

U. PORTO



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Nutrição e Esquizofrenia

Schizophrenia and Nutrition



Cristiana Gonçalves Martins

Orientada por: Mariana Fernandes Oliveira

Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE

Revisão Temática

1º Ciclo em Ciências de Nutrição

Faculdade de Ciências de Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2012

Dedicatória

"Preciso da minha mãe, não importa a idade que tenho.

*A minha mãe faz-me sorrir, limpou-me as lágrimas, deu-me beijinhos e carinho,
viu-me conseguir, viu-me cair, inspirou-me."*

Àquela que sempre me acompanhou e acompanhará.

Um exemplo de vida e de mulher! O meu orgulho...

À minha *Super Mãe!*

Lista de Abreviaturas

5-HT : Serotonina

AG : Ácidos Gordos

AGPI : Ácidos Gordos Polinsaturados

Ca : Cálcio

CN : Carência Nutricional

Cu : Cobre

DA : Dopamina

DCV : Doenças Cardiovasculares

DHA : Ácido Decosanóico

EPA : Ácido Eicosapentanóico

Fe : Ferro

GLT : Glutamato

GS : Gordura Saturada

GT : Gordura Total

HC : Hidratos de Carbono

IMC : Índice de Massa Corporal

Mn : Manganésio

NMDA : N-metil-D-aspartame

NR1 : Subunidade 1 do recetor NMDA

NT : Neurotransmissor

RDA : *Recommended Dietary Allowance*

Se : Selénio

SNC : Sistema Nervoso Central

TF : Terapia Farmacológica

TN : Terapia Nutricional

UI : Unidade Internacional

Zn : Zinco

Resumo

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica em que se verifica uma alternância entre períodos sintomáticos com assintomáticos. Esta é uma patologia com uma forte predisposição genética, no entanto, também fazem parte da sua etiologia os fatores ambientais. Várias hipóteses foram elaboradas para explicar a fisiopatologia da esquizofrenia, entre elas constam a desregulação do sistema dopaminérgico, serotoninérgico, glutaminérgico e GABAminérgico.

O tratamento da esquizofrenia passa pelo controlo dos sintomas através da utilização de antipsicóticos. A nutrição tem vindo a evidenciar-se como uma terapia adjuvante, suportada ou não pela suplementação. No que respeita à Terapia Nutricional (TN), realça-se a nutrição pré-natal, os ácidos gordos polinsaturados (AGPI) da série n-3 e n-6, a vitamina D e alguns aminoácidos e minerais. Defende-se que uma nutrição pré-natal adequada está correlacionada com a diminuição do risco e incidência de esquizofrenia. Durante a infância e adolescência os níveis de vitamina D e de AGPI da série n-3 e n-6 são importantes, uma vez que quando se encontram diminuídos são fatores de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia e agravamento da sintomatologia. Minerais como o manganésio (Mn), ferro (Fe), cobre (Cu), zinco (Zn), selénio (Se) e cálcio (Ca) são responsáveis por manter o equilíbrio bioquímico do organismo e os seus níveis encontram-se alterados em doentes esquizofrénicos e por isso é necessário a sua monitorização.

Portanto, a TN é fundamental para melhorar o estado mental dos doentes com esquizofrenia e pode complementar a terapia farmacológica (TF).

Palavras-chave: Esquizofrenia, AGPI, Vitamina D, Aminoácidos, Minerais.

Abstract

Schizophrenia is a psychiatric condition in which there is an alternation between asymptomatic and symptomatic periods. This is a pathology with a strong genetic predisposition, however, the environmental factors also make part of its etiology. Several hypotheses have been formulated to explain the pathophysiology of schizophrenia, among them included the deregulation of the dopaminergic system, serotonergic, glutaminergic and GABAergic.

The treatment for schizophrenia is the control of symptoms by using antipsychotics. It has been shown that Nutrition is important as an adjuvant therapy, supported or not by supplementation. In terms of Nutritional Therapy (TN), emphasis is placed in prenatal nutrition, polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the n-3 and n-6 series, vitamin D and some amino acids and minerals. It is argued that an adequate prenatal nutrition is correlated with decreased risk and incidence of schizophrenia. During childhood and adolescence levels of vitamin D and PUFA n-3 and n-6 series are important, since they are diminished when they are risk factors for the development of schizophrenia and worsening of symptoms. Minerals such as manganese (Mn), iron (Fe), copper (Cu), zinc (Zn), selenium (Se) and calcium (Ca) are responsible for maintaining the biochemical balance of the body and its levels are altered in schizophrenic patients and therefore their monitoring is necessary.

Therefore, the TN is essential to improve the mental state of patients with schizophrenia and can complement pharmacological therapy (TF).

Key-words: Schizophrenia, PUFA, Vitamin D, Amino acids, Minerals.

Índice

1. Introdução	pág.01
2. Desenvolvimento	pág.04
2.1. Padrão Alimentar	pág.04
2.2. Nutrição pré-natal	pág.05
2.3. O papel dos Ácidos Gordos Poliinsaturados da série n-3 e série n-6	pág.06
2.4. O papel da Vitamina D	pág.09
2.5. O papel dos Aminoácidos	pág.10
2.6. O papel dos Minerais	pág.12
3. Conclusão	pág.15

1. Introdução

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica, caracterizada por uma distorção da percepção da realidade e por perturbações do pensamento, da atividade social, dos sentimentos e do comportamento motor, resultando em psicoses exacerbadas, que alternam com períodos de remissão parciais. ^{[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8]}

Os primeiros sintomas surgem habitualmente no final da adolescência ou no início da idade adulta. ^{[1] [3] [7] [9] [10]} Caracteriza-se por apresentar sintomas positivos, como alucinações, delírios, perturbações do pensamento, da linguagem e sentimentos e/ ou sintomas negativos, entre os quais o isolamento, perda de volição e depressão, resultando numa disfunção do comportamento. ^{[1] [5] [7] [10] [11]}

