (total e frações), triglicérides, transaminases (AST e ALT) e leptina séricos. Foram avaliadas as doses e tempo de tratamento quanto ao sexo, uso de outras drogas psicotrópicas, índice HOMA-IR e SNP dos genes estudados. **Resultados:** Sobrepeso foi encontrado em 32 (26,7%) avaliações, obesidade em cinco (4,2%), hipertensão arterial em oito (6,7%), síndrome metabólica em seis (5%) e CA aumentada em 20 (16,7%), sem diferenças em relação ao uso de outros psicotrópicos. O HOMA-IR esteve elevado em 22 avaliações (18,3%), colesterol total em 20 (16,7%) e triglicérides em 41 (34,2%).. Houve associações dos SNP de *LEP*, *HTR2C* e *CYP2D6* com z-escores de IMC; *CYP2D6* com PA, ALT e HOMA-IR; *HTR2C* e *LEPR* com níveis de leptina; *MC4R* e *DRD2* com HOMA-IR; *HTR2C* com CA; e *LEP* com ALT. **Conclusões:** Este grupo de crianças e adolescentes com uso isolado ou não de risperidona apresentou alta frequência de sobrepeso/obesidade, alterações metabólicas e associações farmacogenéticas.

**Palavras-chaves:** Risperidona; Polimorfismo genético; Resistência à Insulina; Leptina; Receptores de dopamina D2; Receptores de serotonina; Sistema Enzimático do Citocromo P-450

## **ABSTRACT**

**Background and aim:** Children and adolescents using risperidone may have weight gain and other metabolic side effects and several genes are involved as predisposing factors. The aim of this study was to evaluate the frequency of obesity, hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance and dyslipidemias in children and adolescents treated with risperidone, regarding sex, age, doses, treatment duration, concomitant use of other psychoactive drugs and certain polymorphisms (SNP) of the following genes: DRD2, HTR2C, CYP2D6, LEP, LEPR, MC4R and SCARB2. **Methods:** There were 120 cases (eight-20 years-old) with determination of sex and SNP, at different values of time since the beginning of the treatment, besides distinct chronological and bone ages, prescribed doses, weight-adjusted doses, use of other psychoactive drugs and values of waist circumference (WC), BMI, blood pressure (BP), HOMA-IR index, glycaemia, insulin, cholesterol (total and fractions), triglycerides, liver transaminases (AST and ALT) and leptin. There were evaluated doses and duration of treatment with risperidone, sex, use of other psychotropic drugs, HOMA-IR index and polymorphisms (SNP) of the studied genes. Statistical analyses consisted of the following tests: chi-square, Fisher's exact, Spearman's correlation and Mann-Whitney (significance level: 5%). **Results:** Overweight was found in 32 (26.7%) cases; obesity in five (4.2%); hypertension in eight (6.7%); metabolic syndrome in six (5%); and high WC in 20 (16.7%), with no differences regarding using other psychotropic drugs or not. HOMA-IR was above the cut off value in 22 samples (18.3%), total cholesterol in 20 (16.7%) and triglycerides in 41 (34.2%). There were associations between the SNP of LEP, HTR2C and CYP2D6 with BMI z-scores; CYP2D6 with blood pressure, ALT and HOMA-IR; HTR2C and LEPR with leptin levels; and MC4R and DRD2 with HOMA-IR, HTR2C with WC; and LEP with ALT. **Conclusions:** This group of children and adolescents with or without isolated use of risperidone presented a high frequency of overweight/obesity, metabolic abnormalities and pharmacogenetic associations.

**Keywords:** Risperidone; Polymorphism, Genetic; Insulin Resistance; Leptin; Receptors, dopamine D2; Receptors, serotonin; Cytochrome P-450 Enzyme System

## Introdução

A risperidona é uma medicação cuja atividade terapêutica é mediada através do antagonismo pós-sináptico seletivo de receptores monoaminérgicos de dopamina tipo 2 e de serotonina tipo 2 (1). Sua eficácia está relacionada a uma redução de sintomas psicóticos produtivos e do componente biologicamente determinado da impulsividade e da agressividade (2). Na faixa pediátrica, foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de irritabilidade associada ao autismo (5-16 anos), episódios maníacos e mistos de transtorno afetivo bipolar tipo 1 (10-17 anos) e esquizofrenia (13-17 anos) (3,4). Não é incomum, entretanto, seu uso *off-label* no manejo farmacológico de crianças e adolescentes com uma série de outros sintomas comportamentais de ocorrência frequente (5), sobretudo nos transtornos do espectro autista, transtornos do desenvolvimento intelectual e transtornos disruptivos, do controle de impulsos e da conduta (6).

Embora amplamente prescrita, sua utilização não é isenta de riscos e poucos estudos avaliam sua farmacocinética em crianças e adolescentes, bem como a ocorrência de efeitos adversos nessa população (6). Particularmente relevante é o possível ganho de peso inapropriado ao período do desenvolvimento (7). A obesidade infanto-juvenil, de fácil aferição pelo Índice de Massa Corporal (IMC) - e pela medida da circunferência abdominal (CA) (8), é anatomicamente associada a dispneia, transtornos do sono relacionados à respiração e complicações ortopédicas (8), além do risco cardiovascular associado a hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias, aumento de enzimas hepáticas, resistência à insulina e à leptina, hiperglicemia, hiperinsulinemia, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (9). Estas complicações se associam a um aumento de morbimortalidade cardiovascular e oncológica na idade adulta (8,10).

Existem diferenças interindividuais substanciais quanto à suscetibilidade aos efeitos adversos induzidos pela risperidona e outros antipsicóticos, não explicáveis apenas por razões farmacológicas e ambientais (10). Embora haja inconsistências na literatura em relação ao tema (9), evidências a partir de estudos entre irmãos e em pares de gêmeos apontam que elementos genéticos estão entre os fatores de risco mais importantes para o ganho de peso induzido por esses fármacos (10).

A seleção dos genes candidatos a estudos de farmacogenética costuma ser guiada pelas proteínas que eles codificam, que são potencial ou reconhecidamente associadas a efeitos funcionais da droga e/ou a processos fisiológicos subjacentes (10). No caso do ganho de peso e alterações metabólicas induzidas pela risperidona, dados os receptores com quem a droga antagoniza, destaca-se o papel do gene *HTR2C*, ligado ao cromossomo X e responsável pela codificação do receptor 2C de serotonina (11), uma vez que receptores serotoninérgicos influenciam diretamente vias centrais que afetam os sistemas controladores de apetite e saciedade (9).

Outro gene diretamente ligado à farmacodinâmica da risperidona e potencialmente associado ao ganho de peso é o *DRD2*, codificador do receptor D2 de dopamina (10). O seu não funcionamento é associado à obesidade (12), além de se saber que a disponibilidade de receptores D2 dopaminérgicos estriatais é significativamente menor em indivíduos obesos (13).

Também o gene *LEP*, que codifica a leptina, e o gene *LEPR*, que codifica seus receptores, são de interesse para estudos de ganho de peso associado a antipsicóticos (14), uma vez que a leptina, secretada exclusivamente pelo tecido adiposo, inibe a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético.

O receptor 4 de melanocortina (MC4R) é uma proteína G transmembrana expressa no sistema nervoso central, primariamente no hipotálamo (15). O gene *MCR4* é um regulador chave do controle leptinérgico da homeostase energética e mutações em heterozigose estão implicadas em 0,5-6,3% em populações de obesos graves ou de início precoce, sendo a causa mais frequente das formas monogênicas de obesidade humana (10).

Apolipoproteínas são proteínas que se ligam a lipídios para facilitar seu transporte e regular seu metabolismo (16). O receptor varredor classe B (SCARB), que possui os membros 1 e 2, modula a retirada seletiva de ésteres de colesterol das partículas de *high density lipoprotein* (HDL) colesterol (17), de modo que polimorfismos do gene que o codifica, *SCARB*, podem estar envolvidos na ocorrência de problemas no metabolismo de lipídios (9).

Além dos genes envolvidos com a farmacodinâmica da risperidona, como esta é metabolizada pelas isoenzimas de fase I do citocromo P450 2D6, estudos de farmacocinética têm como hipótese a ideia de que a baixa atividade, geneticamente mediada, desse complexo citocrômico, codificado pelo gene *CYP2D6*, pode estar associada com o aumento nos níveis séricos de risperidona, o que pode indiretamente levar a aumento de peso (1,6,9,18).

Os objetivos do presente estudo foram: avaliar a frequência de obesidade, HAS, síndrome metabólica, resistência insulínica e dislipidemias em uma amostra de crianças e adolescentes em uso de risperidona e as associações com dados clínicos, farmacológicos, bem como com determinados polimorfismos (SNP – *single nucleotide polymorphism*) dos genes *DRD2*, *HTR2C*, e *CYP2D6*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2*.

## **Casuística e métodos**

### **Casuística**

Trata-se de um estudo de corte transversal, composto por pacientes entre oito e 20 anos de idade, em tratamento de transtornos mentais e comportamentais em que a risperidona foi utilizada (grupo caso) como droga de escolha. Os pacientes frequentam os Ambulatórios de Psiquiatria de Crianças e de Adolescentes, do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria do Hospital de Clínicas (HC) e Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Os critérios de inclusão no grupo caso foram: a) não ser sobrepeso ou obeso (IMC abaixo de +1 desvio padrão - DP - para idade e sexo) e não ter doença ou utilizar medicamentos que sabidamente predisõem à obesidade ou à síndrome metabólica no início do estudo; b) não ter transtornos mentais e comportamentais decorrentes de doenças físicas; c) não ter comorbidade com transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de substâncias psicoativas; d) não ter diagnóstico de deficiência intelectual grave; e) não ter diagnóstico de transtorno alimentar; f) no caso de mulheres, não estar grávida, amamentando ou utilizando contracepção hormonal. Somente foram incluídos no estudo aqueles pacientes ou responsáveis que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FCM – Unicamp (Parecer 44199; Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 04369612.8.0000.5404; 26.06.2012).

### **Métodos**

**Avaliação clínica:** No momento da avaliação inicial para entrada no estudo, foram coletados dados de sexo (masculino ou feminino), idade, tempo de uso da risperidona (até no

máximo 24 meses antes), dose atual de risperidona, uso de outros psicofármacos, exame clínico geral com medidas de peso (Kg), estatura em pé (m); CA (na cicatriz umbilical, em cm); pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica PAD (em mmHg). O IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ) foi calculado e transformado em escore z (19). A obesidade foi definida quando o z escore fosse maior ou igual a + 2 DP e o sobrepeso, quando o z escore fosse maior ou igual a + 1 DP e menor que + 2 DP (19). A circunferência abdominal foi considerada elevada se acima do percentil 90 para idade, sexo e etnia (20). HAS foi definida de acordo com os parâmetros do *National Heart, Lung and Blood Institute*, considerando percentis calculados em razão de sexo, altura e idade (21,22).

