



**CATÓLICA**  
UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | PORTO  
Escola Superior de Biotecnologia

**Monografia**

**Licenciatura em Ciências da Nutrição**

**O Papel da Terapia Nutricional no Tratamento da Esquizofrenia**

Paulo Ricardo Santos Pontes da Nova

Orientador: Dra. Adelina Sousa

Porto, 2014

## **Agradecimentos**

À doutora Adelina Lemos por me receber como seu estagiário, por me ter integrado em atividades e projetos que me permitiram crescer a nível pessoal e profissional, pelo apoio despendido e pela constante partilha de conhecimentos.

A todos os colaboradores da Santa Casa da Misericórdia do Porto que contribuíram para a minha integração nesta instituição.

Às professoras Ana Pimenta, Ana Gomes e Elisabete Pinto, pela presença constante ao longo de todo o meu percurso académico, pela simpatia e pela disponibilidade incansável no esclarecimento de todas as dúvidas.

À minha colega estagiária Joana Marques pela amizade, companheirismo e espírito de equipa que foram extremamente importantes durante este percurso.

À minha família e amigos, pelo apoio manifestado em todas as minhas escolhas.

# Índice

Resumo .....	III
Abstract.....	IV
<b>1. Introdução</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Desenvolvimento</b> .....	<b>7</b>
2.1. Padrão Alimentar e Exercício Físico .....	7
2.2. Nutrição Pré-Natal .....	8
2.3. Aminoácidos .....	10
2.4. Ácidos Gordos Polinsaturados da Série n-3 e n-6 .....	11
2.5. Minerais .....	13
2.6. Vitamina D.....	16
<b>3. Análise Crítica/ Conclusão</b> .....	<b>17</b>
<b>4. Bibliografia</b> .....	<b>19</b>

## Resumo

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica complexa que se caracteriza por perturbações do pensamento, da atividade social, dos sentimentos, do comportamento motor e por distorções da realidade, o que resulta em psicoses exacerbadas que se alteram com períodos de remissão parciais. É descrita como uma doença multifatorial, dependendo de fatores tais como: predisposição genética e fatores ambientais nomeadamente uma alimentação e estilos de vida não saudáveis. O tratamento da esquizofrenia é realizado recorrendo a terapia farmacológica, nomeadamente com anti psicóticos clássicos, como a Clorpromazina e o Haloperidol e anti psicóticos atípicos, tais como a Clozapina e Sulpiride. O padrão alimentar destes doentes caracteriza-se por um consumo excessivo de gorduras, défice em fibras, vitaminas, óleos vegetais e nozes e uma ingestão abusiva de bebidas alcoólicas e gaseificadas, revelando também uma prática de exercício físico baixa. Carências nutricionais no período pré-natal, nomeadamente em ácido fólico, Vitamina D, Ferro, Zinco, e Cobre assim como um aporte deficiente de aminoácidos, ácidos gordos polinsaturados da série n-3 e n-6, oligoelementos essenciais e Vitamina D ao longo da vida constituem potenciais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da esquizofrenia. Vários estudos constataam uma melhoria evidente da sintomatologia da doença com o recurso a uma alimentação rica nestes componentes ou a suplementação. A terapia nutricional desempenha um papel crucial no tratamento da esquizofrenia e pode trazer inúmeros benefícios para a sintomatologia e progressão da doença, quer como monoterapia ou em conjunto com terapia farmacológica. Esta deve ser específica para cada doente considerando fatores tais como o peso e o sexo, uma vez que estudos demonstram que o Índice de Massa Corporal (IMC) é superior em doentes esquizofrénicos comparativamente à generalidade da população e que o sexo feminino é mais suscetível ao aumento de peso.

## **Abstract**

Schizophrenia is a complex psychiatric disorder characterized by disturbances of thought, social activities, feelings, motor behavior and distortions of reality, which results in exacerbated psychosis that change with periods of partial remission. It is described as a multifactorial disease, depending on factors such as genetic predisposition and environmental factors including diet and one of unhealthy life styles. The treatment of schizophrenia is conducted with pharmacological therapy, particularly with classic anti psychotics, such as Haloperidol and Chlorpromazine and atypical anti psychotics, such as Clozapine and Sulpiride. The feeding patterns of these patients is characterized by an excessive consumption of fats, deficit in fiber, vitamins, vegetable oils and nuts and abusive intake of alcoholic and carbonated beverages, also revealing a practical low exercise. Nutritional deficiencies in the prenatal period, in particular folic acid, Vitamin D, Iron, Zinc, and Copper as well as a deficient amino acid intake, polyunsaturated fatty acids of the n-3 and n-6, trace minerals and Vitamin D along life are potential risk factors for the development and progression of schizophrenia. Several studies have noted a clear improvement of the symptomatology of the disease with the use of a diet rich in these components or supplementation. Nutritional therapy plays a crucial role in the treatment of schizophrenia and brings several benefits to the symptoms and progression of the disease either as monotherapy or in combination with pharmacological therapy. This should be specific for each patient considering factors such as weight and sex, since studies show that the Body Mass Index (BMI) is higher in schizophrenic patients compared to the general population and that the female is more likely to weight gain.

## 1. Introdução

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica complexa que se caracteriza por perturbações do pensamento, da atividade social, dos sentimentos, do comportamento motor e por distorções da realidade, o que resulta em psicoses exacerbadas que se alteram com períodos de remissão parciais [1,2,3]. É descrita como uma doença multifatorial, dependendo de fatores tais como: predisposição genética e fatores ambientais nomeadamente uma alimentação e estilos de vida não saudáveis [2, 3,4,5].