^[12] Verifica-se também uma disfunção cognitiva, levando a défices de atenção, processamento de informação, aprendizagem e memória. ^{[5] [7] [12]} Trata-se de uma patologia multifatorial, cujos principais fatores de risco são a predisposição genética e os fatores ambientais, designadamente, uma alimentação e estilos de vida não saudáveis. ^{[4] [7] [8] [9] [13] [14] [15] [16] [17]} A exposição aos diversos fatores ambientais nos diferentes estadios de desenvolvimento poderá explicar a manifestação tardia da doença. ^{[7] [8] [13] [15] [16] [18] [19] [20]}

A esquizofrenia afeta 15,2 por 100 000 indivíduos e a probabilidade de desenvolver esquizofrenia é de 7.2 por 1000 indivíduos e é mais provável no sexo masculino (3:2). ^{[7] [21]} A esperança média de vida dos doentes esquizofrénicos é de 10 a 20 anos menor que a população em geral. ^{[7] [8] [21] [22] [23]} A esquizofrenia está associada a um elevado risco de suicídio, de 4 a 9% maior do que a população em geral, no entanto, a principal causa de morte prematura deve-se às causas naturais, principalmente às doenças cardiovasculares (DCV). ^{[8] [21] [22] [23]}
^{[24] [25] [26] [27] [28]}

O diagnóstico de esquizofrenia é baseado nos critérios da 4ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-IV) ou nos critérios da 10ª Edição da Classificação Internacional de Doenças (ICD-10).^{[7][8]}

Uma vez que nenhum dos sintomas clínicos é patognómico, e não existem testes com sensibilidade e especificidade para um diagnóstico decisivo, este é de exclusão.^[1] O indivíduo deverá apresentar uma disfunção significativa na área social e ocupacional, pelo menos por seis meses, e deve estar excluída qualquer hipótese de uma causa orgânica, como o consumo de drogas.^{[1][7][8]}

Nos doentes com esquizofrenia verificam-se alterações a nível neurológico: redução do volume generalizado do cérebro, do lobo frontal e temporal; diminuição do número e densidade de neurónios; e diminuição das sinapses, afetando o sistema da dopamina (DA), serotonina (5-HT), glutamato (GLT) e do GABA.^{[1][5][7][8][11][13][29][30][31][32]} Na hipótese dopaminérgica considera-se que existe uma desregulação da função e expressão dos transportadores da DA, coexistindo uma hiperfunção dopaminérgica no sistema mesocortical, da qual resultam os sintomas negativos, e de uma hipofunção dopaminérgica no sistema mesolímbico, responsável pelos sintomas positivos.^{[1][11][29][30][33]} O sistema serotoninérgico está implicado no mecanismo patogénico da esquizofrenia, uma vez que, os neurónios serotoninérgicos têm efeitos moduladores nos neurónios dopaminérgicos.^[7] Relativamente à hipótese glutaminérgica, esta defende que o GLT apresenta um papel proeminente na esquizofrenia, pois há uma alteração na expressão dos seus transportadores, o que resulta numa alteração do sinal glutaminérgico.^{[29][30][31]} Em indivíduos com esquizofrenia verifica-se, ainda, uma deficiência na mediação do GLT, envolvendo um subtipo do seu recetor N-metil-D-aspartame (NMDA) bem como do recetor do neurotransmissor (NT) GABA, ou

seja, foi observada uma diminuição da expressão da subunidade 1 do recetor NMDA (NR1) e uma hipofunção GABAminérgica. [7] [5] [11] [29] [30] [32]

A TF da esquizofrenia passa pelo controlo dos sintomas com recurso a antipsicóticos clássicos, como a Clorpromazina e Haloperidol, e antipsicóticos atípicos, nomeadamente a Clozapina e Sulpiride. [1] [2] [5] [12] [29] [32] [34] [35]

A TN assume um papel importante na saúde mental, uma vez que o cérebro necessita de macro e micronutrientes para o seu desenvolvimento e funcionamento. [36] [37] Assim, alguns estudos demonstram que a TN pode, efetivamente, reduzir os sintomas típicos da esquizofrenia e a sua incidência. [3] [4] [36] [38] [37] As escolhas terapêuticas devem ser feitas tendo em conta cada caso como um caso singular, considerando, não só a sua eficácia, mas também as questões relacionadas com o peso, uma vez que alguns estudos revelam que indivíduos com esquizofrenia apresentam um índice de massa corporal (IMC) superior ao da população em geral e que o sexo feminino é mais vulnerável ao aumento de peso. [23] [24] [25] [27] [38] [39] [40] [41] Este aumento ponderal pode dever-se à TF que, possivelmente, aumenta o apetite e diminui o metabolismo basal ou tem efeitos laterais endócrinos. [23] [27] [38] [39] [40] [41] Enquanto a etiologia do aumento de peso em indivíduos com esquizofrenia permanece incerta, existe um consenso que a sobrecarga ponderal está associada a diversas co-morbilidades, tais como: a *Diabetes Mellitus*, dislipidemia, apneia do sono, hipóxia crónica, doença articular degenerativa e algumas neoplasias e é, por si só, um fator de risco para DCV. [23] [27] [38] [39] [40] [41] [42] É plausível que um aumento de peso na ordem dos 5% possa resultar em aumento do risco da morbilidade e mortalidade precoce. [40] Assim sendo, torna-se importante considerar métodos que minimizem o impacto do ganho de peso induzido pela TF. [40]

2. Desenvolvimento

2.1. Padrão Alimentar

A prevalência das doenças psiquiátricas tem aumentado nos países desenvolvidos em correlação com a deterioração da dieta ocidental, o que contribui para défices nutricionais em AGPI da série n-3, vitaminas, minerais e aminoácidos, que são as carências nutricionais (CN) mais comuns nestas patologias. ^[3]

O consumo de peixe correlaciona-se positivamente com a baixa incidência de doenças mentais, consequência direta da ingestão de AGPI da série n-3. ^{[3] [38] [42]}