**Avaliação laboratorial:** Dosagem sérica de glicose, colesterol total e frações LDL e HDL, além de triglicérides (método enzimático colorimétrico); insulina (método imunofluorimétrico); aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) - método de cinética no ultra-violeta otimizada); leptina (método *enzyme-linked immunosorbent assay* - ELISA); TSH e T4 livre (quimioluminescência) após jejum de 12 horas no Laboratório de Fisiologia do Departamento de Patologia Clínica do HC - Unicamp. As dosagens de hormônios tireoideanos foram realizadas para exclusão de casos com hipo ou hipertireoidismo.

Cada indivíduo pode ter tido mais de uma dosagem de exames laboratoriais séricos em momentos diferentes, o que denominamos amostra.

Combinando-se as dosagens de insulina e de glicemia de jejum, foi calculado o índice *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) considerado normal quando  $\leq 2,89$  (23). Os valores considerados normais para as dosagens lipídicas séricas foram os seguintes: triglicérides  $< 75$  mg/dL, até os nove anos de idade, e  $< 90$  mg/dL, a partir dos 10 anos; colesterol HDL  $> 45$  mg/dL; colesterol LDL  $< 110$  mg/dL e; colesterol total  $< 170$

mg/dL (22). Diabetes mellitus foi diagnosticado em casos de glicemia  $\geq 126$  mg/dL (24). As dosagens de hormônios tireoidianos foram realizadas para exclusão de pacientes com hipo ou hipertireoidismo, e os valores aferidos foram considerados de acordo com o intervalo de normalidade adotado pelos kits utilizados pelo Laboratório de Fisiologia Humana, do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

A partir da combinação de parâmetros clínicos e laboratoriais, foi também avaliada a ocorrência ou não de síndrome metabólica, utilizando os critérios da *International Diabetes Federation* (IDF) (25).

Por fim, foi feita a coleta de sangue total e extração de ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico, pela técnica de lise com proteinase K de sangue venoso total com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e determinação dos alelos de cada um dos seguintes SNP por reação em cadeia da polimerase (PCR - *polymerase chain reaction*) conforme técnica específica utilizando enzimas de restrição ou *primers* alelo-específicos no Laboratório de Genética Humana do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - Unicamp: gene *HTR2C*: SNP rs6318 (c.68G>C; p.Cys23Ser) e SNP rs3813929 (c.-759C>T); gene *LEP*: SNP rs7799039 (-2548A>G); gene *LEPR*: SNP rs1137101 (c.668A>G, p.Gln223Arg); gene *DRD2*: SNP rs1799978 (c.-241A>G) e SNP rs6277 (C957T); gene *SCARB2*: SNP rs3853188 (c.275+7280A>C); gene *MC4R*: SNP rs17782313 (região 3' do gene); gene *CYP2D6*: SNP rs72552269 (c.100C>T, p.Pro34Ser - alelo *CYP2D6\*10*)

### **Análise estatística**

Todos os dados foram arquivados e analisados utilizando-se o SPSS versão 22.0. Foram realizadas inicialmente análises descritivas dos dados. Foi aplicado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher para avaliar a presença ou não de obesidade, aumento de CA,

HAS, alterações do HOMA-IR e de concentrações de triglicérides e de colesterol (total e frações), em relação ao sexo; e a eventual associação destes com o uso concomitante de outros psicofármacos; em relação ao encontrado em cada SNP. Para avaliar correlações entre idade, IMC, PA, dose prescrita de risperidona, tempo de uso da medicação e avaliações laboratoriais de distribuição contínua, foi aplicado o teste de correlação de Spearman. Para comparação dos parâmetros clínicos e laboratoriais bioquímicos e fisiológicos em relação aos SNP estudados e ao estado nutricional, foram aplicados os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. O nível de significância adotado foi de 5%.

## **Resultados**

Este estudo foi composto de 120 pacientes em uso de risperidona, sendo 98 (81,7%) eram do sexo masculino e 22 (18,3%) do feminino. Dentre os parâmetros bioquímicos e hormonais avaliados, apenas os valores de AST e de leptina foram estatisticamente distintos quando a análise foi separada por sexo, sendo os de AST maiores no sexo masculino ( $p = 0,009$ ; teste de Mann-Whitney) e os de leptina, maiores no sexo feminino ( $p = 0,0001$ ; teste de Mann-Whitney).

Em 32 avaliações (26,7%), a risperidona estava sendo utilizada em monoterapia quando da coleta dos exames. Em 49 pacientes (40,87%), havia um outro psicofármaco usado em associação à risperidona; em 30 (25%), dois psicofármacos; em seis (5%), três e; em três (2,5%), quatro outros psicofármacos. Dentre aqueles que não estavam em monoterapia quando da avaliação, os medicamentos psiquiátricos usados em associação à risperidona foram os seguintes: antidepressivos em 53 (60,2%) amostras; psicoestimulantes em 27 (30,7%); clonidina em 19 (21,6%); anticonvulsivantes em 11 (12,5%); carbonato de lítio em seis (6,8%); benzodiazepínicos em oito (9,1%); medicamentos não-benzodiazepínicos com

propriedades sedativas (prometazina, levomepromazina ou periciazina) em sete (8%); outros antipsicóticos atípicos em seis (6,8%) e biperideno em uma (1,1%).

A tabela 1 mostra a distribuição dos parâmetros clínicos e laboratoriais, avaliados de acordo com a ocorrência ou não de anormalidades. Não houve diferença estatisticamente significativa da ocorrência de obesidade, alteração de circunferência abdominal, HAS e síndrome metabólica em relação ao sexo ou ao fato de estar ou não em monoterapia de risperidona. Síndrome metabólica esteve presente em uma (20%) avaliação de caso obeso e em cinco (15,6%) avaliações de casos com sobrepeso. Nenhum paciente teve hipo ou hipertireoidismo.

**Tabela 1:** Frequência de casos com alterações clínicas ou laboratoriais nas 120 avaliações de crianças e adolescentes em uso de risperidona.

	n (%)		n (%)
Sobrepeso	32 (26,7)	HOMA-IR alterado	22 (18,3)
Obesidade	5 (4,2)	Hipercolesterolemia total	32 (26,7)
Diabetes mellitus	0	Hipercolesterolemia LDL	29 (24,2)
HAS*	8 (6,7)	Hipocolesterolemia HDL	40 (33,3)
Síndrome metabólica	6 (5)	Hipertrigliceridemia	41 (34,2)
Circunferência abdominal aumentada <sup>§</sup>	20 (16,7)		

\*16 (13,3%) indivíduos foram classificados como pré-hipertensos;

§44 (36,7%) indivíduos foram classificados como estando entre percentis 75-90 da circunferência abdominal.

Não houve diferença entre os sexos quanto às frequências de índice HOMA-IR alterado ( $p = 0,122$  – teste exato de Fisher), de aumento de colesterol LDL ( $\chi^2 = 2,187$ ;  $p = 0,139$ ), de aumento de colesterol total ( $\chi^2 = 1,295$ ;  $p = 0,255$ ), de redução de colesterol HDL ( $\chi^2 = 0,028$ ;  $p = 0,868$ ) ou de aumento de triglicérides ( $\chi^2 = 1,526$ ;  $p = 0,217$ ). Não houve

diferenças estatisticamente significantes entre estar ou não em monoterapia de risperidona e alterações em índice HOMA-IR ( $\chi^2 = 2,339$ ;  $p = 0,126$ ), em níveis de triglicérides ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p = 0,977$ ) ou de colesterol total ( $\chi^2 = 0,512$ ;  $p = 0,474$ ), HDL ( $\chi^2 = 1,364$ ;  $p = 0,243$ ) e LDL ( $\chi^2 = 0,017$ ;  $p = 0,898$ ).

A tabela 2 apresenta as variáveis contínuas avaliadas (n=120) e ao estado nutricional (eutrófico, sobrepeso e obeso).

Houve correlações entre dose de risperidona com dose por quilograma de massa corporal ( $r = 0,850$ ;  $p = 0,0001$ ); idade cronológica ( $r = 0,260$ ;  $p = 0,004$ ), idade óssea ( $r = 0,305$ ;  $p = 0,001$ ) e com tempo de uso da medicação ( $r = 0,357$ ;  $p = 0,0001$ ). Nas relações entre essas variáveis com os parâmetros clínicos e laboratoriais, observou-se correlações significativas e positivas entre idade e CA, PAS, PAD, e negativa com AST; positivas entre idade óssea e CA, PAS, PAD, índice HOMA-IR, e negativas entre idade óssea e HDL e AST; positivas entre a dose da risperidona e PAS, PAD (tabela 3); e negativas entre a dose de risperidona por quilograma de massa corporal e a leptina. Não foram observadas correlações significativas entre o tempo de uso da risperidona e os parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados (tabela 3).

A tabela 4 mostra a frequência dos alelos dos SNP avaliados em relação aos parâmetros clínicos e laboratoriais como variáveis discretas apenas nas situações em que essa associação foi significativa.

A tabela 5 mostra a associação dos alelos dos SNP avaliados em relação aos parâmetros clínicos e laboratoriais como variáveis contínuas apenas nas situações em que esta associação foi significativa.

**Tabela 2:** Valores de média e DP dos parâmetros clínicos e laboratoriais nas 120 avaliações de crianças e adolescentes em uso de risperidona em relação ao total de avaliações e ao estado nutricional.