Os primeiros indícios e sintomas da doença aparecem frequentemente durante a adolescência ou início da idade adulta, geralmente de forma insidiosa. Começa por se manifestar com sintomas pouco específicos tais como: perda de energia, iniciativa e interesses, isolamento, negligência com a aparência pessoal e higiene, humor depressivo e comportamento inadequado. Estes podem permanecer por semanas ou meses antes do surgimento de sintomas mais característicos da doença [5,6].

Os sintomas característicos da esquizofrenia são delírios e alucinações, transtornos de pensamento e fala, perturbação das emoções e afeto, *deficits* cognitivos, avolição (perda de interesse/ vontade) e depressão [5,6]. Doentes esquizofrénicos apresentam um *deficit* cognitivo generalizado, ou seja, possuem um desempenho mais baixo que a globalidade da população em uma variedade de testes cognitivos. As variações cognitivas seletivas mais comuns na esquizofrenia incluem *deficits* em atenção, memória e resolução de problemas [7,8].

Estudos epidemiológicos indicam que a incidência da doença é de 15,2 em 100 000 habitantes e que a probabilidade de desenvolver esquizofrenia é de 7,2 em 1000 habitantes, sendo que esta é mais elevada no sexo masculino comparativamente ao feminino (3:2). Doentes esquizofrénicos possuem uma esperança média de vida 20 anos inferior à de um indivíduo saudável. A taxa de suicídio é 4 a 9% superior à generalidade da população, contudo, a principal causa de morte está relacionada com causas naturais principalmente doenças cardiovasculares [8,9,10].

O tratamento da esquizofrenia é realizado recorrendo a terapia farmacológica, nomeadamente com anti psicóticos clássicos, como a Clorpromazina e o Haloperidol e anti psicóticos atípicos, tais como a Clozapina e Sulpiride [2,5].

Para além da terapia farmacológica a terapia nutricional desempenha um papel preponderante no tratamento das doenças mentais pelo facto de que o cérebro necessita de macro e micronutrientes para o seu funcionamento e desenvolvimento [3]. No caso da

esquizofrenia estudos demonstram que a terapia nutricional pode ter um efeito positivo na redução dos sintomas típicos da doença assim como a sua incidência [3,4].

A terapia nutricional deve ser específica para cada doente considerando fatores tais como o peso e o sexo, uma vez que estudos demonstram que o Índice de Massa Corporal (IMC) é superior em doentes esquizofrénicos comparativamente à generalidade da população e que o sexo feminino é mais suscetível ao aumento de peso [11,12,13].

A principal causa para este aumento de peso pode dever-se à terapia farmacológica, pois esta aumenta o apetite, diminui o metabolismo basal ou pode levar a efeitos colaterais endócrinos [5,12,13]. A sobrecarga ponderal torna-se preocupante pois esta associada a diversas co-morbilidades, tais como: *Diabetes Mellitus*, apneia de sono, hipoxia crónica, dislipidemia, doença articular degenerativa e algumas neoplasias, que por si só, constituem um fator de risco para doenças cardiovasculares [13,14,15,16].

Estudos demonstram que um aumento de peso na ordem dos 5% aumenta o risco de morbilidade e mortalidade precoce [13,14,15,16]. Assim, é fundamental considerar métodos que minimizem o impacto do ganho de peso induzido pela terapia farmacológica utilizada no tratamento da esquizofrenia assim como fornecer ao doente as quantidades corretas de micro e macronutrientes de modo a maximizar a atividade cerebral e reduzir a progressão da doença.

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura existente acerca do papel que o tratamento nutricional desempenha no tratamento da esquizofrenia.

## 2. Desenvolvimento

### 2.1. Padrão Alimentar e Exercício Físico

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a sintomatologia da esquizofrenia é mais acentuada em países onde existe uma ingestão elevada de gordura total, gordura saturada e alimentos com elevado índice glicémico [17].

Estudos demonstram que existe uma correlação entre o aumento da prevalência de doenças psiquiátricas e a deterioração da dieta ocidental, que apresenta défices nutricionais em vitaminas, minerais, ácidos gordos polinsaturados da série n-3 e aminoácidos, que são as carências nutricionais mais comuns nestas patologias [3,4]. Foi constatado que existe uma correlação positiva entre a ingestão de peixe e a baixa incidência de doenças mentais, consequência da ingestão de ácidos gordos polinsaturados da série n-3 [3,18].

A correlação mais sólida encontrada entre alimentação e esquizofrenia conclui que o estado mental destes doentes é agravado com o aumento do consumo de carne, ovos, açúcar refinado, e em menor grau, pelo consumo de laticínios e álcool [3,18].

O padrão alimentar dos doentes esquizofrénicos caracteriza-se por um consumo excessivo de gorduras, défice em fibras e vitaminas e ingestão abusiva de bebidas alcoólicas [19,20]. Comparativamente à generalidade da população possuem um consumo aumentado em natas e chocolate, bebidas alcoólicas e gaseificadas e um consumo diminuído em peixe, óleos vegetais e nozes (fontes de antioxidantes e ácidos gordos polinsaturados) [18,19,20].

Um estudo de intervenção nutricional publicado no *“The British Journal of Psychiatry”*, permitiu concluir que uma proporção inferior de doentes esquizofrénicos de ambos os sexos consumia os valores recomendados de peixe gordo, hortícolas, fruta e leite magro ou meio-gordo comparativamente à população saudável [21].

Outro estudo no qual foram aplicados questionários de frequência alimentar e diários alimentares, durante quatro dias, a 88 pacientes esquizofrénicos com excesso de peso ou obesidade, concluiu-se que o valor calórico total da dieta da população esquizofrénica é significativamente inferior à generalidade da população. Constatou-se que o que difere entre as duas populações em estudo não é a quantidade mas a qualidade da dieta alimentar praticada. Devido à medicação, que possui efeitos sedativos, os esquizofrénicos dormiam cerca de 10 horas por dia, saltando algumas refeições, o que se

traduz numa diminuição do valor calórico total diário mas também numa redução do valor calórico despendido [22].