A Organização Mundial de Saúde relatou que em países que apresentam uma ingestão elevada de gordura total (GT), gordura saturada (GS) e alimentos com elevado índice glicémico apresentam um agravamento da sintomatologia da esquizofrenia. ^[38] A mais consistente correlação encontrada da esquizofrenia e a alimentação conclui que o aumento do consumo de açúcar refinado, de carne, de ovos, e em menor grau, de laticínios e álcool resulta num agravamento do estado mental nos esquizofrénicos. ^{[3] [38] [42]}

Os indivíduos com esquizofrenia como um grupo aparentam ter uma sobrealimentação, mas as percentagens derivadas da GT, proteína e hidratos de carbono (HC) não são diferentes da população em geral. ^{[39] [41]} Foi observado que a alimentação dos doentes esquizofrénicos era elevada em GT e baixa em fibras e vitaminas (consomem mais natas e chocolate, bebem mais bebidas gaseificadas e consomem menos óleos vegetais e nozes, que são reconhecidos como boas fontes de antioxidantes bem como de AGPI). ^{[38] [39]} No entanto, existem poucos estudos que examinem sistematicamente o padrão alimentar dos indivíduos esquizofrénicos. ^[39]

2.2. Nutrição pré-natal

Durante a gravidez é necessário aumentar o aporte de nutrientes de forma a satisfazer o crescimento e desenvolvimento normal do feto, pois as CN neste período representam uma das causas mais comuns de doença e incapacidade à nascença. [43] [44] [45] Existe um crescente de evidências epidemiológicas que correlacionam as CN e o aumento do risco de esquizofrenia, uma vez que, uma nutrição pré-natal adequada é essencial para o desenvolvimento do cérebro e para o bem-estar na idade adulta. [16] [19] [43] [44] [45] [46] [47] Existem alguns candidatos com plausibilidade biológica com um papel na esquizofrenia, nomeadamente a vitamina D, ácido fólico, Fe, Zn e Cu. [9] [15] [16] [20] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] Tem-se colocado em hipótese que a deficiência pré-natal de vitamina D é um fator de risco para a esquizofrenia, suportado pelo papel desta vitamina no crescimento e diferenciação celular, pelo nascimento de indivíduos com esquizofrenia no inverno e pelo aumento de nascimentos de indivíduos com esquizofrenia em meios urbanos. [9] [47] [48] Segundo *Thorne-Lymon et al* durante a gravidez a suplementação em vitamina D deverá ser de 4000 UI por dia, por outro lado, *Wagner et al* defende que a suplementação deveria ser entre 2000 a 4000 UI por dia. [50] [51] No que respeita à suplementação pré-natal em ácido fólico, sabe-se que diminui a probabilidade de desenvolver alterações neurológicas e supõe-se que diminui a incidência de esquizofrenia. [43] [47] Diversos estudos referem que a suplementação em ácido fólico deverá de ser de 0,4 mg por dia, enquanto o estudo de *Richard-Tremblay et al* refere que deveria ser entre 0,4 e 1mg por dia. [52] [53] [54] [55] O Fe e o Cu são essenciais no metabolismo para que haja um ótimo desenvolvimento do cérebro, portanto a suplementação nestes minerais em 30 a 60mg por dia e 1mg por dia, respetivamente, beneficia o prognóstico pós-natal. [15]

[43] [44] [45] [46] [47] [54] [56] [57] [58] A deficiência em Zn origina anomalias neurológicas com alterações quer na estrutura quer na função do cérebro, por isso é necessário manter as concentrações plasmáticas adequadas ao ótimo desenvolvimento do feto. [20] A *Recommended Dietary Allowance* (RDA) de Zn é de 15mg por dia e no que respeita à suplementação durante a gravidez, *Chaffee et al* defende que deverá ser de 50mg por dia, *Mahomed et al* de 15 a 44mg por dia e *Piechal et al* de 100 a 120mg por dia. [59] [60] [61]

A deficiência pré-natal em AGPI da série n-3 está associada a uma redução do volume do cérebro, do perímetro cefálico, do aumento dos défices cognitivos e intimamente relacionado com o desenvolvimento da esquizofrenia. [19] [47] [48] Portanto, pode relacionar-se o baixo consumo de pescado durante a gravidez com o aumento do risco para um sub-ótimo desenvolvimento neural na infância, dado que estes alimentos ricos em AGPI da série n-3 são essenciais para o desenvolvimento cerebral e comportamental. [9] [19] [47] [48]

As CN podem ser associadas ao aumento do risco de desenvolver esquizofrenia, especialmente a desnutrição proteico-energética. [16] [43] [47] [49] No entanto, mais estudos são necessários para explorar a associação entre a CN e o risco de desenvolver esquizofrenia. [43]

2.3. O papel dos Ácidos Gordos Poliinsaturados da série n-3 e série n-6

O sistema nervoso central (SNC) é um dos sistemas do organismo com maior conteúdo de lípidos, e 35% dos lípidos do cérebro de um indivíduo são AGPI. [2] As membranas dos neurónios são largamente formadas por fosfolípidos que, por sua vez, são ricos em AGPI, principalmente os AGPI da série n-3 e n-6, que necessitam de ser obtidos através da alimentação. [9] Os AGPI atuam na

sinalização celular, na regulação enzimática, na síntese de eicosanoides, na regulação da migração neural, na determinação da plasticidade sináptica e modulação de citocinas. ^[2] Paralelamente, encontram-se, em vários estudos baixos níveis de AGPI da série n-3 e n-6 no conteúdo cerebral em doentes com esquizofrenia quando comparados com a população saudável. ^{[2] [9] [62]} Apesar da etiologia incerta da esquizofrenia, existem evidências que apontam para um metabolismo anormal dos fosfolípidos, particularmente na composição dos ácidos gordos (AG) das membranas celulares. ^{[2] [9] [36] [38] [62] [63]}