Parâmetro	Total	Eutróficos (n=83)	Sobrepeso (n=32)	Obesos (n=5)	p <sup>#</sup>
Dose prescrita <sup>%</sup> (mg/dia)	2,1 ± 1,3	2,0 ± 1,3	2,4 ± 1,3	2,1 ± 1,4	0,250
Dose ajustada <sup>%%</sup> (mg/Kg)	0,04 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,343
Tempo de uso (meses)	25,9 ± 27,2	24,7 ± 27,6	29,0 ± 27,0	27,4 ± 24,9	0,369
Idade (anos)	13,0 ± 3,1	12,9 ± 2,9	13,5 ± 3,6	10,7 ± 3,1	0,176
Idade óssea (anos)	13,0 ± 3,1	13,0 ± 3,1	13,3 ± 3,2	10,9 ± 3,0	0,305
CA (cm)	75,4 ± 11,5	70,8 ± 9,3	<b>86 ± 9,0<sup>§</sup></b>	<b>84,5 ± 9,2<sup>*</sup></b>	<b>0,000</b>
PAS (mmHg)	102,5 ± 11,8	100,6 ± 10,3	<b>106,6 ± 12,6<sup>§</sup></b>	108 ± 21,7	0,080
PAD (mmHg)	63,5 ± 11,3	62,1 ± 11,1	<b>67,5 ± 10,8<sup>§</sup></b>	62 ± 14,8	0,078
Glicemia (mg/mL)	85,2 ± 8,5	84,2 ± 7,7	86,7 ± 8,5	93,6 ± 15,0	0,120
Insulina (nUI/mL)	9,4 ± 9,8	7,5 ± 8,3	<b>14,2 ± 12,0<sup>§</sup></b>	10,1 ± 8,1	<b>0,003</b>
Índice HOMA-IR	2,0 ± 2,3	1,6 ± 2,1	<b>3,0 ± 2,5<sup>§</sup></b>	2,5 ± 2,0	<b>0,002</b>
Colesterol total (mg/dL)	156,2 ± 35,9	151,4 ± 31,2	164,0 ± 43,7	184,6 ± 40,7	0,096
LDL colesterol (mg/dL)	87,5 ± 29,1	82,8 ± 26,2	<b>96,4 ± 33,2<sup>§</sup></b>	107,0 ± 31,1	<b>0,045</b>
HDL colesterol (mg/dL)	52,7 ± 14,1	53,9 ± 14,9	48,7 ± 12,0	57,4 ± 5,9	0,119
Triglicérides (mg/dL)	80,3 ± 45,4	73,9 ± 38,6	93,5 ± 56,8	101,0 ± 55,7	0,081
AST (U/L)	23,4 ± 10,0	23,4 ± 10,9	22,8 ± 6,7	28,2 ± 12,4	0,475
ALT (U/L)	18,4 ± 16,9	16,5 ± 17,0	<b>21,1 ± 11,8<sup>§</sup></b>	31,4 ± 33,0	<b>0,001</b>
Leptina (pg/mL)	26,0 ± 16,4	19,2 ± 12,7	<b>40,8 ± 13,6<sup>§</sup></b>	<b>44,3 ± 8,5<sup>*</sup></b>	<b>0,000</b>

<sup>#</sup> Teste de Kruskal-Wallis;

<sup>§</sup> Diferença estatisticamente significativa, por teste de Mann-Whitney, entre indivíduos com sobrepeso e eutróficos;

<sup>\*</sup> Diferenças estatisticamente significantes por teste de Mann-Whitney, entre indivíduos obesos e eutróficos (p=0,05);

<sup>%</sup>Dose total de risperidona prescrita; <sup>%%</sup>Dose de risperidona prescrita, porém ajustada por Kg de massa corporal.

**Tabela 3:** Valores do teste de correlação de Spearman e nível de significância (p) entre os parâmetros clínicos e laboratoriais com a idade, tempo de uso e dose da risperidona nas 120 avaliações de crianças e adolescentes.

	Idade (anos)	Idade óssea (anos)	Tempo de uso de risperidona (meses)	Dose de risperidona (mg)	Dose (mg) por quilograma de massa corporal
<b>IMC</b>	-0,015 (0,872)	0,017 (0,851)	0,026 (0,781)	0,090 (0,327)	-0,217 (0,017)
<b>CA (cm)</b>	<b>0,395</b> <b>(0,0001)</b>	<b>0,409</b> <b>(0,0001)</b>	0,030 (0,746)	<b>0,217</b> <b>(0,017)</b>	-0,151 (0,100)
<b>PAS (mmHg)</b>	<b>0,487(0,0001)</b>	<b>0,501</b> <b>(0,0001)</b>	0,202 (0,027)	<b>0,203</b> <b>(0,027)</b>	-0,080 (0,386)
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>0,335</b> <b>(0,0001)</b>	<b>0,308</b> <b>(0,001)</b>	0,176 (0,055)	0,126 (0,169)	-0,041 (0,658)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	-0,008 (0,928)	-0,051 (0,580)	-0,068 (0,462)	0,119 (0,194)	0,075 (0,415)
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>	0,057 (0,537)	-0,007 (0,940)	-0,037 (0,687)	0,075 (0,414)	0,008 (0,932)
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>	-0,171 (0,062)	<b>-0,183</b> <b>(0,046)</b>	-0,138 (0,133)	0,024 (0,791)	0,120 (0,193)
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	0,126 (0,170)	0,147 (0,108)	-0,023 (0,806)	0,115 (0,213)	-0,25 (0,784)
<b>Índice HOMA-IR</b>	0,169 (0,065)	<b>0,185</b> <b>(0,043)</b>	0,021 (0,818)	0,088 (0,340)	-0,092 (0,320)
<b>AST (U/L)</b>	<b>-0,322</b> <b>(0,0001)</b>	<b>-0,283</b> <b>(0,002)</b>	0,009 (0,925)	-0,070 (0,450)	0,043 (0,644)
<b>ALT (U/L)</b>	0,019 (0,840)	0,017 (0,858)	-0,023 (0,801)	0,100 (0,277)	-0,013 (0,889)
<b>Leptina (pg/mL)</b>	0,113 (0,217)	0,087 (0,345)	-0,045 (0,624)	-0,012 (0,898)	<b>-0,257</b> <b>(0,005)</b>

**Tabela 4:** Frequências absolutas e relativas (%) dos alelos dos SNP em relação à presença ou não de alterações clínicas e laboratoriais avaliadas como variáveis discretas (n=120).

<b>Obesidade</b>		<b>Genótipo</b>			$\chi^2$	<b>P</b>
		<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>		
Sim		-	-	<b>5 (10,9)</b>	8,393	<b>0,015<sup>§§</sup></b>
Não		16 (100)	58 (100)	41 (89,1)		
		<b>LEP</b>				
		Presença do alelo A	Ausência do alelo A			
Sim		-	<b>5 (10,9)</b>		8,393	<b>0,007*</b>
Não		74 (100)	41 (89,1)			
<b>Obesidade ou sobrepeso</b>						
		<b>CYP2D6</b>				
		<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>		
Sim		25 (32,5)	7 (19,4)	<b>5 (71,4)</b>	7,695	<b>0,021<sup>§§</sup></b>
Não		52 (67,5)	29 (80,6)	2 (28,6)		
		<b>CYP2D6</b>				
		Presença do alelo C	Ausência do alelo C			
Sim		32 (28,3)	<b>5 (71,4)</b>		5,744	<b>0,028*</b>
Não		81 (71,7)	2 (28,6)			
		<b>HTR2C rs3813929</b>				
		Ambos os sexos				
		Presença do alelo G	Ausência do alelo G			
Sim		<b>33 (35,1)</b>	4 (15,4)		3,714	<b>0,054<sup>§</sup></b>
Não		61 (64,9)	22 (84,6)			
		Sexo feminino				
		Presença do alelo G	Ausência do alelo G			
Sim		8 (47,1)	-		3,697	0,115*
Não		9 (52,9)	5 (100)			
		Sexo masculino				
		Presença do alelo G	Ausência do alelo G			
Sim		25 (32,5)	4 (19)		1,426	0,289 <sup>§</sup>
Não		52 (67,5)	17 (81)			
<b>HOMA-IR</b>						
		<b>DRD2 rs1799978</b>				
		<b>AA</b>	<b>AG</b>	<b>GG</b>		
Alterado		12 (13,2)	<b>10 (34,5)</b>	-	6,661	<b>0,010<sup>§§</sup></b>
Normal		79 (86,8)	19 (65,5)	-		
		<b>DRD2 rs6277</b>				
		Presença do alelo T	Ausência do alelo T			
Alterado		6 (10,9)	<b>16 (24,6)</b>		3,738	<b>0,053<sup>§</sup></b>
Normal		49 (89,1)	49 (75,4)			
<b>Hipertensão arterial</b>						
		<b>CYP2D6</b>				
		<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>		
Sim		3 (3,9)	3 (8,3)	<b>2 (28,6)</b>	6,509	<b>0,039<sup>§§</sup></b>
Não		74 (96,1)	33 (91,7)	5 (71,4)		

**Tabela 4 (continuação):** Frequências absolutas e relativas (%) dos alelos dos SNP em relação à presença ou não de alterações clínicas e laboratoriais avaliadas como variáveis discretas (n=120).

<b>Circunferência abdominal</b>					
<i>HTR2C</i> rs6318					
Ambos os sexos					
	C,CC	CG	G,GG		
Aumentada	1 (3,8)	<b>3 (42,9)</b>	16 (18,4)	6,720	<b>0,035<sup>§§</sup></b>
Normal	25 (96,2)	4 (57,1)	71 (81,6)		
Sexo feminino					
	CC	CG	GG		
Aumentada	-	<b>2 (40)</b>	-	7,480	<b>0,024<sup>§§</sup></b>
Normal	5 (100)	3 (60)	12 (100)		
Sexo masculino					
	C		G		
Aumentada	1 (4,5)		17 (22,4)	3,615	0,066*
Normal	21 (95,5)		59 (77,6)		

§ Qui quadrado (GL=1);

§§ Qui quadrado (GL=2);

\*Teste exato de Fisher;

**Tabela 5:** Ranque médio (teste de Mann-Whitney) das variáveis contínuas avaliadas em relação aos alelos dos SNP (n=120).