Os doentes ingeriam diariamente apenas duas porções de fruta comparativamente às cinco porções consumidas pela população em geral e um consumo de açúcar extremamente elevada (20% do valor calórico total diário), o que indica um consumo excessivo de bebidas açucaradas, bolos e doces [22].

Os fatores socioeconómicos influenciam bastante as escolhas alimentares, sendo um dos principais responsáveis pela má alimentação dos doentes esquizofrénicos. A grande taxa de isolamento social, desemprego e hospitalizações frequentes existentes nesta população mantém os doentes num nível socioeconómico baixo. A falta de conhecimento e entendimento acerca dos cuidados de saúde e os défices cognitivos associados à doença tornam os esquizofrénicos menos capazes de escolher alimentos de melhor qualidade [22,23].

O exercício físico pode desempenhar um papel terapêutico no tratamento da saúde mental. Esta permite combater o sedentarismo e aliviar os estados de ansiedade ou depressão que surgem no decorrer da doença assim como propiciar ao doente interações sociais saudáveis [24].

A prática de exercício físico regular é bastante baixa na população esquizofrénica. Um estudo de uma amostra de 101 doentes revelou que apenas 15% praticavam uma atividade física semanal frequente, 48% uma atividade física ocasional e 38% afirmaram nunca praticar qualquer exercício físico. O autor do estudo sugere que por motivos práticos e económicos, correr, caminhar e andar de bicicleta são os exercícios mais recomendados para os doentes psiquiátricos [25].

## **2.2. Nutrição Pré-Natal**

A função cerebral é influenciada pela nutrição durante todo o ciclo de vida, desempenhando um papel preponderante na saúde e na doença [26].

O período pré-natal constitui um momento crucial no neuro-desenvolvimento, sendo um período particularmente vulnerável aos potenciais fatores de risco para a doença. Vários estudos evidenciam uma correlação entre as carências nutricionais no período pré-natal e o aumento do risco de esquizofrenia pelo facto de que uma nutrição adequada é vital para um desenvolvimento mental íntegro e saudável [27,28,29,30].

As principais carências nutricionais no período pré-natal descritas como risco potencial de esquizofrenia são: ácido fólico, Vitamina D, Ferro, Zinco e Cobre [27,28,29,30,31].

A suplementação de ácido fólico durante a gravidez é altamente recomendada pelo facto de prevenir malformação do tubo neural, prevenir aborto espontâneo e reduzir o risco de alterações neurológicas. Supõe-se também que a suplementação desta vitamina do complexo B9 diminui o risco de esquizofrenia [32].

Segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) a suplementação em ácido fólico deve iniciar-se o mais precocemente possível e a dose deverá ser de 0,4 mg por dia [33].

A relação entre a carência de vitamina D no período pré-natal e a incidência de doença esquizofrénica tem sido evidenciada pelo facto de nascerem mais indivíduos esquizofrénicos no inverno ou em meios urbanos e pelo papel crucial que esta vitamina desempenha no sistema nervoso, quer na fase do seu desenvolvimento, quer na fase adulta [30,31,32,34]. Segundo a *Food and Nutrition Board* e o *Institute of Medicine* a ingestão adequada de vitamina D durante o período de gestação deve ser de cerca de 5 mg diariamente [35].

O Ferro desempenha um papel importantíssimo no desenvolvimento cerebral do feto, na prevenção da anemia materna e infeções durante a gestação. As necessidades de Ferro para gestantes são de 27 mg diários pelo que se torna muito difícil obter esta quantidade apenas com recurso à alimentação, assim a suplementação deste mineral de 30 a 60 mg por dia é altamente recomendada [33,35].

Assegurar um aporte correto de Cobre beneficia o prognóstico pós-natal e assegura um correto desenvolvimento cerebral. A suplementação de 1 mg diário deste mineral é recomendada [36,37].

A deficiência em Zinco durante a gestação associa-se a morte embrionária e fetal, baixo peso à nascença, retardo do crescimento intrauterino, síntese diminuída de proteínas pancreáticas, diminuição da síntese de ADN, depressão persistente da função imunológica, aberrações cromossómicas, retardo de crescimento intrauterino, prematuridade e anomalias neurológicas com alterações na estrutura e função do cérebro. Um aporte adequado de Zinco durante a gestação é vital de modo a manter as concentrações plasmáticas ideais para o desenvolvimento do feto [35,38,39].

Durante a gestação a concentração de Zinco no plasma materno diminui devido a várias alterações fisiológicas, aumento da absorção e transferência fetal, assim, a sua

suplementação é também aconselhada. Segundo *Maohmed* e seus colaboradores a suplementação deste mineral durante a gravidez deve ser de 15 a 44 mg por dia [35,38,39,40].

Estudos demonstram uma relação entre o baixo consumo de alimentos ricos em ácidos gordos polinsaturados da série n-3, durante a gestação, e o desenvolvimento de esquizofrenia. O baixo consumo de pescado implica um aumento do risco de redução do volume cerebral, do perímetro cefálico e défices cognitivos [41, 30].

### **2.3. Aminoácidos**

Indivíduos esquizofrénicos apresentam níveis anormais de aminoácidos no plasma sanguíneo e tem sido investigada a hipótese de os utilizar como um bio marcador de monitorização do tratamento anti psicótico. Aminoácidos como o triptofano e a tirosina desempenham um papel crucial na doença pois são os responsáveis pela síntese de moléculas de serotonina e dopamina, respetivamente, as quais estão intimamente ligadas ao desenvolvimento de esquizofrenia e progressão da doença [42,43].

Indivíduos esquizofrénicos apresentam concentrações baixas de triptofano, assim como uma proporção diminuída entre este aminoácido e outros tais como fenilalanina, valina, leucina e tirosina. O défice de triptofano não permite uma síntese adequada de serotonina, assim, a quantidade deste neurotransmissor que atravessa a barreira hematoencefálica é diminuída. O triptofano é um aminoácido essencial e portanto é necessário obtê-lo a partir da alimentação [3,42,43].

