



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

RÍVIA RACHEL DA COSTA GRILO

**EFEITOS ADVERSOS METABÓLICOS DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS: uma
revisão da literatura**

BRASÍLIA
2020

RÍVIA RACHEL DA COSTA GRILO

**EFEITOS ADVERSOS METABÓLICOS DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS: uma
revisão da literatura**

Monografia apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Bacharel no
Programa de Graduação da Faculdade de
Farmácia da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Angélica Amato.

BRASÍLIA
2020

RÍVIA RACHEL DA COSTA GRILO

**EFEITOS ADVERSOS METABÓLICOS DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS: uma
revisão da literatura**

Monografia apresentada como requisito
parcial à obtenção do grau de Bacharel no
Programa de Graduação da Faculdade de
Farmácia da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Angélica Amato.

Aprovado em: _____ de _____ de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Angélica Amorim Amato
(Orientadora – Presidente)

Prof.^a Louise Tavares Garcia Pereira
(Membro)

Prof.^a Nadyellem Graciano da Silva
(Membro)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, pela saúde e por todas as bênçãos concedidas neste ano desafiador.

Ao meu falecido pai, Ernando Grilo, por toda a educação moral, pelo incentivo nos estudos e exemplo de vida íntegra e batalhadora. À minha mãe, Adelaide Costa, minha melhor amiga e companheira, que esteve ao meu lado em todos os momentos importantes, me orientando, apoiando e transmitindo fé. À toda a minha família, amigos e ao meu namorado que estão comigo em dias bons e ruins, se orgulham da minha caminhada profissional e torcem para o meu sucesso.

À minha orientadora, Angélica Amato, que tive o privilégio de ter como professora no 2º semestre do meu curso, educadora de uma sabedoria ímpar, prestativa e muito gentil; obrigada por toda a dedicação, compreensão e ensinamentos que foram essenciais para a realização dessa pesquisa e para o meu crescimento profissional.

Dedico a minha pesquisa à todas as pessoas com transtornos mentais, que na antiguidade enfrentaram o estigma da sociedade e a ausência de um tratamento eficaz. Que nossas pesquisas em saúde mental sejam para a reconstrução de um cuidado mais amplo, inclusivo e humanizado.

GRILO, Rívia Rachel da Costa.

Efeitos adversos metabólicos dos antipsicóticos atípicos: uma revisão da literatura/ Rívia Rachel da Costa Grilo; orientadora Angélica Amato. – Brasília, 2020. 42 p.

Monografia (Graduação – Farmácia) – Universidade de Brasília, 2020.

1. Revisão da literatura. 2. Antipsicóticos. 3. Esquizofrenia. 4. Ganho de peso.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A introdução dos antipsicóticos atípicos ou de segunda geração, na prática clínica foi um grande avanço no tratamento da esquizofrenia e de outras psicoses. Contudo, devido aos efeitos adversos metabólicos dos fármacos atípicos aumentou a mortalidade por doenças cardiovasculares, que é a principal causa de morte entre pacientes esquizofrênicos. Apesar da compreensão das alterações metabólicas e bioquímicas dessas drogas, os mecanismos farmacológicos envolvidos em seus efeitos adversos permanecem desconhecidos. **OBJETIVOS:** Descrever as alterações metabólicas dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia em uso de fármacos atípicos; verificar as maiores variações durante um intervalo de tempo. Descrever os fatores relacionados à ocorrência dos efeitos metabólicos adversos dos antipsicóticos. **MÉTODOS:** Nos dias 10 e 11 de setembro de 2020, foi realizada uma busca na base de dados Medline/PUBMED, para a busca de artigos originais que tenham tido como objetivo descrever a ocorrência de efeitos metabólicos adversos associados ao uso de antipsicóticos. Foram extraídos dados metabólicos de 5 estudos originais, de pacientes adultos (≥ 18 anos) de ambos os sexos, em uso de antipsicóticos atípicos pelo tempo mínimo de 2 semanas e máximo de 1 ano. Avaliadas alterações nas medidas antropométricas (índice de massa corporal (IMC), peso, circunferência abdominal), perfil lipídico, glicemia, pressão arterial, hormônios reguladores do apetite (grelina e adiponectina), citocina pró-inflamatória (TNF- α) e a eficácia do tratamento pela escala psicopatológica PANSS (Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa). **RESULTADOS:** Nos estudos houve uma desregulação metabólica geral em pacientes diagnosticados com esquizofrenia (DSM-IV) em uso de antipsicóticos atípicos. Registros de IMC estavam presentes em todos os estudos, nos quais identificou-se variações de até 20%, em 12 meses de tratamento. Registros de peso corporal estavam presentes em 2 estudos com ganho de peso de até 4,9kg no período de ≥ 3 meses. Medidas da circunferência abdominal estavam presentes em 2 estudos com ganho até de 1,92 cm em 2 meses de tratamento. Ainda as alterações nos dados bioquímicos de: hormônios reguladores do apetite (grelina, adiponectina e insulina), citocina pró-inflamatória (TNF- α), perfil lipídico (LDL, HDL, colesterol total e apolipoproteína B-100), triglicerídeos, pressão arterial também foram associados aos efeitos adversos metabólicos dos fármacos atípicos, especialmente de clozapina e olanzapina. **CONCLUSÃO:** Os dados analisados mostraram a importância da monitorização, na prática clínica, dos efeitos adversos metabólicos em pacientes que fazem uso de antipsicóticos. E a necessidade de novas pesquisas para o desenvolvimento de fármacos com maior tolerabilidade para os pacientes.