SNP	Parâmetro	n	Ranque Médio	p
<b>Leptina</b>				
<i>HTR2C</i> rs3813929 (ambos os sexos)	Hemi/homozigotos	115	59,17	<b>0,044</b>
	Heterozigotos	5	<b>91,20</b>	
<i>HTR2C</i> rs3813929 (sexo feminino)	Heterozigotas	5	9,10	0,704
	Homozigotas	17	12,21	
<i>HTR2C</i> rs3813929 (sexo masculino)	Hemizigotos C	85	48,16	0,232
	Hemizigotos T	13	58,27	
<i>LEPR</i>	Presença do alelo A	93	57,04	<b>0,043</b>
	Ausência do alelo A	27	<b>72,41</b>	
<b>ALT</b>				
<i>LEP</i>	Ausência do alelo G	16	44,84	<b>0,053</b>
	Presença do alelo G	104	<b>62,91</b>	
<i>CYP2D6</i>	Ausência do alelo C	113	58,60	<b>0,016</b>
	Presença do alelo C	7	<b>91,14</b>	
<b>HOMA-IR</b>				
<i>MC4R</i>	Ausência do alelo T	7	35,14	<b>0,047</b>
	Presença do alelo T	113	<b>62,07</b>	
<i>CYP2D6</i>	Heterozigotos	36	56,38	<b>0,032</b>
	Homozigotos	84	<b>62,27</b>	

## Discussão

De acordo com os dados expostos na tabela 4, as concentrações de leptina tiveram associações genéticas significativas: indivíduos heterozigotos (C/T) para o SNP rs3813929 do gene *HTR2C* tiveram maiores concentrações séricas de leptina que os hemizigotos C/- ou T/- (no sexo masculino) ou as homozigotas (C/C ou T/T, no sexo feminino). Tal associação, todavia, não se manteve quando a análise foi separada por sexos. McCarthy et al. encontraram associação entre concentrações de leptina e SNP do gene *HTR2C*, embora não tenham estudado o mesmo SNP (26).

O gene *HTR2C* é extensamente documentado como associado ao ganho de peso e outras complicações metabólicas induzidas pela risperidona (9,10,14). No presente estudo, o SNP rs6318 do gene *HTR2C* associou-se com a condição de não estar eutrófico quando em uso de risperidona, mais frequente em indivíduos carreadores do alelo G, embora tal associação não se manteve quando a análise foi separada por sexos. Em pacientes do sexo feminino, a condição de ser heterozigota (C/G) esteve associada com aumento de circunferência abdominal que a condição homozigota (C/C ou G/G). Lett et al. sugerem que, uma vez que os estudos negativos relacionados a esse gene envolveram longos períodos de uso de risperidona, é mais provável que o gene *HTR2C* esteja mais envolvido com efeitos adversos de ocorrência no início da terapia antipsicótica. Isso é condizente com os achados deste estudo, em que o tempo médio de uso da medicação foi superior a 1,5 ano (9).

A leptina tem ações benéficas no metabolismo da glicose via ação no hipotálamo, com efeito antidiabético, e sua concentração, quando aumentada, aponta para uma resistência em seus efeitos (27). A associação com o gene *HTR2C* pode estar ligada ao fato de este gene também estar descrito como envolvido com ganho de peso induzido por antipsicóticos

(9,10,14). É possível que, mesmo em pacientes ainda sem ganho de peso, ocorra resistência à ação da leptina, algo que demanda posteriores investigações.

A presença do alelo T do SNP rs17782313 do gene *MC4R* esteve associada a valores mais altos do índice HOMA-IR. Os receptores MC4R, codificados pelo gene *MC4R*, são ativados pelo hormônio estimulante alfa-melanocítico (27). Este é um peptídeo anorexígeno liberado por neurônios pró-opiomelocortinos (POMC) do núcleo arqueado, que expressam receptores de leptina (27). Além disso, os mesmos receptores *MC4R* são antagonizados pelo neuropeptídeo orexígeno AgRP (27). O AgRP é liberado por um outro conjunto de neurônios do núcleo arqueado, que também expressa receptores de leptina (27). O efeito hipoglicemiante da leptina é produzido pela ativação de neurônios POMC e inibição de neurônios AgRP (27). Os neurônios AgRP, por sua vez, formando um eixo também através do sistema melanocortina, também tem um papel no controle das ações hipoglicemiantes da leptina (27). Embora não diretamente relacionados, os achados do presente estudo entre o *MC4R* e valores de HOMA-IR corroboram que o gene *MC4R* pode também participar dessa modulação.

O SNP rs7799039 do gene *LEP* associou-se, quando da ausência do alelo A, a uma maior frequência de obesidade. A presença do alelo G esteve associada a maiores níveis de ALT, que aumentam em esteatoses hepáticas associadas à obesidade (28). Tal achado está de acordo com os resultados encontrados por Templeman et al. (29), porém difere dos achados negativos de Fernández et al. (30) e do achado inverso de Wu et al. (31), em que o ganho de peso foi descrito para o alelo A. Segundo Shen et al., as divergências podem se dever a diferenças étnicas, com o alelo A sendo um fator de risco na população asiática, porém um fator de proteção em populações europeias (32). A ausência do alelo A do SNP rs1137101 do gene *LEPR*, que codifica o receptor da leptina, esteve associada a maiores concentrações

séricas da mesma. Marcello et al relataram associações do mesmo SNP com maiores concentrações de leptina, porém, ao contrário do presente estudo, encontraram-nas mais elevadas em indivíduos homozigotos A/A (33).

Com relação ao gene *CYP2D6*, a ausência do alelo C (genótipo T/T) foi associada a aumento de peso e à ocorrência de HAS. Homozigotos (C/C ou T/T) estiveram associados com valores mais elevados de HOMA-IR e a presença do alelo C esteve associada a maiores valores de ALT. A alta quantidade de associações deste gene está em acordo com diversos trabalhos de farmacogenética e de uso antecipatório de genotipagem em medicina personalizada, que o relacionam a vários fármacos (34). Com efeito, o *CYP2D6* é atualmente o único gene a constar no quadro de biomarcadores farmacogenômicos da rotulagem elaborada pelo FDA para risperidona, com atenção a ser dada a indivíduos metabolizadores pobres (35).

Foi relatado que, na população mongol, variantes genéticas do gene *CYP2J2* alteram o metabolismo do ácido araquidônico, levando a uma possível diminuição da desintoxicação de xenobióticos, o que aumentaria o risco de várias doenças, incluindo HAS (36). Yin et al. afirmam, entretanto, que, no caso do gene *CYP2D6* provavelmente não está associado com maior chance de ocorrência de HAS (37), contrastando com os achados do presente estudo. Também diferente dos achados aqui descritos, Melkersson et al., em uma amostra de pacientes em uso de clozapina, não encontraram diferenças polimórficas no gene *CYP2D6* em relação aos valores no índice HOMA-IR (38). Em relação ao peso, os achados alinham-se com os de Lane et al., em que o genótipo C/C teve menor participação que o C/T ou T/T entre pacientes em uso de risperidona (39). Correia et al. também descreveram que associações entre o *CYP2D6* e ganho de peso, mais pronunciado entre os metabolizadores pobres da risperidona (18).

Há evidências de diversos trabalhos associando variantes em diversos SNP do gene *DRD2* com ganho de peso induzido por antipsicóticos (12), incluindo o rs1799732 (7). Embora esta associação não esteja entre os achados deste estudo, houve associação dos SNP rs1799732 e rs6277 com o HOMA-IR. Neste estudo, houve considerável predomínio entre os sexos, com uma proporção aproximada de quatro para um do sexo masculino em relação ao feminino, no grupo de crianças e adolescentes em uso de risperidona. O predomínio do sexo masculino nesta pesquisa se justifica por não ser baseada em uma amostra intencional e por refletir o contexto epidemiológico de um serviço ambulatorial de psiquiatria de crianças e adolescentes, em que se verifica alta prevalência de transtornos mentais disruptivos e externalizantes (40). Estas condições psicopatológicas, preponderantes em meninos, são situações em que a risperidona é comumente prescrita (40).

Diferenças relacionadas ao sexo nos parâmetros laboratoriais bioquímicos e hormonais pesquisados estiveram apenas presentes quanto às concentrações de leptina e valores de AST, que são fisiologicamente esperadas como sendo maiores e menores, respectivamente, no sexo feminino. Em meninos as concentrações de leptina diminuem e as de AST aumentam durante o processo pubertário pelo ganho de massa magra em relação à massa gorda; já para o sexo feminino ocorre o contrário, pois durante a puberdade as meninas ganham massa gorda, propiciando aumento das concentrações de leptina (41).

Trinta e sete (30,9%) crianças e adolescentes estavam com sobrepeso ou obesidade, uma proporção maior que a prevalência, já considerada alta, na população brasileira da mesma faixa etária, em que 21,7% dos adolescentes do sexo masculino e 19,4% do sexo feminino estão acima do peso (42). A obesidade atualmente configura-se numa pandemia, responsável por cerca de três milhões de mortes anuais em todo o mundo (43) e um excesso

de prevalência em pacientes em uso de psicofármacos é descrito como um dos fatores associados à menor expectativa de vida e maiores taxas de mortalidade destes (44).

Síndrome metabólica foi encontrada em seis (5%) avaliações, proporção pouco maior que a descrita em 4,2% dos adolescentes com idades entre 12 e 19 anos participantes do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (45), e menor que a metade da descrita em 8,9% de uma amostra aleatória de 348 crianças escolares brasileiras (46) e em 9,2% dos avaliados por estudo que também utilizou dados de adolescentes do NHANES III, porém com outro recorte (47). Enquanto Cook et al. (2003) adotaram os parâmetros determinados pelo *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) (22,45), os outros dois trabalhos adaptaram a definição do mesmo para idade (22,46,47). No presente estudo, foi utilizado o critério determinado pela IDF (25). Tavares Gianini et al. (2014), em estudo realizado apenas com adolescentes obesos ou em sobrepeso (n=232) de uma escola pública carioca (48), compararam ambos os critérios e diagnosticaram síndrome metabólica em 40,4% e 24,6% dos adolescentes obesos e em 9,4% e 1,9% dos adolescentes com sobrepeso, utilizando, respectivamente, os critérios do NCEP/ATP III e da IDF (22,25,48), o que mostra que o critério da IDF, por ser mais restritivo, pode não contemplar a totalidade de crianças e adolescentes com risco aumentado de desenvolver diabetes e doenças cardiovasculares (48). Apesar disso, no presente estudo, as ocorrências foram mais altas que as que utilizaram o mesmo critério no estudo de Tavares Gianini et al., uma população com características parecidas, excetuando-se o uso da risperidona (48).

Foi encontrada uma alta frequência de dislipidemias, tanto do colesterol total quanto de triglicérides. Panagiotopoulos et al. também encontraram uma frequência alta, 33,7%, de hipertrigliceridemia entre os 117 adolescentes que estudaram, tratados com antipsicóticos de

segunda geração (49). Estes também tinham altos níveis de colesterol LDL (49). Na amostra brasileira não clínica de crianças avaliadas por Villa et al., mesmo utilizando critérios menos restritivos (47), hipertrigliceridemia foi verificada em 17,2% indivíduos (46). Ainda assim, a ocorrência de indivíduos dislipidêmicos na presente amostra é maior, corroborando a potencial influência do uso da risperidona nessas alterações (46). Além do ganho de peso, crianças e adolescentes em uso de risperidona parecem mais sensíveis que adultos aos efeitos adversos metabólicos, particularmente alterações lipídicas (50).