Diversos estudos encontraram uma correlação positiva entre a melhoria do prognóstico de esquizofrenia e o baixo consumo de GT e de GS. ^{[2] [38] [42] [48]} Pelo contrário, associou-se a sintomas mais severos a baixa ingestão de hortícolas e pescado ricos em AGPI da série n-3, que é suportado por melhores prognósticos do desenvolvimento da patologia em países onde existe maior consumo destes AG, especialmente o ácido eicosapentanóico (EPA). ^{[2] [3] [9] [42] [62] [63] [64]} Contudo, uma excessiva ingestão de peixes gordos, associa-se a um aumento do risco de sintomas psicóticos. ^[9] Este facto pode dever-se a constituintes tóxicos que se acumulam nos peixes gordos, como por exemplo, poluentes ambientais como bifenilos policlorados e dioxinas. ^[9] *Zendegs et al* realizaram um estudo clínico em que os doentes com esquizofrenia receberam diariamente óleo rico em EPA (2g/dia), óleo rico em ácido decosanóico (DHA) (2g/dia) ou placebo, por 3 meses. ^[2] Relatou-se melhoria nos sintomas positivos no grupo EPA e que alguns indivíduos não necessitaram de TF, enquanto a resposta terapêutica no grupo tratado com DHA não diferiu do placebo. ^[2] Outros estudos, testaram a eficácia da suplementação com etil-EPA (2g/dia), durante algumas semanas. ^{[63] [65]} Observaram-se melhorias dos sintomas típicos da patologia. ^{[63] [65]} Estes mesmos

estudos referem que a dose adequada seria no máximo de 3g por dia de etil-EPA.

[63] [65] Em doentes esquizofrénicos, a suplementação com DHA inibe o efeito do EPA por isso recomenda-se apenas EPA, uma vez que o organismo sintetiza no DHA que necessita. [3]

O efeito dos AGPI da série n-3 é superior ao efeito do etil-EPA, dado que, este é obtido através da hidrolisação dos fosfolípidos e triacilgliceróis, deixando, por isso, de ser um produto natural e ficando a sua biodisponibilidade diminuída. [2] [64] Os efeitos biológicos dos AGPI da série n-3 e n-6 na etiologia dos sintomas psiquiátricos podem ser muito diferentes e o equilíbrio entre a ingestão entre estes AG pode ser importante e um forte preditor do desenvolvimento de esquizofrenia. [9] Um elevado ratio de ingestão AGPI da série n-3: AGPI da série n-6 favorece o metabolismo dos AGPI da série n-3, deste modo, foi proposto que o ratio n-3:n-6 possa ser mais importante, uma vez que, a ingestão de AGPI da série n-6 está significativamente associada a uma diminuição relativa do risco dos sintomas psicóticos. [9]

Por conseguinte, sugere-se que os indivíduos com esquizofrenia sejam encorajados a praticarem uma alimentação saudável, rica em EPA e, caso a quantidade ideal não seja atingida através da alimentação, é possível que a suplementação de AGPI da série n-3 seja benéfica, pois apresenta também um efeito protetor do sistema circulatório e das DCV. [2] [63] [64] Ainda que a maioria dos estudos avaliados não tenham relatado efeitos adversos associados à suplementação de AGPI da série n-3, os profissionais da área de saúde devem estar cientes de uma possível diminuição do tempo de coagulação e dos níveis de colesterol total e HDL. [2] [63]

2.4. O papel da Vitamina D

Para além do seu efeito a nível da homeostasia do Ca e tecido ósseo, a vitamina D, é indutora de fatores neurotróficos e reguladora de NT.^{[9] [37] [66] [67]} Como os seus recetores se localizam no SNC em desenvolvimento, esta vitamina desempenha um papel na maturação do cérebro humano.^{[9] [37] [66] [67]} O seu défice é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia.^{[9] [66] [67]}^[68] Alguns estudos demonstram diversas funções e consequências da diminuição da vitamina D por todo o cérebro, merecendo a classificação de neuroesteróide, uma vez que para a síntese de certas enzimas é necessário a existência do recetor da vitamina D.^[67] Existem, ainda, evidências que a deficiência em vitamina D pode alterar o sistema dopaminérgico e/ ou glutaminérgico.^[66]

Como mencionado anteriormente, diversos estudos epidemiológicos mostram que existe um aumento do risco de desenvolver esquizofrenia entre aqueles que nascem no inverno e na primavera, os que vivem em zonas de maior latitude, nas pessoas que nascem em meios urbanos, na segunda geração de imigrantes de raça negra, naqueles em que o défice de vitamina D está presente no período pré-natal, principalmente em mães de raça negra e nos indivíduos que migraram de países frios.^{[9] [16] [18] [47] [48] [66] [67] [69]}

A suplementação em vitamina D pode ser uma intervenção capaz de melhorar os sintomas da esquizofrenia e diminuir o recurso a outros tratamentos.^[68] Sabe-se que nesta patologia está associada ao aumento do stresse oxidativo, no entanto a dosagem de suplementação em vitamina D indicada para indivíduos esquizofrénicos permanece por aferir.^[68] A RDA de vitamina D para as crianças é de 600 UI por dia e a American Academy of Pediatrics recomenda a suplementação em 400 UI por dia.^[68] No entanto, apenas se verifica eficiente em

indivíduos com deficiência nesta vitamina, devendo-se primeiro recorrer à TN com fontes alimentares ricas na mesma. [68]

2.5. O papel dos Aminoácidos

A fisiopatologia da esquizofrenia associa-se a distúrbios no metabolismo dos aminoácidos, que pode ser posto em causa pela ingestão de HC e proteína, uma vez que têm influência na biodisponibilidade de triptofano e tirosina para a síntese de 5-HT e DA, respetivamente. [3] [70] [71] Mais importante que a concentração plasmática de triptofano é o ratio entre o triptofano e outros aminoácidos, como a vanila, leucina, tirosina e fenilalanina e este ratio encontra-se diminuído nos indivíduos com esquizofrenia. [70] [72] Esta diminuição não é causada pela deficiência de triptofano mas pelo aumento da concentração dos aminoácidos referidos anteriormente. [70] A depleção de triptofano é uma ferramenta importante para avaliar a função da 5-HT, uma vez que, uma diminuição dos níveis plasmáticos de triptofano, menor será a quantidade que ultrapassa a barreira hemato-encefálica e, por isso, menor a produção deste NT. [72] Uma metanálise de *Bell et al* refere que a depleção de triptofano exacerba os sintomas depressivos e que não existem efeitos quer nos sintomas negativos como nos positivos, enquanto noutro estudo os sintomas negativos agravam. [72] Contrariamente, estudos recentes revelam que a depleção de triptofano em doentes esquizofrénicos em TF acarretou melhorias na função cognitiva. [70] [72] Desta forma, uma alimentação com restrição neste aminoácido (160mg/dia) é preditora de um bom prognóstico na esquizofrenia, uma vez que se verifica uma diminuição da libertação de 5-HT no córtex. [71] [72]