Palavras-chave: Antipsicóticos. Síndrome X metabólica. Esquizofrenia. Ganho de peso.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The introduction of atypical or second-generation antipsychotics in clinical practice was a major advance in the treatment of schizophrenia and other psychoses. However, due to the adverse metabolic effects of atypical drugs, the risk of mortality from cardiovascular diseases increases, which is the main cause of death among patients with schizophrenia. Despite the understanding of the metabolic and biochemical changes associated with these drugs, the pharmacological mechanisms involved in their adverse effects remain unknown. **OBJECTIVES:** To describe the metabolic changes of patients diagnosed with schizophrenia using atypical drugs, and describe factors related to the occurrence of adverse metabolic effects of antipsychotics. **METHODS:** On September 10 and 11, 2020, a search was carried out in the Medline / PUBMED database for studies that aimed to describe the occurrence of adverse metabolic effects associated with the use of antipsychotics. **RESULTS:** In all studies, there was general metabolic dysregulation in patients diagnosed with schizophrenia (DSM-IV) using antipsychotics. BMI records were present in all studies, in which variations of up to 20% were identified in 12 months of treatment. Body weight records were present in two studies with weight gain of up to 4.9 kg in the period ≥ 3 months. Measurements of waist circumference were present in two studies with gains of up to 1.92 cm in 2 months of treatment. Also changes in the biochemical data of: appetite regulating hormones (ghrelin, adiponectin and insulin), proinflammatory cytokine (TNF- α), lipid profile (LDL, HDL, total cholesterol and apolipoprotein B-100), triglycerides and blood pressure have also been associated with the metabolic adverse effects of atypical drugs, especially clozapine and olanzapine. **CONCLUSION:** The analyzed data showed the importance of monitoring in clinical practice the adverse metabolic effects in patients using antipsychotics. And the need for research to develop drugs with greater tolerability.

Keywords: Antipsychotics. Metabolic Syndrome X. Schizophrenia. Weight Gain.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais fármacos antipsicóticos.

Quadro 2 – Características dos artigos originais incluídos na revisão.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resultados da variação dos dados antropométricos de IMC.

Tabela 2 – Resultado da variação dos dados antropométricos de circunferência abdominal (cm) e peso corporal (kg).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASG – antipsicóticos de segunda geração

APG – antipsicóticos de primeira geração

SNC – sistema nervoso central

5-HT₂ – receptores serotoninérgicos 5- hidroxitriptamina 2

D₂ - receptores dopaminérgicos D₂

IMC – índice de massa corporal

OMS – Organização Mundial da Saúde

FDA – *Food and Drug Administration*

MmHg – milímetros de mercúrio

Mg/dL – miligramas por decilitros

Pg/mL – picograma por mililitro

Mg/dia – miligramas por dia

Kg/m² – quilogramas por metro ao quadrado.