Há algumas evidências de que a serotonina desempenha um papel nos sintomas negativos da esquizofrenia, contudo, os efeitos da carência de triptofano no organismo revelam-se bastante complexos [42,43].

Os estudos realizados de modo a estabelecer uma relação entre as carências de triptofano com a produção de serotonina e a consequente patogénese da esquizofrenia são contraditórios. A maioria dos estudos realizados utiliza a mesma metodologia denominada “*Tryptophan Depletion*”, que consiste em diminuir os níveis de triptofano no organismo de modo a inibir a síntese de serotonina e analisar os efeitos que este processo implica nos sintomas dos doentes esquizofrénicos [42,43,44,45]. Num estudo foi observado que a diminuição do triptofano leva a um agravamento dos sintomas depressivos mas não suscitava alterações nos sintomas psicóticos [44] e noutro que os sintomas psicóticos

negativos eram agravados [45]. Um estudo mais recente que os anteriormente citados revelou que a depleção de triptofano em doentes que estavam a realizar terapia farmacológica levou a uma melhoria das funções cognitivas [46]. As conclusões destes estudos são bastante contraditórias e portanto mais estudos são necessários de modo a comprovar os verdadeiros efeitos da carência de triptofano no organismo dos esquizofrénicos e a forma como este deve condicionar a dieta destes doentes.

A serina é o aminoácido essencial mais estudado no âmbito da esquizofrenia pois desempenha um papel importantíssimo como co-transmissor, regulando o N-metil-D-aspartato que é um recetor do glutamato, molécula predominante no controlo da plasticidade sináptica e na função da memória [43,47].

Vários estudos demonstram que a população esquizofrénica apresenta níveis de D-serina diminuídos no plasma e no cérebro comparativamente aos controlos, o que sugere um possível papel deste aminoácido na doença [43,47].

Foi constatada uma melhoria dos sintomas da doença com uma administração diária de doses elevadas de D-serina (2g por kg de peso) isolada ou em combinação com terapia farmacológica, nomeadamente anti-psicóticos atípicos. Em estudos realizados com roedores constatou-se uma melhoria dos défices comportamentais similares aos sintomas negativos que existem na população esquizofrénica graças à inativação da diamino oxidase (responsável pela metabolização da D-Serina). Atualmente estudos em desenvolvimento de alguns inibidores da diamino oxidase demonstram uma biodisponibilidade de D-serina superior ao que se pensava, o que poderá permitir uma menor administração de D-serina a doentes esquizofrénicos com os mesmos efeitos benéficos [43,47,48,49].

#### **2.4. Ácidos Gordos Polinsaturados da Série n-3 e n-6**

Os ácidos gordos essenciais desempenham um papel importante na saúde humana. Fornecem energia e integram a constituição das membranas celulares pelo que uma dieta alimentar rica nestes componentes é vital. Auxiliam na absorção de nutrientes essenciais e na expulsão de resíduos prejudiciais ao organismo graças à função que desempenham nas membranas celulares. São importantes para um desenvolvimento infantil adequado pois auxiliam os sistemas: cardiovascular, reprodutivo, nervoso e imunológico e cruciais para o desenvolvimento neural e maturação dos sistemas sensoriais. O sistema nervoso central é constituído por uma percentagem elevada de lípidos sendo que 35% dos lípidos cerebrais são ácidos gordos polinsaturados. As membranas dos neurónios são maioritariamente

formadas por fosfolípidos ricos em ácidos gordos polinsaturados, principalmente da série n-3 e n-6. Os ácidos gordos ómega-3 podem ser obtidos através do consumo de peixe e algumas plantas e os ómega-6 através da maior parte dos óleos vegetais [50,51,52].

Estudos demonstram que indivíduos esquizofrénicos apresentam níveis deficitários de ácidos gordos polinsaturados ómega-3 e ómega-6 no cérebro comparativamente à população saudável. Algumas evidências sugerem uma alteração de fosfolípidos e uma alteração do metabolismo dos ácidos gordos polinsaturados em doentes esquizofrénicos, contudo, há contradições quanto ao tipo de ácido gordo polinsaturado deficiente: ómega-3, ómega-6 ou ambos [50,51,52,53].

Christensen e Christensen constataram que quanto menor o consumo de gordura total e gordura saturada e maior o consumo de gorduras provenientes de peixe, vegetais e animais marinhos melhor o prognóstico da doença, sugerindo também que os sintomas da esquizofrenia podem ser influenciados pela dieta [54].

Um estudo dinamarquês demonstrou a existência de um melhor prognóstico de esquizofrenia nas localidades onde o consumo de ácidos gordos ómega-3 é mais elevado e outro estudo realizado em diversos países da América do Norte, Ásia, África e Europa demonstrou uma correlação entre o consumo diminuído de peixe e o aumento da prevalência de esquizofrenia nestes países. O contrário também se verificou, constatando-se que em países onde existia um consumo elevado de peixe a prevalência de esquizofrenia era mais baixa [54,55].

O consumo de ácido eicosapentaenóico, que pode ser encontrado em óleo de peixe, sardinhas, salmão e outros pescados tem suscitado melhorias em doentes depressivos e pode também ser útil no tratamento da esquizofrenia. Demonstrou-se que com uma ingestão diária os doentes mantêm um humor mais equilibrado e uma melhor circulação sanguínea [53,54,55,56].

Um estudo demonstrou que doentes esquizofrénicos aos quais foi administrada uma dose diária de 2g de ácido eicosapentaenóico ocorreram uma diminuição da sintomatologia da doença e necessitaram de menos medicação [56].