A glicina é um aminoácido que funciona como NT inibitório no SNC. ^[73] No entanto, este aminoácido, tal como a serina, atua como co-agonista do recetor NMDA, tendo função excitatória, melhorando os sintomas da esquizofrenia quando se recorre à TF, nomeadamente a Clozapina. ^{[31] [73] [74] [75]} Para além disto, sugere-se que o recetor da glicina GlyT1 medeia a libertação de DA no córtex pré-frontal, o que pode ser significativo na regulação do sistema dopaminérgico. ^[11] Os níveis plasmáticos de glicina estão diminuídos em doentes esquizofrénicos e encontram-se negativamente correlacionados com os sintomas negativos. ^{[31] [75]} A administração oral de glicina aumenta os níveis plasmáticos deste aminoácido e sugere-se que a suplementação pode atuar nos recetores NMDA e não nos recetores da glicina, aumentando os níveis de 5-HT, que se traduz numa diminuição dos sintomas negativos. ^{[3] [31] [73] [75]} Um estudo revelou que a suplementação de glicina de 1 a 2g por kg de peso por dia pode ser administrada sem produzir efeitos adversos e que esta dose conduziu a um aumento do nível de glicina no fluido cerebral, que por sua vez vai atuar como co-agonista do recetor NMDA, melhorando os sintomas. ^{[3] [73] [74]} O ratio plasmático de glicina:serina encontra-se diminuído em indivíduos esquizofrénicos, mas isto não se verifica no fluido cerebral. ^[31] Em doentes esquizofrénicos, foram observados níveis plasmáticos elevados de serina total e L-serina e níveis plasmáticos baixos de D-serina e que a concentração de serina total diminui com a TF. ^{[31] [70]} A suplementação com 2g por kg de peso de D-serina provoca um aumento da libertação de 5-HT e DA e o seu efeito é mais duradouro que o da suplementação com glicina, o que não se verifica com a suplementação de L-serina. ^[73]

A TF, nomeadamente com Clozapina, aumenta os níveis plasmáticos de GLT e aspartato. ^[31] ^[70] Adicionalmente, os níveis de GLT, correlacionam-se inversamente com os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. ^[70]

Contudo, alterações nos níveis plasmáticos dos aminoácidos nem sempre são associadas a melhorias da sintomatologia em doentes esquizofrénicos em TF, pois, é possível que os níveis plasmáticos variem de acordo com o antipsicótico administrado. ^[31] O efeito dos antipsicóticos no metabolismo destes aminoácidos e nas disfunções cerebrais necessitam ainda de ser sujeitos a mais estudos. ^[31]

2.6. O papel dos Minerais

Alguns oligoelementos são vitais para o metabolismo e mecanismos fisiológicos no organismo, portanto, desequilíbrios nos seus níveis plasmáticos podem associar-se a diversas patologias. ^[6] ^[10] Os oligoelementos como o Mn, Fe, Cu, Zn, Se e o Ca têm um importante papel nas vias metabólicas e encontram-se em concentrações alteradas no plasma dos esquizofrénicos. ^[4] ^[10] ^[76] ^[77] ^[78] Presume-se, então, que um excesso ou deficiência em algum destes elementos pode estar relacionado com a fisiopatologia da esquizofrenia. ^[4] ^[10]

Em doentes esquizofrénicos, observaram-se baixos níveis plasmáticos de Mn o que origina um aumento da atividade da sintetase do óxido nítrico e, conseqüentemente, do óxido nítrico que atua no córtex destes indivíduos, que influenciam a libertação pré-sináptica do GLT. ^[4] ^[78]

O Fe é um elemento essencial para manter o normal funcionamento do SNC e os seus níveis plasmáticos encontram-se diminuídos em indivíduos com esquizofrenia. ^[4] ^[6] ^[37] ^[78] A diminuição da biodisponibilidade de Fe no cérebro

afeta a sua bioquímica, a produção de NT, a função do sistema dopaminérgico e a função cognitiva que, por sua vez, estão associados à esquizofrenia. ^{[4] [6]}

Arinola *et al* refere não haver diferenças significativas nos níveis plasmáticos de Cu, no entanto, em alguns estudos foram encontrados níveis elevados de Cu no plasma de doentes esquizofrénicos. ^{[4] [10] [17] [76] [78]} O Cu é um elemento que faz parte de muitas metaloenzimas, incluindo a tirosina e dopamina β-hidroxilase e estas enzimas, por sua vez, estão envolvidas na síntese da DA e da noradrenalina, as quais estão intimamente relacionadas com a esquizofrenia. ^[4] ^{[37] [76]} Um excesso de cobre plasmático pode levar a uma desregulação do sistema dopaminérgico. ^[76]

O Zn é necessário para a maturação e funcionamento do cérebro e a sua concentração parece estar associada à esquizofrenia, uma vez que baixos níveis deste oligoelemento no cérebro resultam em disfunções cerebrais e dificuldade de aprendizagem. ^{[17] [37]} Pensa-se que pode ser um neuromodelador, influenciando a ação de NT. ^{[10] [17]} Diversos estudos encontraram níveis plasmáticos de Zn mais baixos em doentes esquizofrénicos do que a população em geral. ^{[4] [10] [17]} A suplementação em Zn poderá ser benéfica, uma vez que, normalizando os seus níveis plasmáticos verifica-se melhorias da sintomatologia. ^[17] No entanto, apenas os doentes com deficiência neste oligoelemento podem beneficiar da suplementação. ^[17] As necessidades de Zn para homens e mulheres adultos são, respetivamente, 11mg e 8 mg por dia, e a sua suplementação nunca deve ultrapassar as 40 mg. ^[17] A suplementação em Zn deverá ser feita em jejum e nunca em conjunto com outros suplementos minerais, uma vez que estes diminuem a sua biodisponibilidade pela competição a substâncias endógenas que aumentam a sua absorção. ^[17]