Bpm – batimentos por minuto

PANSS – Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

DSM IV– manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais

HDL – *High Density Lipoproteins*

LDL – *Low Density Lipoprotein*

CYP2D6 – citocromo P450 2D6

PPARs – receptores ativados por proliferadores de peroxissoma

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

MeSH – *Medical Subject Headings*

H1 – receptores de histamina

M1 – receptores muscarínicos

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
1.1 Ação Farmacológica dos antipsicóticos	14
1.2 Antipsicóticos e efeitos adversos metabólicos.....	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 Geral	19
2.2 Específicos	19
3 MÉTODOS	20
4 RESULTADOS.....	21
4.1 Seleção dos Estudos	21
4.2 Características dos estudos e da população.....	22
4.3 Características dos dados metabólicos primários extraídos dos estudos ..	23
4.4 Características adicionais relacionadas ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração (ASG).....	28
4.4.1 <i>Hormônios reguladores do apetite e citocinas pró-inflamatórias</i>	28
4.4.2 <i>Risco cardiovascular</i>	29
4.4.3 <i>Eficácia e segurança do tratamento antipsicótico</i>	29
4.4.4 <i>Diabetes mellitus e dislipidemia</i>	30
5 DISCUSSÃO	32
CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos atípicos, previamente conhecidos como fármacos neurolépticos, antiesquizofrênicos ou tranquilizantes maiores – representaram um grande avanço no tratamento da esquizofrenia, mania e outros distúrbios comportamentais agudos. Em 1950, esses fármacos, foram designados pelos pesquisadores Delay e Deniker para o tratamento paliativo dos transtornos psicóticos orgânicos e idiopáticos (GRAEFF; GUIMARÃES, 1999). O termo “*antipsicótico*” significa a capacidade desses fármacos de abolir a psicose e aliviar a desorganização do processo mental em pacientes esquizofrênicos ou com outras síndromes relacionadas (GOLAN, 2009).

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (ASG) apresentaram notáveis benefícios sobre os antipsicóticos de primeira geração (APG), entretanto, o seu uso não foi isento de riscos para os pacientes. O tratamento crônico com fármacos ASG's, tornou-se preocupante devido aos efeitos metabólicos de ganho de peso, diabetes mellitus, dislipidemias, e potencial risco de doenças cardiovasculares (REYNOLDS, 2010). Apesar dos avanços para entender o efeito dos processos bioquímicos e fisiológicos desses fármacos, os mecanismos farmacológicos envolvidos em seus efeitos adversos permanecem desconhecidos. Este trabalho pretendeu revisar a literatura com relação aos efeitos metabólicos dos fármacos ASG's.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Ação Farmacológica dos antipsicóticos

Os fármacos com ação no Sistema Nervoso Central (SNC) atuam em receptores específicos, que modulam a transmissão sináptica. A comunicação entre os neurônios do SNC, ocorre na maioria dos casos, por meio de sinapses químicas. A primeira microtécnica experimental dos potenciais sinápticos foi realizada em 1950 por Eccles e colaboradores (ECCLES, 1964). Os canais regulados por voltagem e os canais regulados por ligantes controlam a descarga de neurônios até as duas classes distintas de receptores: os receptores ionotrópicos e os receptores metabotrópicos. Os fármacos podem modificar a síntese, o armazenamento, o metabolismo e a liberação dos neurotransmissores. Esta rede de transmissão química oferece muitos alvos que estão separados em compartimentos neuronais com funções diferentes no SNC (KATZUNG, 2014).

A farmacodinâmica dos antipsicóticos ocorre pelo bloqueio dos receptores de dopamina D2 (neurotransmissor catecolamínico), que são de cinco subtipos agrupados em duas classes funcionais: o tipo D1, compreendendo D1 e D5, e o tipo D2, compreendendo D2, D3 e D4. Infelizmente, os fármacos antipsicóticos sistemicamente administrados não distinguem entre os receptores de dopamina em regiões cerebrais distintas e, então, outras vias também serão bloqueadas (RANG; DALE, 2016). As principais vias afetadas são: nigroestriatal responsável pelo controle dos movimentos voluntários, o seu bloqueio está associado aos efeitos adversos motores extrapiramidais; tuberoinfundibular responsável pelos efeitos endocrinológicos, que ocorrem na hipófise com a inibição de prolactina; mesocortical e mesolímbica relacionadas a efeitos comportamentais e emocionais, mais associados com a fisiopatologia da esquizofrenia (GRAEFF; GUIMARÃES, 1999).