Nenhum caso com glicemia acima de 126 mg/dL foi encontrado. Menores taxas de diabetes que as encontradas em amostras de indivíduos adultos em uso de antipsicóticos são facilmente explicadas pelo menor tempo de seguimento em uso contínuo entre jovens e pelo fato de que diabetes mellitus, bem como complicações cardiovasculares, estão correlacionados com a idade e com a duração da presença dos fatores de risco cardiovasculares (50). Além disso, apesar da ausência de casos de diabetes, o índice HOMA-IR esteve alterado em 18,3% das avaliações. Outros trabalhos também relatam aumento do HOMA-IR entre crianças e adolescentes em uso de risperidona (40). Este índice pode refletir não apenas danos pancreáticos precoces, uma vez que é composto pelo produto da glicemia e da insulinemia, mas também lesões hepáticas, que podem ser causadas pelo excesso de lipídios e avaliadas através dos níveis de ALT (23).

A CA, que esteve aumentada em 16,7% das avaliações, é um bom indicador precoce de distúrbios metabólicos, sendo também relatada, mesmo após ajuste por idade, como significativamente maior em crianças com metabolismo anormal de glicose, hiperinsulinemia ou HOMA-IR elevado (51). A medida da CA é um modo simples e sensível de determinar o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica em crianças tratadas com antipsicóticos de segunda geração (49).

A CA e os níveis pressóricos, sistólico e diastólico, correlacionaram-se, de forma positiva, com a idade. Os valores de AST, como são fisiologicamente esperados (52), correlacionaram-se de forma negativa com a idade. Isso está de acordo com o aumento fisiológico esperado com o crescimento, previsto nas curvas etárias antropométricas dessas aferições (20,22). As correlações da dose prescrita com medidas de CA e PAS, embora fracas, também estão de acordo com esse fato, uma vez que maiores doses também se correlacionam com mais tempo de uso e com mais idade.

Níveis maiores de leptina em crianças com maior dose de risperidona por quilograma de massa corporal sugerem que estas possam desenvolvendo precocemente intolerância à leptina, com risco para desenvolvimento de obesidade e complicações metabólicas futuras. De modo semelhante, maiores valores do HOMA-IR em pacientes com maior idade óssea apontam para o potencial risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2.

Dentre as limitações do presente estudo, o fato de o desenho desta pesquisa ser transversal não permite o acesso a parâmetros clínicos e laboratoriais pré-tratamento, de modo que não é possível estabelecer relações de causalidade. Quanto ao estudo dos polimorfismos genéticos, todavia, desenhos transversais não são inapropriados, uma vez que genes determinam predisposições.

Devido a limitações logísticas, este estudo não avaliou variáveis como taxa metabólica, ingestão de calorias e prática real de atividade física pelos pacientes, porém nenhum dos estudos revisados também avaliou estas variáveis, que permanecem como recomendações para pesquisas futuras. A eventual não aderência medicamentosa não relatada pelos pacientes pode também ser um viés e futuros estudos, considerando não apenas a dose prescrita, mas também os níveis séricos de risperidona e de seu metabólito ativo, a 9-hidróxi-risperidona, devem minimizar essa limitação.

Embora muitos pacientes não estivessem em monoterapia de risperidona e diversos outros psicofármacos podem também influenciar no ganho de peso e complicações metabólicas, mais de um quarto da amostra não utilizava outras medicações e não houve diferença da ocorrência de obesidade, alteração de CA, HAS e síndrome metabólica entre os grupos.

Em síntese, os resultados aqui encontrados apontam para uma alta frequência de sobrepeso e alterações metabólicas em crianças e adolescentes que fazem uso de risperidona, a despeito de doses consideradas terapêuticas para a idade. Houve correlações entre idade e dose de risperidona com CA, PAS e concentrações de triglicérides; e entre idade com PAD, níveis de insulina, AST e leptina.

Na amostra analisada, percebe-se que muitas crianças e adolescentes que utilizam risperidona não o fazem em monoterapia, o que aumenta os riscos de efeitos adversos. Alguns SNP analisados se associaram com efeitos adversos da risperidona. Os resultados aqui descritos ressaltam a importância de fatores clínicos, metabólicos e genéticos na resposta adversa a uma medicação muito utilizada em psiquiatria na infância e adolescência. Futuros estudos de farmaogenética permitirão melhor assistir a identificação de marcadores de risco, permitindo avanços na individualização do tratamento antipsicótico e facilitando o desenvolvimento de ferramentas terapêuticas com melhores perfis de segurança e tolerabilidade.

## Referências

1. Cabaleiro T, Ochoa D, López-Rodríguez R, Román M, Novalbos J, Ayuso C, et al. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):459–69.
2. Stahl S. *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
3. FDA. FDA approves the first drug to treat irritability associated with autism, Risperdal. Silver Spring, MD: FDA; 2006.
4. FDA. Drug approved for two psychiatric conditions in children and adolescents. Silver Spring, MD: FDA; 2007.
5. McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(3):465–71.
6. Calarge CA, Miller DD. Predictors of risperidone and 9-hydroxyrisperidone serum concentration in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(2):163–9.
7. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, Sevy S, Kane JM, Goldman D, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(9):569–72.
8. Chagnon YC. Susceptibility genes for the side effect of antipsychotics on body weight and obesity. *Curr Drug Targets*. 2006;7(12):1681–95.
9. Lett TAP, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):242–66.
10. Reynolds GP. Pharmacogenetic aspects of antipsychotic drug-induced weight gain - A critical review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10(2):71–7.
11. Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuis BE, Mulder H, Mulder EJ, Franke B, et al. Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(6):473–7.
12. Müller DJ, Zai CC, Sicard M, Remington E, Souza RP, Tiwari AK, et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *The pharmacogenomics journal*. 2012;2(12):156–64.

13. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001;357(9253):354–7.
14. Iglesias RP, Mata I, Amado JA, Berja A, Unzueta MTG, García OM, et al. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(6):661–6.
15. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1160–3.
16. Rúaño G, Goethe JW, Caley C, Woolley S, Holford TR, Kocherla M, et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12(5):474–82.
17. Eckhardt ERM, Cai L, Sun B, Webb NR, van der Westhuyzen DR. High density lipoprotein uptake by scavenger receptor SR-BII. *J Biol Chem*. 2004;279(14):14372–81.
18. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(5):418–30.
19. WHO - World Health Organization. Growth Reference 5-19 years . 2007. Available from: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
20. Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:439–44.
21. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl):555–76.
22. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl):S213–56.
23. García CA, Morán MR, Sevilla MEG, Malacara JM, Pacheco RAR, Romero FG. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):301–6.
24. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland; 1999.

25. IDF International Diabetes Federation. The definition of metabolic syndrome in children . Available from:  
[http://www.idf.org/webdata/docs/Mets\\_definition\\_children.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf)
26. McCarthy S, Mottagui-Tabar S, Mizuno Y, Sennblad B, Hoffstedt J, Arner P, et al. Complex HTR2C linkage disequilibrium and promoter associations with body mass index and serum leptin. *Hum Genet.* 2005;117(6):545–57.
27. Gonçalves GHM, Li W, Garcia AVC-G, Figueiredo MS, Bjørbæk C. Hypothalamic agouti-related peptide neurons and the central melanocortin system are crucial mediators of leptin’s antidiabetic actions. *Cell Rep.* 2014;7(4):1093–103.
28. Botros M, Sikaris KA. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev.* 2013;34(3):117–30.
29. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(4):195–200.
30. Fernández E, Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the antidiabetic metformin. *Schizophr Res.* 2010;121(1-3):213–7.
31. Wu R, Zhao J, Shao P, Ou J, Chang M. Genetic predictors of antipsychotic-induced weight gain: a case-matched multi-gene study. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2011;36(8):720–3.
32. Shen J, Ge W, Zhang J, Zhu HJ, Fang Y. Leptin -2548g/a gene polymorphism in association with antipsychotic-induced weight gain: a meta-analysis study. *Psychiatr Danub.* 2014;26(2):145–51.
33. Marcello MA, Calixto AR, de Almeida JFM, Martins MB, Cunha LL, Cavalari CAA, et al. Polymorphism in LEP and LEPR may modify leptin levels and represent risk factors for thyroid cancer. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:173218.
34. Bielinski SJ, Olson JE, Pathak J, Weinshilboum RM, Wang L, Lyke KJ, et al. Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right time-using genomic data to individualize treatment protocol. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):25–33.
35. U.S. Food and Drug Administration. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labels . Available from:  
<http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.Htm>

36. Jiang JG, Chen CL, Card JW, Yang S, Chen JX, Fu XN, et al. Cytochrome P450 2J2 promotes the neoplastic phenotype of carcinoma cells and is up-regulated in human tumors. *Cancer Res.* 2005;65(11):4707–15.
37. Yin SJ, Ni YB, Wang SM, Wang X, Lou YQ, Zhang GL. Differences in genotype and allele frequency distributions of polymorphic drug metabolizing enzymes CYP2C19 and CYP2D6 in mainland Chinese Mongolian, Hui and Han populations. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(3):364–9.
38. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(5):697–704.
39. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(2):128–34.
40. Calarge CA, Acion L, Kuperman S, Tansey M, Schlechte JA. Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(2):101–9.
41. Meira TB, Moraes FL, Böhme MTS. Relações entre leptina, puberdade e exercício no sexo feminino. *Rev Bras Med do Esporte.* 2009;15(4):306–10.
42. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010. 130 p.
43. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):557–67.
44. Björkenstam E, Ljung R, Burström B, Mittendorfer-Rutz E, Hallqvist J, Weitoft GR. Quality of medical care and excess mortality in psychiatric patients--a nationwide register-based study in Sweden. *BMJ Open.* 2012;2:e000778.
45. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821–7.
46. Villa JKD, Silva ARE, Santos TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LFR. [Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score.]. *Rev Paul Pediatr.* 2015; 33(2):187-93.

47. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494–7.
48. Giannini DT, Kuschnir MCC, Szklo M. Metabolic syndrome in overweight and obese adolescents: a comparison of two different diagnostic criteria. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(1):71–9.
49. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Kuzeljevic B, Davidson J. Waist circumference is a sensitive screening tool for assessment of metabolic syndrome risk in children treated with second-generation antipsychotics. *Can J Psychiatry*. 2012;57(1):34–44.
50. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(6):517–35.
51. Calarge CA, Nicol G, Schlechte JA, Burns TL. Cardiometabolic outcomes in children and adolescents following discontinuation of long-term risperidone treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(3):120–9.
52. Motta V. *Bioquímica Clínica para Laboratório – princípios e interpretações*. 5th ed. Rio de Janeiro: MedBook; 2009.