Existem evidências que sugerem que o Se pode ter funções especializadas no SNC. [4] [37] Os indivíduos com esquizofrenia apresentam níveis sanguíneos de Se diminuídos, concentrações que podem contribuir para uma suscetibilidade para complicações cardíacas, devido à sua participação nas funções da peroxidase do glutationa e no stresse oxidativo. [37] [77] [78]

É possível que o Ca também esteja envolvido nos défices estruturais e cognitivos característicos da esquizofrenia e, por um lado, estudos defendem que os seus níveis plasmáticos apresentam-se diminuídos e, por outro, são encontrados níveis aumentados no fluido cerebrospinal. [6] [10] [33] Possíveis modificações na sinalização do Ca podem estar implicadas no sistema dopaminérgico e glutaminérgico, uma vez que, este mineral é necessário para a captação de DA para as vesículas sinápticas e para a atividade do recetor NMDA da 5-HT. [6] [33]

3. Conclusão

A esquizofrenia é uma doença multifatorial com uma forte componente genética e ambiental. [1] [2] [3] [4] [5] [6] [9] [13] [14] [15] [16] [17]

Diversos estudos concluem que uma nutrição pré-natal adequada se correlaciona com a diminuição do risco de desenvolver esquizofrenia, merecendo particular atenção a vitamina D, o ácido fólico, o Fe, o Zn e o Cu. [9] [15] [16] [19] [20] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] A TN com AGPI da série n-3, especialmente em EPA, ou da série n-6 tem sido relatada como benéfica em indivíduos com esquizofrenia, correlacionando-se com um menor risco de sintomas psicóticos. [2] [3] [9] [62] [63] [64]

[65] Em decorrência do declínio da ingestão de AGPI da série n-3 pela humanidade ao longo dos séculos, presume-se que os indivíduos com

esquizofrenia possam obter a quantidade ótima destes AG através do aumento do consumo de fontes alimentares ricas neste nutriente, não implicando, em princípio, a suplementação. ^[2] Tal como na nutrição pré-natal, a deficiência em vitamina D ao longo da infância e adolescência tem sido proposta como sendo um fator de risco para o desenvolvimento de esquizofrenia. ^{[9] [66] [67] [68]} Oligoelementos como o Mn, Fe, Cu, Zn, Se e Ca, encontram-se em concentrações plasmáticas alteradas em doentes esquizofrénicos, afetando alguns mecanismos biológicos relacionados com a fisiopatologia da esquizofrenia. ^{[4] [6] [10] [17] [33] [76] [77] [78]}

A nutrição é uma parte importante na saúde mental do ser humano, no entanto, a TN tornou-se um método terapêutico muitas vezes preterido, sobretudo pela falta de ensaios clínicos que investiguem a importância da mesma. ^{[3] [37]} Um diagnóstico e uma clara descrição de todos os possíveis tratamentos deve ser o primeiro plano de ação quando se trata doenças psiquiátricas. ^[3] Contudo, a decisão final se deve ou não optar pela TN como forma de tratamento deve ser baseada nas preferências do doente. ^[3] Os profissionais de saúde devem estar informados sobre todas as TN disponíveis, doses apropriadas e possíveis efeitos laterais de forma a fornecer alternativas e tratamentos complementares aos seus doentes. ^[3]

Referências Bibliográficas

1. Sousa, A., J.S. Fortunato, and J.C. Pinto, *Receptores da dopamina e esquizofrenia*. Revista Portuguesa de Psicossomática, 2002. **4**(2): p. 135 - 148.
2. Zendegs, J.C.S., G.D. Pimentel, and M.R. Priel, *Ácidos graxos ômega 3 e tratamento da esquizofrenia*. Rev Psiq Clin, 2010. **37**(5): p. 223 - 227.
3. Lakhan, S.E. and K.F. Vieira, *Nutritional therapies for mental disorders*. Nutr J, 2008. **7**(2): p. 2.
4. Yanik, M., et al., *Plasma Manganese, Selenium, Zinc, Copper, and Iron Concentrations in Patients with Schizophrenia*. Biological Trace Element Research, 2004. **98**(0163-4984): p. 109-117.
5. Liemburg, E., et al., *Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: A review of neuroimaging findings*. Elsevier Science B.V., 2012. **22**: p. 387-400.
6. Karim, P., et al., *Serum levels of cadmium, Calcium, Lead and Iron in Schizophrenic Patients*. J Pharm Sci, 2006. **5**: p. 9 - 13.
7. Faludi, G., P. Dome, and J. Lazary, *Origins and perspective of the schizophrenia research*. Neuropsychopharmacol Hung, 2011. **13**(4): p. 185 - 192.
8. Bloye, D. and S. Davies, *Lo esencial en Psiquiatría*. 1ª ed1998: Harcourt.
9. Hedelin, M., et al., *Dietary intake of fish, omega-3, omega-6, polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33000 women from the general population*. BMC Psychiatry, 2010. **10**(38).