Existem mais de 40 fármacos antipsicóticos diferentes. No quadro abaixo estão os principais em uso clínico, divididos por: classificação (estrutura química), princípio ativo e nome do medicamento comercializado.

Quadro 1. Principais Fármacos Antipsicóticos.

	Classificação	Princípio Ativo	Nome Comercial
Antipsicóticos Típicos ou APG's	Fenotiazina-alifática	Clorpromazina	Longactil®, Amplictil®, Clopsina®
	Fenotiazina-piperazina	Flufenazina	Flufenan®, Anatensol®
	Tioxanteno	Tiotixeno	Navane®
	Butirofenonas	Haloperidol	Haldol®
	Dihidroindolonas	Molindona	Moban®
Antipsicóticos Atípicos ou ASG'S	Dibenzodiazepinas	Clozapina	Leponex®
	Tienobenzodiazepina	Olanzapina	Zyprexa®
	Dibenzotiazepina	Quetiapina	Seroquel®
	Benzisoxazol	Risperidona	Risperdal®
	Benzisoxazol	Ziprasidona	Geodon®

Os antipsicóticos são divididos em típicos ou de primeira geração (APG), que constituem uma classe mais antiga, produzidos em 1954, e nos atípicos ou de segunda geração (ASG) introduzidos posteriormente em 1990 (SHEN, 1999; WINSTON W, 1999). Apesar de diferenças na estrutura e na afinidade pelos receptores, todos os antipsicóticos possuem atividade terapêutica semelhante pelo antagonismo nos receptores D2 de dopamina nas vias mesolímbica e mesocortical. Em contraste com sua eficácia semelhante, os antipsicóticos causam uma variedade distinta de efeitos adversos (metabólicos, cardiovasculares, gastrointestinais, hematológicos, geniturinários, musculoesqueléticos e endócrinos) tendo em vista a ampla distribuição dos receptores de dopamina por todo o SNC, que provoca uma ação antagonista inespecífica sobre outros tipos de receptores (GOLAN, 2009).

A potência dos antipsicóticos é fundamental na determinação dos efeitos adversos. Os APG's de alta potência, como o haloperidol, possuem grande afinidade pelos receptores D2 ocupando-os quase totalmente, são responsáveis por causar efeitos extrapiramidais. Os ASG's de baixa potência, como a clozapina e quetiapina, possuem afinidade relativamente baixa pelos receptores D2, mas apresentam afinidade moderada por outros tipos de receptores como os serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina 1A, 2A, 2C, 3, 6 e 7), histamínicos H1, muscarínicos e adrenérgicos (α -1 e α -2) (MIYAMOTO, 2005; GOLAN, 2009; GOODMAN, 2005). Essa mistura de afinidades por outros tipos de receptores no SNC, explica a variação substancial dos

efeitos adversos entre as classes de medicamentos (GOODMAN, 2005; BALDESSARINI R.J, 2005). A clozapina, protótipo dos ASG'S, induz pouco ou nenhum efeito extrapiramidal devido à afinidade relativamente baixa pelos receptores D2 em conjunto com afinidades moderadas por outros receptores no SNC (colinérgicos, muscarínicos e histamínicos H1), e assim, ressalta que a ocupação total dos receptores dopaminérgicos não desempenha um papel exclusivo na eficiência clínica dos fármacos atípicos. Portanto, clozapina é o medicamento de escolha para pacientes não responsivos, seja pela falta de eficácia ou pelos efeitos adversos intoleráveis dos outros antipsicóticos (GOLAN, 2009).

O tratamento prolongado com os antipsicóticos atípicos, especialmente clozapina e olanzapina, causa efeito adverso de ganho de peso, que favorece o desenvolvimento ou o agravamento da diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e hipertensão. O mecanismo de ação deste efeito adverso não está totalmente estabelecido, entretanto se sabe da afinidade dos ASG's por receptores de neurotransmissores de serotonina (5-HT₂) e de histamina, que são aminas biogênicas com funções no processamento central do apetite/dispêndio de energia (RANG; DALE, 2014; ALLISON, 1999). A hipótese farmacodinâmica somada a fatores genéticos e ambientais, pode esclarecer à ocorrência dos efeitos adversos metabólicos dos antipsicóticos.