### **Agradecimentos**

À FAPESP pelo apoio financeiro ao estudo (Processo nº 2012/14005-1).



## 6. Considerações finais

O presente estudo apresenta dados clínicos, laboratoriais e farmacogenéticos de 120 crianças e adolescentes, acompanhados em um serviço ambulatorial de psiquiatria e em uso de risperidona para tratamentos de transtornos mentais e comportamentais graves. Foram avaliados diversos parâmetros, incluindo hiperprolactinemia, obesidade, HAS, síndrome metabólica, resistência insulínica e dislipidemias, além de eventuais associações entre tais parâmetros e sexo, idade cronológica e idade óssea, diferentes tempos de uso e doses da risperidona, IMC, bem como uso concomitante de outros psicofármacos e polimorfismos dos genes estudados. A distribuição genotípica dos SNP pesquisados entre esses pacientes foi comparada com a de 197 jovens saudáveis que não faziam uso de risperidona.

No estudo sobre alterações das concentrações séricas de prolactina (capítulo 1), foi encontrada uma alta frequência de hiperprolactinemia, embora sem repercussões clínicas. As concentrações de prolactina se correlacionaram, de modo negativo, com o tempo de tratamento, mas não se associaram com sexo ou com cor de pele. Muitas crianças e adolescentes que utilizam risperidona não o fazem em monoterapia, o que aumenta os riscos de efeitos adversos. Alguns polimorfismos genéticos analisados se associaram com pertencer ao grupo que usa risperidona, com distribuição alélica diferente daquela avaliada entre indivíduos do grupo sem uso da medicação, indicando possíveis associações genéticas a sintomas psicopatológicos. No grupo em uso de risperidona, o SNP rs6318 do gene *HTR2C* se associou com a ocorrência de hiperprolactinemia.

A alta frequência de hiperprolactinemia em crianças e adolescentes em uso de risperidona reforça a importância do monitoramento cuidadoso das concentrações de

prolactina durante a terapia com antipsicóticos e, especificamente, com a risperidona. Reforça também a necessidade da busca ativa, em todas as consultas, de possíveis efeitos clínicos relacionados ao aumento da prolactina. Deve-se incluir o questionamento, aos adolescentes com vida sexual ativa, sobre eventuais disfunções sexuais e a realização rotineira de exame físico, para pesquisa de ginecomastia e galactorreia.

No estudo sobre risco cardiovascular (capítulo 2), houve também uma alta frequência de sobrepeso e de alterações metabólicas entre as crianças e adolescentes em uso de risperidona. Foram encontradas correlações significativas positivas de: idade cronológica e idade óssea com CA e PA; idade óssea com índice HOMA-IR; correlações positivas de dose total de risperidona com CA e PA sistólica. Foram encontradas correlações negativas de: dose de risperidona ajustada por quilograma de massa corporal com concentrações de leptina; idade óssea com HDL colesterol; de com AST com idade cronológica e idade óssea; e de tempo de uso de risperidona com prolactinemia. Não apenas o uso da risperidona, mas a utilização de doses altas pode representar um risco à saúde das crianças e adolescentes e o aumento da prolactina, embora sustentado, tende a ser maior no início do tratamento.

Em relação aos polimorfismos genéticos analisados, houve diferenças significativas na distribuição alélica dos SNP dos genes *DRD2*, *LEP* e, no sexo feminino, do gene *HTR2C* entre casos e controles, reforçando a importância dos sistemas neurobiológicos de transmissão dopaminérgica D2 e serotoninérgica 2C, além de um possível papel das vias da leptina em processos neuronais associados aos grupos de sintomas psicopatológicos em que a risperidona é utilizada.

Entre os casos, houve associações entre os SNP dos genes *HTR2C* com a ocorrência de hiperprolactinemia; dos genes *LEP*, *HTR2C* e *CYP2D6* com z-escores de IMC; do gene

*CYP2D6* com PA, ALT e HOMA-IR; dos genes *HTR2C* e *LEPR* com níveis de leptina; dos genes *MC4R* e *DRD2* com HOMA-IR; do gene *HTR2C* com CA; e do gene *LEP* com ALT.

Os achados apontam que, além de terem se mostrado associados à ocorrência de sintomas, os sistemas serotoninérgico 2C, dopaminérgico D2 e leptinérgico de neurotransmissão também se associaram aos efeitos adversos da risperidona, pois, junto aos receptores 4 de melanocortina e ao complexo do citocromo P450 2D6, houve evidências dos envolvimento desses genes com possíveis complicações metabólicas, incluindo ganho de peso, resistência às ações da leptina e da insulina, hipertensão arterial e possível dano hepático.

Os resultados aqui descritos ressaltam a importância de fatores clínicos e genéticos no metabolismo e na resposta adversa a uma medicação muito utilizada em psiquiatria na infância e adolescência. As inovações advindas dos estudos farmacológicos orientados pelo genoma estão progressivamente permitindo o desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas. A identificação de perfis personalizados e de SNP marcadores para a emergência de efeitos adversos possibilita prever respostas individuais a diferentes drogas e realizar uma prática psiquiátrica com menor risco, menos onerosa e, portanto, mais segura e com melhor perfil de tolerabilidade.



## 7. Referências

1. Goodman R, Scott S. Psiquiatria infantil. 1a ed. Goodman R, Scott S, editors. São Paulo: Roca; 2004.
2. Martin A, Volkmar F. Lewis's child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook. 4th ed. Martin A, Volkmar F, editors. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Stadler C, Bolten M, Schmeck K. Pharmacotherapeutic intervention in impulsive preschool children: The need for a comprehensive therapeutic approach. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):11.
4. Calarge CA, Nicol G, Xie D, Zimmerman B. Correlates of weight gain during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2012;6(1):21.
5. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
6. McKinney C, Renk K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(3):465–71.
7. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira AF, Marques CE, Miguel TS, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(5):418–30.
8. Calarge CA, Miller DD. Predictors of risperidone and 9-hydroxyrisperidone serum concentration in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(2):163–9.
9. Hoekstra PJ, Troost PW, Lahuis BE, Mulder H, Mulder EJ, Franke B, et al. Risperidone-induced weight gain in referred children with autism spectrum disorders is associated with a common polymorphism in the 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(6):473–7.
10. Zito JM, Derivan AT, Kratochvil CJ, Safer DJ, Fegert JM, Greenhill LL. Off-label psychopharmacologic prescribing for children: history supports close clinical monitoring. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):24.
11. Stahl S. The prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2009.

12. Cabaleiro T, Ochoa D, Rodríguez RL, Román M, Novalbos J, Ayuso C, et al. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(5):459–69.
13. FDA. FDA approves the first drug to treat irritability associated with autism, Risperdal. Silver Spring, MD: FDA; 2006.
14. FDA. Drug approved for two psychiatric conditions in children and adolescents. Silver Spring, MD: FDA; 2007.
15. Ercan ES, Basay BK, Basay O, Durak S, Ozbaran B. Risperidone in the treatment of conduct disorder in preschool children without intellectual disability. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):10.
16. Farmer C a, Arnold LE, Bukstein OG, Findling RL, Gadow KD, Li X, et al. The treatment of severe child aggression (TOSCA) study: Design challenges. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5(1):36.
17. Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J, Jansen AA, et al. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(3):257–68.
18. Bazire S. Psychotropic Drug Directory. London, UK: HealthComm; 2014.
19. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. [Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance]. *Encéphale*. 2014;40(1):86–94.
20. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, Miller DD, Moline J, Tansey MJ, et al. Variants of the dopamine D2 receptor and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(5):373–82.
21. Duval F, Guillon MS, Mokrani MC, Crocq MA, Duarte FG. Relationship between prolactin secretion, and plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations in adolescents with schizophreniform disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(2):255–9.
22. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(4):403–14.
23. Roke Y, van Harten PN, Franke B, Galesloot TE, Boot AM, Buitelaar JK. The effect of the Taq1A variant in the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(9):487–93.

24. Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, Buitelaar JK, van Engeland H, Scahill L, et al. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(1):52–7.
25. Anderson GM, Scahill L, McCracken JT, McDougle CJ, Aman MG, Tierney E, et al. Effects of short- and long-term risperidone treatment on prolactin levels in children with autism. *Biol Psychiatry.* 2007;61(4):545–50.
26. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):929–51.
27. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 91 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):557–67.
28. Björkenstam E, Ljung R, Burström B, Mittendorfer-Rutz E, Hallqvist J, Weitoft GR. Quality of medical care and excess mortality in psychiatric patients—a nationwide register-based study in Sweden. *BMJ Open.* 2012;2:e000778.
29. DE Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011;10(1):52–77.
30. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(1):13–27.
31. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Wu PL, Lu CT, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(2):128–34.
32. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2010;125(1):169–79.
33. Kryzhanovskaya LA, Robertson-Plouch CK, Xu W, Carlson JL, Merida KM, Dittmann RW. The safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia or bipolar I disorder: a pooled analysis of 4 clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(2):247–58.
34. Correll CU. Multiple antipsychotic use associated with metabolic and cardiovascular adverse events in children and adolescents. *Evid Based Ment Health.* 2009;12(3):93.
35. Maayan L, Correll CU. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21(6):517–35.

36. Ruaño G, Goethe JW, Caley C, Woolley S, Holford TR, Kocherla M, et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12(5):474–82.
37. Hong CJ, Liou YJ, Bai YM, Chen TT, Wang YC, Tsai SJ. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(6):359–66.
38. Chagnon YC. Susceptibility genes for the side effect of antipsychotics on body weight and obesity. *Curr Drug Targets*. 2006;7(12):1681–95.
39. Gunes A, Melkersson KI, Scordo MG, Dahl ML. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(1):65–8.
40. Kao ACC, Müller DJ. Genetics of antipsychotic-induced weight gain: update and current perspectives. *Pharmacogenomics*. 2013;14(16):2067–83.
41. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(4):195–200.
42. Chowdhury NI, Tiwari AK, Souza RP, Zai CC, Shaikh SA, Chen S, et al. Genetic association study between antipsychotic-induced weight gain and the melanocortin-4 receptor gene. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(3):272–9.
43. Lett TAP, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry*. 2012;17(3):242–66.
44. Maggio ABR, Martin XE, Saunders Gasser C, Gal-Duding C, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ, et al. Medical and non-medical complications among children and adolescents with excessive body weight. *BMC Pediatr*. 2014;14:232.
45. Corgosinho FC, D’Elia CA, Tufik S, Dâmaso AR, de Piano A, Sanches PL, et al. Beneficial Effects of a Multifaceted 1-Year Lifestyle Intervention on Metabolic Abnormalities in Obese Adolescents With and Without Sleep-Disordered Breathing. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(3):110-8.
46. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 (Suppl 1):3–12.
47. Cohen JI, Maayan L, Convit A. Preliminary evidence for obesity-associated insulin resistance in adolescents without elevations of inflammatory cytokines. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):26.