10. Rahman, M., et al., *Zinc, Manganese, Calcium, Copper, and Cadmium Level in the Scalp Hair Samples of Schizophrenic Patients*. Biological Trace Element Research, 2009. **127**: p. 102 - 108.
11. Balla, A., et al., *Effects of novel, high affinity glycine transport inhibitors on frontostriatal dopamine release in a rodent model of schizophrenia*. Elsevier Science B.V., 2012: p. 1 - 9.
12. Lapish, C., et al., *A preclinical assessment of D,L-govadine as a potential antipsychotic and cognitive enhancer*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2011: p. 1 - 15.
13. Lobato, M.I., et al., *Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia*. Braz J Med Biol Res, 2001. **34**(2): p. 155-63.
14. Vereczkei, A. and K. Mirnics, *Genetic predisposition to schizophrenia: What did we learn and what does the future hold?* Neuropsychopharmacology Hungarica, 2011. **13**: p. 205 - 210.
15. Aguilar-Valles, A., C. Flores, and G. Luheshi, *Prenatal Inflammation-Induced Hypoferremia Alters Dopamine Function in the Adult Offspring in Rat: Relevance for Schizophrenia*. Plos One, 2010. **5**(6).
16. Brown, A., *The environment and susceptibility to schizophrenia*. Elsevier Science B.V., 2011. **93**: p. 23 - 58.
17. Grabrucker, A., M. Rowman, and C. Garner, *Brain-Delivery of Zinc-Ions as Potential Treatment for Neurological Diseases: Mini Review*. Drug Deliv Lett, 2011. **1**: p. 13 - 23.
18. Schwartz, P., *Season of birth in schizophrenia: A maternal-fetal chronobiological hypothesis*. Elsevier Science B.V., 2011. **76**: p. 785 - 793.

19. Das, U., *Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathology of schizophrenia*. Elsevier Science B.V., 2012.
20. Coyle, P., et al., *Maternal dietary zinc supplementation prevents aberrant behavior in an object recognition task in mice offspring exposed to LPS in early pregnancy*. Elsevier Science B.V., 2009. **197**: p. 210 - 218.
21. McGrath, J., et al., *Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality*. Epidemiologic Reviews, 2008. **30**: p. 67-76.
22. Tiihonen, J., et al., *11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study)*. The Lancet, 2009: p. 1 - 8.
23. Lungu, O., et al., *Neuronal correlates of appetite regulation in patients with schizophrenia: Is there a basis for future appetite dysfunction?* Elsevier Science B.V., 2012: p. 1 - 9.
24. Brown, S., B. Barraclough, and H. Inskip, *Causes of the excess mortality of schizophrenia*. The British Journal of Psychiatry, 2000. **177**: p. 212 - 217.
25. Kraemer, S., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia, and metabolic changes after 3 months of treatment with antipsychotics - results from a German observational study*. BMC Psychiatry, 2011. **11**: p. 1-11.
26. Isaac, M. and A. Koch, *The risk of death among adult participants in trials of antipsychotic drugs in schizophrenia*. Elsevier Science B.V., 2010. **20**: p. 139-145.
27. Hert, M.D., et al., *Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review*. World Psychiatry, 2009. **8**: p. 15-22.

28. Laursen, T.M., T. Munk-Olsen, and C. Gasse, *Chronic Somatic Comorbidity and Excess Mortality Due to Natural Causes in Person with Schizophrenia or Bipolar Affective Disorder*. Plos One, 2011. **6**(9): p. 1 - 7.
29. Bencherif, M., et al., *Alpha7 nicotinic cholinergic neurimodulation may reconcile multiple neurotransmitter hypotheses of schizophrenia*. Elsevier Science B.V., 2012. **78**: p. 594-600.
30. Rao, J., et al., *Dysregulated glutamate and dopamine transporters in postmortem frontal cortex from bipolar and schizophrenic patients*. Elsevier Science B.V., 2012. **136**.
31. Hons, J., et al., *Different serine and glycine metabolism in patients with schizophrenia receiving clozapine*. Elsevier Science B.V., 2012. **46**: p. 811 - 818.
32. Kantrowitz, J. and D. Javitt, *N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: The final common pathway on the road to schizophrenia?* Elsevier Science B.V., 2010. **83**: p. 108-121.
33. Lidow, M., *Calcium signaling dysfunction in schizophrenia: a unifying approach*. Elsevier Science B.V., 2003. **43**: p. 70 - 84.
34. Reynolds, G., *The Pharmacogenetics of Symptom Response to Antipsychotic Drugs*. Psychiatry Investig, 2012. **19**: p. 1 - 7.
35. Stefanis, N., et al., *Elevation of D4 dopamine receptor mRNA in postmortem schizophrenic brain*. Elsevier Science B.V., 1998. **53**: p. 112-119.
36. Sinn, N., C. Milte, and P.R. Howe, *Oiling the brain: a review of randomized controlled trials of omega-3 fatty acids in psychopathology across the lifespan*. Nutrients, 2010. **2**(2): p. 128-70.

37. Bourre, J., *Effects of nutrients (in food) on the structure and function on the nervous system: update on dietary requirement for brain. Part 1: Micronutrients*. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2006. **10**: p. 377 - 385.
38. Amani, R., *Is dietary pattern os schizophrenia patients different from healthy subjects?* BMC Psychiatry, 2007. **7**(15).
39. Strassing, M., J.S. Brar, and R. Ganguli, *Nutritional Assessment of Patients With Schizophrenia: A Preliminary Study*. Schizophrenia Bulletin, 2003. **29**(2): p. 393 - 397.
40. Allison, D., J. Mentore, and M. Heo, *Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis*. Am J Psychiatry, 1999. **156**: p. 1686-1696.
41. Stip, E., et al., *Neural changes associated with appetite information processing in schizophrenic patients after 16 weeks of olanzepine treatment*. Translational Psychiatry, 2012. **2**: p. 1 - 10.
42. Peet, M., *International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence in relation to national dietary practices: an ecological analysis*. The British Journal of Psychiatry, 2004. **184**: p. 404 - 408.
43. McGrath, J., A. Brown, and D. St Clair, *Prevention and schizophrenia--the role of dietary factors*. Schizophr Bull, 2011. **37**(2): p. 272-83.
44. Gambling, L., C. Kennedy, and H. McArdle, *Iron and copper in fetal development*. Elsevier Science B.V., 2011. **22**: p. 637-644.
45. Insel, B., et al., *Maternal Iron Deficiency and the Risk of Schizophrenia in Offspring*. Arch Gen Psychiatry, 2008. **65**: p. 1136 - 1144.