Amminger e seus colaboradores realizaram um estudo no qual administraram 1,2 mg de ómega-3 diariamente a doentes esquizofrénicos e verificaram uma redução significativa de psicoses e uma melhoria sintomática e funcional durante todo o período de acompanhamento [57].

Apesar do grau de benefício e da dosagem ideal de ácido eicosapentaenóico não serem ainda totalmente claros, vários estudos verificam que a sua administração em

doentes esquizofrénicos é vantajosa e portanto deverão ser tidos em conta na terapia [56,57,58].

Em doentes esquizofrénicos a suplementação com ácido docosahexanóico inibe o efeito do ácido eicosapentaenóico, portanto, em caso de suplementação é recomendada apenas a deste último, uma vez que na maioria dos casos o organismo sintetiza o ácido docosahexanoico de que necessita [3].

A população esquizofrénica deve ser encorajada à prática de uma alimentação saudável e rica em ácidos gordos essenciais. A suplementação de ácidos gordos polinsaturados da serie n-3 é aconselhada se a quantidade obtida através da alimentação não for suficiente. Esta suplementação apresenta um efeito protetor do sistema circulatório e das doenças cardiovasculares pelo que se torna bastante benéfica [3,59,60].

## **2.5. Minerais**

Oligoelementos essenciais como Selénio (Se), Manganês (Mn), Cobre (Cu), Zinco (Zn) e Ferro (Fe) desempenham um papel crucial nas vias metabólicas e têm sido estudados no âmbito de doenças autoimunes, neurológicas e psiquiátricas [61].

Foi constatado que estes oligoelementos se encontram em concentrações alteradas em doentes esquizofrénicos e que o défice ou excesso destes pode estar relacionado com a fisiopatologia da doença [61].

O Selénio desempenha um papel importante na proteção anti oxidativa contra os radicais livres das membranas, lipoproteínas e ácidos nucleicos. Uma deficiência neste mineral está relacionada com diversas patologias tais como cardiomiopatias e miocardites. Algumas evidências sugerem que o Selénio poderá desempenhar também um papel crucial no Sistema Nervoso Central [61,62,63].

A população esquizofrénica apresenta níveis diminuídos de Selénio o que poderá contribuir para uma suscetibilidade no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Um estudo realizado por Vaddadi e seus colaboradores comparou quatro grupos distintos: doentes com distúrbios comportamentais, esquizofrénicos em tratamento com Clozapina e um grupo de indivíduos saudáveis. O autor observou que os níveis de Selénio se encontravam mais baixos nos esquizofrénicos sujeitos ao tratamento com Clozapina comparativamente a todos os outros grupos envolvidos no estudo, pelo que estes se encontram muito mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças

cardíacas. Contudo, mais estudos clínicos são necessários para explorar esta observação e as suas implicações no tratamento de doentes esquizofrénicos [61,62,63].

O Manganês encontra-se em quantidades baixas no plasma de doentes esquizofrénicos. Este elemento é importante pois ativa numerosas enzimas tais como hidrólases, transferases, quinases e descarboxilases e é também constituinte de outras. O Manganês ativa enzimas associadas ao metabolismo de ácidos gordos e síntese de proteínas e está envolvido na função neurológica. As Ingestões Dietéticas de Referências são de 2,3 mg/ dia para homens e 1,8 mg/ dia para mulheres [64,65,66].

Estudos demonstram que indivíduos esquizofrénicos apresentam níveis elevados de Cobre no plasma. Um nível excessivo deste elemento pode implicar uma desregulação do sistema dopaminérgico uma vez que este faz parte da constituição de metaloenzimas envolvidas neste sistema tais como a tirosina e a B-hidroxilase. Num estudo de caso de uma doente do sexo feminino com 24 anos de idade, realizado de modo a avaliar a relação entre o Cobre, sintomas negativos da esquizofrenia e contraceptivos orais (que aumentam os níveis de Cobre no plasma), constatou-se que durante o período em que a doente ingeria apenas antidepressivos os sintomas da doença eram controlados assim como os níveis de Cobre. Quando a paciente introduziu os contraceptivos orais os níveis de Cobre aumentaram exponencialmente e os sintomas esquizofrénicos foram exacerbados. Posteriormente, após retirar os contraceptivos os níveis de Cobre voltaram a diminuir e os sintomas esquizofrénicos voltaram a estabilizar [67,68,69].

A deficiência em Ferro tem sido observada em doentes esquizofrénicos. Este elemento é crucial para um funcionamento normal do Sistema Nervoso Central pois a sua biodisponibilidade condiciona a produção de neurotransmissores, um correto funcionamento do sistema dopaminérgico e das funções cognitivas que se encontram intimamente ligados à esquizofrenia [61,67].

O Zinco é um elemento fundamental para o crescimento e desenvolvimento. Estabiliza as membranas celulares e é crucial para a maturação e funcionamento do cérebro. Baixos níveis deste mineral resultam em disfunções cerebrais e dificuldade de aprendizagem pelo que os baixos níveis de Zinco têm sido associados à esquizofrenia [70].

Verificou-se que a normalização dos valores de Zinco em doentes esquizofrénicos tem benefícios nos sintomas da doença. As necessidades deste mineral são de 17 mg/ dia para homens e 8 mg/dia para mulheres e caso não seja possível atingir estes valores através da alimentação a suplementação é aconselhada com uma prescrição máxima de 40 mg/ dia.

Esta suplementação deverá ser realizada em jejum e nunca em conjunto com outros minerais pois, caso contrário, a biodisponibilidade de Zinco seria reduzida [70].

## **2.6. Vitamina D**

Vários estudos revelam uma associação entre níveis reduzidos de Vitamina D e o desenvolvimento de esquizofrenia. Contudo, a forma como esta associação é estabelecida permanece incerta devido à falta de estudos experimentais sobre o assunto [30,31,34].