48. Reynolds GP. Pharmacogenetic Aspects of Antipsychotic Drug-induced Weight Gain - A Critical Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012;10(2):71–7.
49. Haddad PM, Das A, Keyhani S, Chaudhry IB. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons. *J Psychopharmacol*. 2012;26(5 Suppl):15–26.
50. Comer JS, Olfson M, Mojtabai R. National trends in child and adolescent psychotropic polypharmacy in office-based practice, 1996-2007. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(10):1001–10.
51. Medscape Reference. Drugs, diseases & Procedures. Drug Interaction Checker. 2015. Available from: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
52. Müller DJ, Kennedy JL. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2006;7(6):863–87.
53. Lencz T, Malhotra AK. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(4):405–15.
54. Müller DJ, Chowdhury NI, Zai CC. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(2):144–50.
55. Gebhardt S, Theisen FM, Haberhausen M, Heinzl-Gutenbrunner M, Wehmeier PM, Krieg J-C, et al. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):207–11.
56. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):15–27.
57. Nebert DW, Zhang G, Vesell ES. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev*. 2008;40(2):187–224.
58. Gentile S. Contributing factors to weight gain during long-term treatment with second-generation antipsychotics. A systematic appraisal and clinical implications. *Obes Rev*. 2009;10(5):527–42.
59. Houston JP, Kohler J, Bishop JR, Ellingrod VL, Ostbye KM, Zhao F, et al. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(8):1077–86.
60. Lencz T, Robinson DG, Napolitano B, Sevy S, Kane JM, Goldman D, et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(9):569–72.

61. De Luca V, Mueller DJ, de Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(5):697–704.
62. Mihara K, Kondo T, Suzuki A, Yasui N, Nagashima U, Ono S, et al. Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology.* 2000;149(3):246–50.
63. Müller DJ, Muglia P, Fortune T, Kennedy JL. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacol Res.* 2004 49(4):309–29.
64. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet.* 2001;357(9253):354–7.
65. Müller DJ, Zai CC, Sicard M, Remington E, Souza RP, Tiwari a K, et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(2):156-64.
66. Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, Bosker F, Bruggeman R, van den Bosch RJ. Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):1010–2.
67. Mulder H, Franke B, van der-Beek van der a A, Arends J, Wilmink FW, Egberts a CG, et al. The association between HTR2C polymorphisms and obesity in psychiatric patients using antipsychotics: a cross-sectional study. *Pharmacogenomics J.* 2007;7(5):318–24.
68. Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F, Raap DK, Gray TS, et al. 5-HT2A receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci.* 2001;21(10):3572–9.
69. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia.* 2000 Mar;43(3):373–6.
70. Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O’Donovan MC. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT2C receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):613–5.
71. McCarthy S, Mottagui-Tabar S, Mizuno Y, Sennblad B, Hoffstedt J, Arner P, et al. Complex HTR2C linkage disequilibrium and promoter associations with body mass index and serum leptin. *Hum Genet.* 2005;117(6):545–57.

72. Hill MJ, Reynolds GP. 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphisms associated with antipsychotic drug action alter promoter activity. *Brain Res.* 2007;1149:14–7.
73. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics.* 2010;4(4):278-81.
74. Mihara K, Kondo T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Ishida M, Ono S, et al. Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2003;25(3):287–93.
75. Pi-Sunyer FX, Laferrère B, Aronne LJ, Bray GA. Therapeutic controversy: Obesity--a modern-day epidemic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):3–12.
76. Sentissi O, Epelbaum J, Olié J-P, Poirier M-F. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1189–99.
77. Perez-Iglesias R, Mata I, Amado JA, Berja A, Garcia-Unzueta MT, García OM, et al. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR Polymorphisms on Weight Gain Associated With Antipsychotic Treatment. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30(6):661–6.
78. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1160–3.
79. Farooqi IS, O’Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med.* 2005;56:443–58.
80. Lubrano-Berthelier C, Cavazos M, Dubern B, Shapiro A, Stunff CLE, Zhang S, et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;994:49–57.
81. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):360–9.
82. Entrez Query. SCARB2 - Gene Summary. NCBI-RefGene. [cited 2015 Jul 7]. Available from: [www.refgene.com/gene/950](http://www.refgene.com/gene/950)
83. Eckhardt ERM, Cai L, Sun B, Webb NR, van der Westhuyzen DR. High density lipoprotein uptake by scavenger receptor SR-BII. *J Biol Chem.* 2004;279(14):14372–81.
84. Salwan J, Woldu H, Rosen A, Katz C. Risperidone. Application for inclusion to the 19th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 2013 [cited

2015 Jul 7]. Available from:  
[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/19/applications/Risperidone\\_24\\_A\\_Ad\\_Final.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Risperidone_24_A_Ad_Final.pdf)

85. WHO - World Health Organization. Growth reference 5-19 years . 2007 [cited 2015 Jul 7]. Available from: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/)
86. Yin SJ, Ni YB, Wang SM, Wang X, Lou YQ, Zhang GL. Differences in genotype and allele frequency distributions of polymorphic drug metabolizing enzymes CYP2C19 and CYP2D6 in mainland Chinese Mongolian, Hui and Han populations. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(3):364–9.
87. WHO - World Health Organization. Growth Reference 5-19 years . 2007. [cited 2015 Jul 7]. Available from:  
[http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
88. IDF International Diabetes Federation. The definition of metabolic syndrome in children. [cited 2015 Jul 7]. Available from:  
[http://www.idf.org/webdata/docs/Mets\\_definition\\_children.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf)
89. Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145:439–44.
90. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl):555–76.
91. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 (Suppl):S213–
92. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol.* 2006;65(2):265–73.
93. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland; 1999.
94. Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):301–6.

## 8. Anexos

### Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

#### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** FARMACOGENÉTICA DA RESPOSTA DA RISPERIDONA EM USO ISOLADO OU NÃO NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS ENTRE 10 E 20 ANOS DE IDADE

**Área Temática:**

**Pesquisador:** Amilton dos Santos Júnior

**Versão:** 1

**Instituição:** Hospital de Clínicas - UNICAMP

**CAAE:** 04369612.8.0000.5404

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 44199

**Data da** 26/06/2012

**Apresentação do Projeto:**

Projeto apresentado de forma adequada, com introdução, objetivos, materiais e métodos, TCLE. Apresentou, ainda, o projeto na íntegra em anexo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar os efeitos colaterais e farmacogenética do uso de risperidona, que é uma droga já aprovada e em uso para transtornos mentais, mas que tem efeitos adversos que podem estar associados com alguma expressão gênica (que será estudada). O estudo será feito em indivíduos com idade entre 10 e 20 anos (a maioria adolescente) e com um grupo controle sem doença

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há riscos importantes no estudo, já que serão aplicados questionários, medidas antropométricas e será coletado sangue. Também não há muitos benefícios, além do conhecimento dos resultados dos exames, como perfil lipídico, glicemia...

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa é em escrita, bem elaborada, sem conflitos éticos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos foram apresentados de forma adequada. Há um termo de consentimento para os casos e um para os controles. Como a maioria dos indivíduos são menores de idade, há também a assinatura do responsável.

**Recomendações:**

aprovado sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trabalho aprovado sem pendências. TCLE adequado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado em reunião do colegiado.

CAMPINAS, 26 de Junho de 2012

Assinado por:

Carlos Eduardo Steiner

**Anexo 2.** Ficha de coleta de dados dos indivíduos do grupo em uso de risperidona

Caso	
------	--

**FARMACOGENÉTICA DA RESPOSTA DA RISPERIDONA EM USO ISOLADO OU NÃO  
NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS ENTRE 8 E 20 ANOS DE IDADE**

Nome:

HC:

Nascimento:

1ª consulta:

Sexo:  M  F

Raça:  B  N  P  A  I

Responsável:

Contato: ( )

Residentes:

<b>Avaliação psiquiátrica</b>	<b>Escore</b>	<b>Diagnóstico parcial</b>
K-SADS-PL		
CARS/AMSE		
UKU		
WASI		

**HD psiquiátrica:**

**Medicações:**

<b>Data consulta</b>	<b>Risperidona (indicar aumento, redução ou manutenção de dose em cada consulta)</b>	<b>Outras medicações (idem)</b>



Mês	Consulta	T4L	TSH	PRL	Leptina	Risperidona	9-OH-risperidona		

### Estudo molecular

<i>CYP2D6</i>		
<i>HTR2C(a)</i>		
<i>HTR2C(b)</i>		
<i>DRD2(a)</i>		
<i>DRD2(b)</i>		
<i>LEP</i>		
<i>LEPR</i>		
<i>MC4R</i>		
<i>SCARB2</i>		

### Estudo radiológico (Raio-X punho e mão esquerda)


**Saída do estudo (data e motivo):**

**Heredograma:**

**Observações:**

**Anexo 3.** Ficha de coleta de dados dos indivíduos do grupo que não estava em uso de risperidona.

Controle número: \_\_\_\_

**FARMACOGENÉTICA DA RESPOSTA DA RISPERIDONA EM USO ISOLADO  
OU NÃO NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS MENTAIS ENTRE 10 E 20  
ANOS DE IDADE**

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

Contato: \_\_\_\_\_

Sexo: ( )M ( )F    Raça: ( )B ( )N ( )P ( )A ( )I    Nascimento:  
\_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Dados clínicos**