46. Sorensen, H., et al., *Association Between Prepartum Maternal Iron Deficiency and Offspring Risk of Schizophrenia: Population-Based Cohort Study With Linkage of Danish National Registers*. Schizophrenia Bulletin, 2011. **37**: p. 982-987.
47. Brown, A. and E. Susser, *Prenatal Nutricional Deficincy and Risk of Adult Schizophrenia*. Schizofrenia Bulletin, 2008. **34**: p. 1054 - 1063.
48. Kinney, D., et al., *Relation of Schizophrenia Prevalence to Latitude, Climate, Fish Consumption, Infant Mortality, and Skin Color: A Role for Prenatal Vitamin D Deficiency and Infections?* Schizofrenia Bulletin, 2009. **35**: p. 582 - 595.
49. McGrath, J., et al., *Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study*. Elsevier Science B.V., 2004. **67**: p. 237 - 245.
50. Fawzi, W.W., *Vitamin D During Pregnancy and Maternal, Neonatal and Infant Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-analisis*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2012. **26**: p. 75 - 99.
51. Wagner, C., et al., *Vitamin D and its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus*. Nutrients, 2012. **4**: p. 208 - 230.
52. Romakrishnan, U., et al., *Effect of womens nutrition before and during earlu pregnancy on maternal and infant outcomes: A systematic review*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2012. **26**.
53. Roy, A., S. Evers, and M. Campbell, *Dietary supplement use and iron, zinc and folate intake in pregnant womwn in London, Ontário*. Chronic Diseases and Injuruues in Canada, 2012. **32**: p. 76 - 83.

54. Passerini, L., et al., *Increased Birth Weight Associated with Regular Pre-Pregnancy Dewarming and Weekly Iron-Folic Acid Supplementation for Vietnamese Women*. Plos One, 2012. **6**(4): p. 1 - 5.
55. Richard-Tremblay, A., et al., *Concordance between periconceptional folic acid supplementation and Canadian clinical guidelines*. Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, 2012. **19**: p. 150 - 159.
56. Romakrishnan, U., et al., *Effect of Multiple Micronutrient Supplementation on Pregnancy on Infant Outcomes: A Systematic Review*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2012. **26**: p. 153 - 167.
57. Imdad, A. and Z. Bhutta, *Routine Iron/ Folate Supplementation During Pregnancy: Effect on Maternal Anaemia on Birth Outcomes*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2012. **26**: p. 168 - 177.
58. Uriu-Adamw, J., et al., *Influence of copper on early development: Prenatal and Postnatal considerations*. BioFactors, 2010. **36**: p. 136 - 152.
59. Chaffee, B. and J. King, *Effect of Zinc Supplementation on Pregnancy and Iron Outcomes: A systematic Review*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2012. **26**: p. 118 - 137.
60. Mahomed, K., Z. Bhutta, and P. Middleton, *Zinc Supplementation for Improving Pregnancy and Infant Outcome*. Cochrane Review, 2008(4).
61. Piechal, A., et al., *Maternal Zinc Supplementation Improves Spatial Memory in Rat Pups*. Biological Trace Element Research, 2012. **147**: p. 299 - 308.
62. Amminger, G., et al., *Long-chain w-3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders*. Arch Gen Psychiatry, 2010. **67**: p. 146 - 154.

63. Emsley, R., et al., *Safety of the omega-3 fatty acid, eicosapentanoic acid (EPA) in psychiatric patients: Results from a randomized, placebo-controlled trial*. Elsevier Science B.V., 2008. **161**: p. 284 - 291.
64. Berger, G., et al., *Ethyl-Eicosapentanoic Acid in First-Episode Psychosis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**: p. 1 - 9.
65. Reddy, R., et al., *Reduction in Perservarative Errors with Adjunctive Ethyl-Eicosapentanoic Acid in Patientes with Schizophrenia: Preliminary Study*. Prostaglandines Leukot Essent Fatty Acids, 2011. **84**: p. 79 -83.
66. Harms, L., et al., *Developmental vitamin D deficiency alters adult behaviour in 129/SvJ and C57BL/6J mice*. Elsevier Science B.V., 2008. **187**: p. 343-350.
67. Kesby, J., et al., *The effects of vitamin D on brain development and adult brain function*. Elsevier Science B.V., 2011. **347**: p. 121-127.
68. Gracious, B., et al., *Vitamin D deficiency and psychotic features in mentally ill adolescents: A cross-sectional study*. Bio Med Central, 2012. **12**.
69. Eyles, D., et al., *Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development*. Elsevier Science B.V., 2009. **34**: p. 247-257.
70. Heijden, F., et al., *Amino acids in schizophrenia: evidence for lower tryptophan availability during treatment with atypical antipsychotics?* J Neurol Transm, 2005. **112**: p. 577 - 585.
71. Bortolato, M., et al., *Effects of tryptofan deficiency on prepulse inhibition of the avoustic startle in rats*. Psychopharmacology, 2008. **198**: p. 191 - 200.
72. Bell, C., J. Abrams, and D. Nutt, *Tryptophan depletion and its implications for psychiatry*. The British Journal of Psychiatry, 2001. **178**: p. 399 - 405.

73. Bannai, M., et al., *Oral administration of glycine increases extracellular serotonin but not dopamine cortex of rats*. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2011. **65**: p. 142 - 149.
74. Shoham, S., D. Javitt, and U. Heresco-Levy, *High dose glycine nutrition affects glial cell morphology in rat hippocampus and cerebellum*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 1999. **2**: p. 35 - 40.
75. Sumiyoshi, T., et al., *Prediction of the ability of clozapine to treat negative symptoms from plasma glycine and serine levels in schizophrenia*. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2005. **8**: p. 451 - 455.
76. Wolf, T., J. Kotun, and J. Meador-Woodruff, *Plasma copper, iron, ceruloplasmin and ferroxidase activity in schizophrenia*. Elsevier Science B.V., 2006. **86**: p. 167 - 171.
77. Vaddadi, K., E. Soosai, and G. Vaddadi, *Low blood Selenium concentrations in schizophrenic patients on clozapine*. J Clin Pharmacol, 2002. **55**: p. 307 - 309.
78. Arinola, O. and O. Idonije, *Status of plasma nitric oxide and non-enzymatic antioxidants before and after antipsychotic treatment in Nigerian patients with schizophrenia*. J Res Med Sci, 2009. **14**: p. 37 - 42.