A Vitamina D atua na mobilização do cálcio e saúde dos ossos e no Sistema Nervoso Central, tanto na fase de desenvolvimento como na fase adulta. Pode ser obtida através da exposição solar ou em alimentos tais como o peixe, margarina, ovos e leites enriquecidos [30,31,34].

Esta vitamina é classificada como um neuro-esteroide pela função importante que desempenha no Sistema Nervoso Central. As enzimas que são necessárias para a síntese do metabolito ativo desta vitamina, o 1,25(OH)<sub>2</sub>D, e o seu recetor (RVD) encontram-se no cérebro. Estes aspetos salientam a importância que a Vitamina D desempenha no Sistema Nervoso Central, sendo que, o seu défice está associado ao desenvolvimento de autismo, Parkinson, declínio cognitivo e esquizofrenia [30,31,34].

O efeito das estações do ano na epidemiologia da esquizofrenia é considerada a descoberta mais sólida no âmbito deste estudo, verificando-se que indivíduos nascidos durante o Inverno ou Primavera possuem uma maior probabilidade de desenvolver a doença do que aqueles nascidos durante o Verão ou Outono. Constatou-se também que a probabilidade de desenvolver a doença é mais elevada em indivíduos que vivem em altas altitudes, que habitam em áreas urbanas comparativamente aos que habitam em áreas rurais, em indivíduos de raça negra de segunda geração que migram para climas mais frios e em recém-nascidos com carências nutricionais de Vitamina D. Um estudo Dinamarquês estimou que estes recém-nascidos possuem uma probabilidade duas vezes superior de desenvolver esquizofrenia ao longo da vida comparativamente à generalidade da população [30,31,34].

Caso a Vitamina D necessária não seja obtida através da exposição solar e/ ou alimentação adequada a suplementação poderá ser uma forma de prevenir ou atenuar os sintomas da esquizofrenia, contudo, a dosagem de suplementação necessária para estes doentes permanece por esclarecer [71].

### 3. Análise Crítica/ Conclusão

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica complexa e multifatorial, dependendo de fatores tais como: predisposição genética e fatores ambientais nomeadamente, uma alimentação e estilos de vida não saudáveis [1,2,3,4,5].

O padrão alimentar destes doentes caracteriza-se por um consumo excessivo de gorduras, défice em fibras, vitaminas, óleos vegetais e nozes e uma ingestão abusiva de bebidas alcoólicas e gaseificadas [18,19,20] Aliado a esta má alimentação verifica-se uma prática de exercício físico bastante reduzida o que se torna bastante preocupante tendo em conta as características desta população. Hábitos mais saudáveis poderiam proporcionar a estes doentes uma melhor qualidade de vida, combatendo o sedentarismo e melhorando os estados de ansiedade e depressão proporcionando interações sociais saudáveis [24].

Relativamente à nutrição pré-natal é possível concluir que as carências nutricionais que afetam o feto podem ter repercussões futuras e aumentar a probabilidade de o indivíduo desenvolver esquizofrenia na idade adulta. As carências em ácido fólico, Vitamina D, Ferro, Zinco e Cobre assim como o consumo de ácidos gordos polinsaturados da serie n-3 e n-6 devem ser levados em particular atenção. A suplementação destes nutrientes, principalmente de ácido fólico e Ferro, devem ser consideradas quando a gestante não obtém as quantidades necessárias através da alimentação [27,28,29,30,31,32,33,34,35,41].

Os aminoácidos desempenham um papel importante na esquizofrenia pois a fisiopatologia da doença associa-se a distúrbios no metabolismo destes macronutrientes. O triptofano e a tirosina são os aminoácidos “em destaque” pelo facto de serem os responsáveis pela síntese de serotonina e dopamina, respetivamente, moléculas ligadas ao desenvolvimento e progressão da esquizofrenia. Evidências sugerem que esquizofrénicos possuem baixos níveis de triptofano e têm sido realizados vários estudos de modo a estabelecer uma relação entre os baixos níveis deste aminoácido, a produção de serotonina e as conseqüentes manifestações nos sintomas negativos da doença. Contudo, os estudos revelaram-se bastante contraditórios pelo facto de que a carência de triptofano no organismo se revela um processo bastante complexo. Mais estudos são necessários de modo a comprovar os verdadeiros efeitos da carência de triptofano no organismo dos esquizofrénicos e a forma como este deve condicionar a dieta destes doentes [3,42,43,44,45,46].

Relativamente a serina constatou-se uma melhoria dos sintomas da doença com uma administração diária de doses elevadas de D-serina (2g por kg de peso) isolada ou em combinação com terapia farmacológica, nomeadamente anti psicóticos atípicos pelo que a suplementação deste aminoácido pode ser incluída no tratamento [43,47,48,48,49].

Os esquizofrénicos apresentam níveis deficitários de ácidos gordos polinsaturados ómega-3 e ómega-6 sendo que uma alimentação rica nestes componentes tem efeitos benéficos nos sintomas da doença. Assim, uma alimentação rica em pescado, vegetais e animais marinhos deve ser encorajada. Em caso de suplementação o ácido eicosapentaenóico revela-se a melhor opção pois melhora a sintomatologia da doença assim como um efeito protetor do sistema circulatório e das doenças cardiovasculares [3,50,51,52,53,59,60].

Oligoelementos como o Selénio (Se), Manganês (Mn), Cobre (Cu), Zinco (Zn) e o Ferro (Fe) encontram-se alterados nos esquizofrénicos implicando consequências negativas no prognóstico e sintomatologia destes doentes, pelo que a sua vigia e terapia nutricional recorrendo a uma alimentação rica nestes componentes ou a suplementação se torna vital [61,62,63,64,65,66,67,70].

À semelhança do período pré-natal um aporte adequado de Vitamina D ao longo da vida revela-se importante pelo papel crucial que esta desempenha ao nível do Sistema Nervoso Central [30,31,34,71].