Tabagismo: \_\_\_\_\_ Álcool: \_\_\_\_\_

Uso de substâncias ilícitas: \_\_\_\_\_

Atividade física (tipo, frequência/semana e empo/dia): \_\_\_\_\_

**Antecedentes familiares**

Obesidade: \_\_\_\_\_ DM: \_\_\_\_\_

HAS: \_\_\_\_\_ Dislipidemia: \_\_\_\_\_

DCV: \_\_\_\_\_

**Exame físico**

Mês	Consulta	Peso	Altura	IMC	Cintura	PA	Puberdade
0							

**Estudo molecular**

<i>CYP2D6</i>		
<i>HTR2C(a)</i>		
<i>HTR2C(b)</i>		
<i>DRD2(a)</i>		
<i>DRD2(b)</i>		
<i>LEP</i>		
<i>LEPR</i>		
<i>MC4R</i>		
<i>SCARB2</i>		

**Anexo 4.** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos indivíduos do grupo em uso de risperidona.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (indivíduos em uso de risperidona)**

PROJETO: Farmacogenética da resposta da risperidona em uso isolado ou não no tratamento de transtornos mentais entre 10 e 20 anos de idade

**PESQUISADORES ENVOLVIDOS:**

Adriana Perez - Aluna de Iniciação Científica do Curso de Graduação em Medicina - FCM - UNICAMP; Lúcia Arisaka Paes - Médica Psiquiatra; Leandro Xavier de Camargo Schlittler - Médico Psiquiatra; Luiz Fernando Longuim Pegoraro - Psicólogo, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente - FCM - UNICAMP; Maricilda Palandi de Mello - Química, Livre-Docente, Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - UNICAMP; Taciane Barbosa Henriques - Bióloga - CBMEG - UNICAMP; Raquel Lorenzetti, Doutora em Farmacologia, Departamento de Farmacologia – FCM – UNICAMP; Prof. Dr. Stephen Hyslop - Bioquímico - Professor Doutor - Departamento de Farmacologia - FCM - UNICAMP; Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo - Médico Psiquiatra, Professor Titular - Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP; Profa. Dra. Eloisa Helena Rubello Valler Celeri - Médica Psiquiatra, Professora Doutora - Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP; Prof. Dr. Gil Guerra-Júnior - Médico Endocrinologista Pediátrico - Professor Titular - Departamento de Pediatria - FCM – UNICAMP

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:**

Amilton dos Santos Júnior (Médico Psiquiatra, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente - FCM - UNICAMP)

**ENDEREÇO:**

Departamentos de Pediatria e Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP  
Cidade Universitária - Campinas - SP - CEP 13081-970  
Fone: 19-3521-7206 *e-mail:* [amilton@fcm.unicamp.br](mailto:amilton@fcm.unicamp.br)

#### IDENTIFICAÇÃO DO(A) PACIENTE:

Nome:

Registro do Hospital:

Nome do responsável:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

UF:

CEP:

Fone:

#### OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu \_\_\_\_\_,

R.G.: \_\_\_\_\_, entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética da FCM-UNICAMP, envolvendo pacientes que fazem uso de risperidona. O sigilo será mantido por meio da identificação das pacientes por um código.

#### PROCEDIMENTO:

Eu entendo que, se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores envolvidos farão perguntas a respeito de meus antecedentes médicos e familiares, bem como avaliação de aspectos importantes de meu acompanhamento psiquiátrico, por meio de instrumentos padronizados para utilização em pesquisa. Também serei submetido(a) a uma avaliação clínica com medidas antropométricas e de composição corporal, na presente data e em avaliações subsequentes. Serei ainda submetido(a) à coleta de sangue para análise laboratoriais, na presente data e em avaliações subsequentes. Tal procedimento não apresenta risco importante. Estou também ciente que a coleta de sangue necessária para a avaliação de meus perfis laboratoriais será realizada junto com outras coletas que rotineiramente são feitas para o meu acompanhamento médico neste serviço. As pesquisas laboratoriais utilizando a amostra de sangue poderão ser feitas durante um período indeterminado após a coleta e, após a sua realização, essa amostra de sangue será destruída.

#### RISCO E DESCONFORTO:

Para a realização dos exames de sangue serão necessários cerca de 20 ml de sangue venoso, obtidos em uma única coleta. Os riscos associados a esse procedimentos são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou manchas rochas (equimoses) no local da coleta de sangue. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta será realizada de veia do braço, por profissional treinado e devidamente habilitado para realizá-la

#### VANTAGENS:

Eu entendo que obterei com minha participação no estudo a vantagem de permitir que o medicamento que utilizo em meu seguimento médico-psiquiátrico seja pesquisado quanto a seu perfil de efeitos adversos potenciais, como obesidade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e resistência insulínica, entre outros, os quais podem estar associados a complicações de meu tratamento farmacológico. Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante meu acompanhamento no Ambulatório de atendimento médico, e serei orientado(a) pela equipe médica como proceder para diminuir o risco de doença cardiovascular, com o tratamento ou controle destes achados.

**SIGILO:**

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados desse projeto de pesquisa, farão parte de meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do Hospital, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será mencionado.

**FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:**

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais referentes ao estudo a qualquer momento. O médico responsável, Amilton dos Santos Júnior, fone (19)35217514, estará disponível para responder às minhas questões e preocupações.

**RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:**

Eu entendo que minha participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e que posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue), sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro. Eu reconheço também que o médico Amilton dos Santos Júnior pode interromper minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - UNICAMP, e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br) Telefone: 19- 3521-8936.

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do(a)  
participante: \_\_\_\_\_

Nome do(a)  
responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do(a)  
responsável: \_\_\_\_\_

Local e Data: \_\_\_\_\_

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Eu expliquei à \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo. Eu me comprometo e fornecer uma cópia desse formulário de consentimento à participante.

Nome do pesquisador: Amilton dos Santos Júnior

Assinatura do  
pesquisador: \_\_\_\_\_

Local e Data:  
\_\_\_\_\_

**Anexo 5.** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos indivíduos do grupo que não fez uso de risperidona.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (indivíduos sem uso de risperidona)**

PROJETO: Farmacogenética da resposta da risperidona em uso isolado ou não no tratamento de transtornos mentais entre 10 e 20 anos de idade

**PESQUISADORES ENVOLVIDOS:**

Adriana Perez - Aluna de Iniciação Científica do Curso de Graduação em Medicina - FCM - UNICAMP; Lúcia Arisaka Paes - Médica Psiquiatra; Leandro Xavier de Camargo Schlittler - Médico Psiquiatra; Luiz Fernando Longuim Pegoraro - Psicólogo, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente - FCM - UNICAMP; Maricilda Palandi de Mello - Química, Livre-Docente, Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG) - UNICAMP; Taciane Barbosa Henriques - Bióloga - CBMEG - UNICAMP; Raquel Lorenzetti, Doutora em Farmacologia, Departamento de Farmacologia – FCM – UNICAMP; Prof. Dr. Stephen Hyslop - Bioquímico - Professor Doutor - Departamento de Farmacologia - FCM - UNICAMP; Prof. Dr. Paulo Dalgalarondo - Médico Psiquiatra, Professor Titular - Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP; Profa. Dra. Eloisa Helena Rubello Valler Celeri - Médica Psiquiatra, Professora Doutora - Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP; Prof. Dr. Gil Guerra-Júnior - Médico Endocrinologista Pediátrico - Professor Titular - Departamento de Pediatria - FCM – UNICAMP

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:**

Amilton dos Santos Júnior (Médico Psiquiatra, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente - FCM - UNICAMP)

**ENDEREÇO:**

Departamentos de Pediatria e Psicologia Médica e Psiquiatria - FCM - UNICAMP  
Cidade Universitária - Campinas - SP - CEP 13081-970

Fone: 19-3521-7206

*e-mail:* [amilton@fcm.unicamp.br](mailto:amilton@fcm.unicamp.br)

**IDENTIFICAÇÃO DO(A) CONTROLE:**

Nome:

Endereço:

Bairro:

Cidade:

UF:

CEP:

Fone:

#### OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu \_\_\_\_\_,  
R.G.: \_\_\_\_\_, entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética da FCM-UNICAMP, envolvendo pacientes que fazem uso de risperidona. O sigilo será mantido por meio da identificação das pacientes por um código.

#### PROCEDIMENTO:

Eu entendo que, se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores envolvidos farão perguntas a respeito de meus antecedentes médicos e familiares. Também serei submetido(a) a uma avaliação clínica com medidas antropométricas e de composição corporal na presente data. Serei ainda submetido(a) à coleta de sangue para análise laboratoriais na presente data. Tal procedimento não apresenta risco importante. Estou também ciente que a coleta de sangue necessária para a avaliação de meus perfis laboratoriais. As pesquisas laboratoriais utilizando a amostra de sangue poderão ser feitas durante um período indeterminado após a coleta e, após a sua realização, essa amostra de sangue será destruída.

#### RISCO E DESCONFORTO:

Para a realização dos exames de sangue serão necessários cerca de 20 ml de sangue venoso, obtidos em uma única coleta. Os riscos associados a esse procedimentos são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou manchas rochas (equimoses) no local da coleta de sangue. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta será realizada de veia do braço, por profissional treinado e devidamente habilitado para realizá-la

#### VANTAGENS:

Entendo que não terei benefício direto com a participação no estudo, a não ser o de poder saber os valores laboratoriais de glicemia, insulina, colesterol e triglicérides, o meu risco de desenvolver obesidade, se sou hipertenso ou não, e o de conhecer minha composição corporal e os polimorfismos nos genes estudados. Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que pacientes com transtorno mental em uso de risperidona (isolada ou não) podem

apresentar a curto e longo prazo efeitos colaterais das medicações e que estes efeitos podem estar relacionados com a presença de determinados polimorfismos genéticos. Entendo que somente no final do estudo poderei saber sobre a presença de algum outro benefício ligado a esta avaliação.

**SIGILO:**

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados desse projeto de pesquisa, farão parte de meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do Hospital, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será mencionado.

**FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:**

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais referentes ao estudo a qualquer momento. O médico responsável, Amilton dos Santos Júnior, fone (19)35217514, estará disponível para responder às minhas questões e preocupações.

**RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:**

Eu entendo que minha participação nesse projeto de pesquisa é voluntária e que posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue). Eu reconheço também que o médico Amilton dos Santos Júnior pode interromper minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - UNICAMP, e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br) Telefone: 19- 3521-8936.

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do(a) participante: \_\_\_\_\_

Nome do(a) responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do(a) responsável: \_\_\_\_\_

Local e Data: \_\_\_\_\_

**RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:**

Eu expliquei à \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo. Eu me comprometo e fornecer uma cópia desse formulário de consentimento à participante.

Nome do pesquisador: Amilton dos Santos Júnior

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Local e Data: \_\_\_\_\_