A terapia nutricional desempenha um papel crucial no tratamento da esquizofrenia e pode trazer inúmeros benefícios para a sintomatologia e progressão da doença, quer como monoterapia ou em conjunto com terapia farmacológica típica da doença. Esta deve ser específica para cada doente considerando fatores tais como o peso e o sexo, uma vez que estudos demonstram que o Índice de Massa Corporal (IMC) é superior em doentes esquizofrénicos comparativamente à generalidade da população e que o sexo feminino é mais suscetível ao aumento de peso [11,12,13].

A esquizofrenia revela-se uma patologia assustadora mas de certa forma fascinante, permanecendo ainda hoje um verdadeiro mistério em alguns aspetos do seu desenvolvimento, progressão e sintomatologia.

A realização deste trabalho permitiu-me adquirir novos conhecimentos acerca desta patologia e constatar o papel importantíssimo que a terapia nutricional desempenha no seu prognóstico e tratamento.

Uma das maior dificuldades encontradas durante a realização do trabalho é o facto de a bibliografia que estabelece uma relação entre a nutrição e a esquizofrenia ser escassa no nosso país tendo que recorrer maioritariamente a bibliografia estrangeira.

#### 4. Bibliografia

1. Faludi, G., P. Dome, and J. Lazary, “*Origins and perspective of the schizophrenia research.*” *Neuropsychopharmacol Hung*, 2011. 13(4): p. 185 - 192.
2. Bloye, D. and S. Davies, “*Lo esencial en Psiquiatria.*” 1ª edição, 1998: Harcourt.
3. Lakhan, S.E. and K.F. Vieira, “*Nutritional therapies for mental disorders*” *Nutr J*, 2008. 7(2): p. 2.
4. 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.
5. Salgado, J. V., Hetem, L. A., & Sandner, G. (2006). “*Modelos experimentais de esquizofrenia – uma revisão.*” *Revista Brasileira Psiquiatria*, 28(2), 135-141.
6. Vallada Filho, H., & Busatto Filho, G. (1996). “*Esquizofrenia.*” P. Almeida, L. Dractu & R. Laranjeira (Orgs.), *Manual de psiquiatria* (pp. 127-150). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
7. Lapish, C., et al., “*A preclinical assessment of D,L-govadine as a potencialantipsychotic and cognitive enhancer*” *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011: p. 1 - 15.
8. Lobato, M.I., et al., *Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia.* *Braz J Med Biol Res*, 2001. 34(2): p. 155-63.
9. McGrath, J., et al., “*Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence,Prevalence, and Mortality*” *Epidemiologic Reviviews*, 2008. 30: p. 67-76.
10. Kraemer, S., et al., “*Prevalence of metabolic syndrome in patients with schozifrenia, and metabolic changes after 3 months of tretament with antipsichotics - results from a German observational study.*” *BMC Psychiatry*, 2011. 11: p. 1-11.
11. Laurse, 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.
12. Allison, D., J. Mentore, and M. Heo, “*Antipsichotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis.*” *Am J Psychiatry*, 1999. 156: p. 1686- 1696.

13. 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
14. Kraemer, S., et al., “*Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizofrenia, and metabolic changes after 3 months of treatment with antipsychotics - results from a German observational study.*” *BMC Psychiatry*. 2011
15. 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.
16. Hert, M.D., et al. “*Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review.* *World Psychiatry.*” 2009. 8: p. 15-22.
17. Amani, R. “*Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects?*” *BMC Psychiatry*, 2007
18. 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.
19. Evans S, Newton R, Higgins S. “*Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial.*” *Aust N Z J Psychiatry.* 2005; 39: 479-486.
20. Allison, D., J. Mentore, and M. Heo, *Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis.* *Am J Psychiatry*, 1999. 156: p. 1686-1696.
21. McCreadia RG, Kelly C, Connolly M, Williams S, Baxter G, Lean M et al. “*Dietary Improvement in people with Schizophrenia: randomized controlled trial.*” *Br J Psychiatry.* 2005
22. Henderson DC, Borba CP et al. “*Dietary intake profile in patients with schizophrenia.*” *Ann Clin Psychiatry.* 2006
23. Holmerg SK, Kane C. “*Health and self-care practices of persons with schizophrenia.*” *Psychiatr Serv.* 1999. Pág: 827-829
24. Nahas, M. V. “*Atividade física, saúde e qualidade de vida – conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo.*” Londrina: Midiograf. 2001
25. Archie S et al. “*Psychotic disorders, eating habits and physical activity: who is ready for lifestyle changes?*” *Psychiatr Serv.* 2007; 58. Pág: 233-239.
26. Dauncey, M. “*Novos Conhecimentos sobre Nutrição, Genes e Doenças do Cérebro*”. *Revista Nutrição em Pauta.* 2013

27. Buchanan RW, Carpenter WT. “*Schizophrenia and other psychotic disorders. In: Kaplan & Sadock’s comprehensive textbook of psychiatry (8th Edition).*” Sadock B, Sadock V. (eds). Lippincott Williams & Williams; 2005:1329-95.
28. Insel, B., et al., *Maternal Iron Deficiency and the Risk of Schizophrenia in Offspring.* Arch Gen Psychiatry, 2008. 65: p. 1136 - 1144.
29. 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.
30. Brown, A. and E. Susser, “*Prenatal Nutricional Deficincy and Risk of Adult Schizophrenia.* Schizofrenia Bulletin”. 2008. 34: p. 1054 - 1063.
31. 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.
32. Brown, A. and E. Susser, “*Prenatal Nutricional Deficincy and Risk of Adult Schizophrenia.* Schizofrenia Bulletin.” 2008. 34: p. 1054 - 1063.
33. OMS. “*Diretriz: Suplementação diária de ferro e ácido fólico em gestantes.*” Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2013.
34. Eserian, JK. Eugênia, EA. “*Associação Entre Níveis de Vitamina D e Esquizofrenia: Evidências Epidemiológicas e Pré-Clínicas.*” Instituto Adolfo Lutz, São Paulo-SP, Brasil. 2013
35. Joana de Moura Lucyk1, Rosemeire Victória Furumoto. “*Necessidades nutricionais e consumo alimentar na gestação: uma revisão.*” Com. Ciências Saúde. 2008;19(4):353-363
36. Aguilar-Valles, A., C. Flores, and G. Luheshi, “*Prenatal Inflammation-Induced Hypoferremia Alters Dopamine Function in the Adult Offspring in Rats: Relevance for Schizophrenia.*” Plos One, 2010. 5(6).
37. Imdad, A. and Z. Bhutta, “*Routine Iron/ Folate Supplementation During Pregnancy: Effect on Maternal Anaemia on Birth Outcomes.*” Pediatric and Perinatal Epidemiology, 2012. 26: p. 168 - 177.
38. 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.
39. Wapnir RA. “*Protein Nutrition and Mineral Absorption.*” CRC Press. 1990
40. Mahomed, K., Z. Bhutta, and P. Middleton, “*Zinc Supplementation for Improving Pregnancy and Infant Outcome.*” Cochrane Review, 2008(4).

41. Das, U. “*Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathology of schizophrenia.*” Elsevier Science B.V., 2012.
42. Bell, C., J. Abrams, and D. Nutt, “*Tryptophan depletion and its implications for psychiatry.*” *The British Journal of Psychiatry*, 2001. 178: p. 399 – 405
43. Luca, V et al. “*Peripheral Amino Acid Levels in Schizophrenia and Antipsychotic Treatment*”. Official Journal of Korean Neuropsychiatric Association. 2008
44. D’Sousa, D. et al. “*Tryptophan depletion paradigma: implications for schizophrenia.*” *Biological Psychiatry*. 1994
45. Sharma, R. P, Shapiro. E, Kamath, S. K, et al. “*Acute dietary tryptophan depletion: effects on schizophrenic positive and negative symptoms.*” *Neuropsychobiology*. 1997
46. Golightly, K. Lloyd, J and Hobson, J. “*Effect of tryptophan depletion on cognition in schizophrenia*”. *Journal of Psychopharmacology*. 1999
47. Ramakers GJA. “*Rho proteins, mental retardation and the cellular basis of cognition.*” *Trends Neurosci.* 2002;25(4):191-9
48. Al-Niaimi S et al. “*New perspectives and directions in schizophrenia therapeutics: advances related to non-dopaminergic systems.*” *Revista Brasileira de Psiquiatria.* vol 32 - nº4. Dez 2010
49. 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.
50. Guiné, R. & Henriques, F. (2011). O Papel dos Ácidos Gordos na Nutrição Humana e Desenvolvimentos Sobre o Modo Como Influenciam a Saúde. *Millenium*, 40: 7-21.
51. Hedelin, M., et al. “*Dietary intake of fish, omega-3, omega-6, polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychoticlike symptoms in a cohort of 33000 women from the general population.*” *BMC Psychiatry*, 2010. 10(38).
52. 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.
53. Eskinazi, BG. “*Consumo de lipídeos e obesidade em pacientes com esquizofrenia*”. Porto Alegre, 2011.
54. Christensen O, Christensen E. “*Fat consumption and schizophrenia.*” *Acta Psychiatr Scand*. 1998
55. Kinney, Dennis K, 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?*” *Schizophrenia Bulletin*. 2009

56. Peet, M. Horrob, F. “*A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistente schizophrenic symptoms.*” J Psychiatr Res. 2002
57. Amminger, Paul G, et al. “*Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial.*” Arch Gen Psychiatry. 2010
58. Berger Gregor, et al. “*Ethyl-eicosapentaenoic acid (E-EPA) supplementation in early psychosis: A double-blind randomised placebo controlled add on study in 80 drug-naive first episode psychosis patients*” J. Clin. Psychiatry. 2007
59. Emsley, R., et al., “*Safety of the omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA) in psychiatric patients: Results from a randomized, placebocontrolledtrial.*” Elsevier Science B.V., 2008. 161: p. 284 - 291.
60. Zendegs, J.C.S., G.D. Pimentel, and M.R. Priel, “*Ácidos graxos omega 3 e tratamento da esquizofrenia.*” Rev Psiq Clin, 2010. 37(5): p. 223 - 227.
61. 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.
62. K. S. Vaddadi E. Soosai & G. Vaddadi. “*Low blood selenium concentrations in schizophrenic patients on clozapine.*” Blackwell Publishing Ltd Br J Clin Pharmacol, 2002. 55, 307–309
63. 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.
64. MAHAM, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. Krause: “*Alimentos, nutrição e dietoterapia.*” 12ª edição. 2012
65. Saric M, Lucchini R. Manganese. In: “*Handbook of the toxicology of metals*” eds Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, pub Academic Press, Elsevier, London 2007; ISBN 978-0-12-369413-3, pp 645- 674.
66. Mergler D, Baldwin M. “*Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update.*” Environ Res 1997;73:92-100.
67. Rahman, M., et al., “*Zinc, Manganese, Calcium, Copper, and Cadmium Level in the Scalp Hair Samples of Schizophrenic Patients.*” Biological TraceElement Research, 2009. 127: p. 102 - 108.
68. 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

69. Carl C. Pfeiffer e Richard Mailloux. "*Excess Copper as a Factor in Human Diseases.*" Journal of Orthomolecular Medicine Vol. 2. No. 3, 1987
70. 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.
71. Gracious, B., et al., "*Vitamin D deficiency and psychotic features in mental ill adolescents: A cross-sectional study*" Bio Med Central, 2012.