A vulnerabilidade do paciente e a forma de administração (posologia e combinação com outros fármacos) também influenciam a probabilidade do paciente em desenvolver um efeito adverso, por isso na seleção da terapia deve-se cotejar os seguintes fatores:

a) Preferência do paciente; b) Histórico do paciente com respostas terapêuticas ou adversas; c) Comorbidades; d) Acesso e custo dos medicamentos; e) Disponibilidade da forma farmacêutica; f) Grau de adesão ao tratamento; g) Efetividade do medicamento; e h) Perfil de efeitos colaterais.

Na última década houve vários avanços em genética molecular e, então, foi possível pesquisar à influência de variações genéticas do ganho de peso induzido por antipsicóticos (SHEN LI, 2017). A farmacogenética explica o polimorfismo ou as diferenças genéticas existentes nas enzimas metabolizadoras, nos ligantes, e nos

transportadores dos fármacos no organismo de cada indivíduo. O polimorfismo genético pode afetar o metabolismo dos fármacos causando reações adversas, ou diminuição de efetividade terapêutica (JONHSON, 2003).

Os antipsicóticos são metabolizados pela enzima citocromo P450 isoforma CYP2D6, cujo gene possui 51 alelos polimórficos. Existe uma variabilidade interindividual que pode ser alterada por tais polimorfismos, comprometendo a metabolização dos fármacos. São descritos os seguintes fenótipos: metabolizadores lentos, intermediários e rápidos. Cerca de 65% dos medicamentos são metabolizados pela CYP2D6, inclusive os antipsicóticos. Com isso, os metabolizadores lentos podem aumentar as reações adversas devido ao acúmulo de fármaco, e os metabolizadores rápidos aumentar a dose porque o fármaco não permanece tempo suficiente para fazer o efeito terapêutico no organismo (INGELMAN, 2001; GONZALEZ F. J, 2008).

Além disto, também são considerados o fator de vulnerabilidade *versus* estresse que estes pacientes psicóticos se encontram, a maioria se submete ao um estilo de vida negligenciado com tabagismo, sedentarismo e privação social. A intensidade e curso dos sintomas dependem de uma análise mais geral do tratamento, que considera o controle e prevenção de fatores ambientais estressores, importantes para não agravar ou causar as alterações metabólicas em conjunto com o tratamento antipsicótico (RYAN, 2002; SILVA, 2006).

1.2 Antipsicóticos e efeitos adversos metabólicos

A síndrome metabólica é definida por um conjunto de doenças que incluem dislipidemia, hipertensão, obesidade e diabetes mellitus. O aumento da prevalência destas vêm coincidindo com o uso crescente dos antipsicóticos atípicos, estes que são mais bem tolerados e mais efetivos no controle negativo da psicose e apresentam menos efeitos extrapiramidais (ELKIS, 2008). Contudo, essas vantagens foram substituídas por preocupações devido ao ganho de peso, determinado por um aumento na ingestão de alimentos e diminuição no gasto de energia, induzido pelos ASGs.

Com isso, fome e saciedade podem estar desequilibradas em razão da afinidade de ligação desses medicamentos aos receptores de serotonina, noradrenalina, dopamina e particularmente receptores de histamina-H1, que estão envolvidos no controle do ganho de peso. Porém, estas alterações metabólicas não são equivalentes entre os diferentes medicamentos antipsicóticos atípicos. Embora a maioria dos antipsicóticos utilizados por mais de cinco anos possa acarretar ganho de peso, esse risco é maior com clozapina e olanzapina, em relação a risperidona e quetiapina (ALISSON, 1999; SCHWENKREIS, 2004).

O obeso típico, geralmente, aumentará 20 kg durante 10 anos de vida (RANG; DALE, 2014), mas com o uso de um ASG como a clozapina, o ganho de peso poderá alcançar, em média, 6 kg ou 9% do peso corpóreo em 16 semanas (GANGULI, 1999). Em consequência disto, o aumento de peso corporal ocorre em mais de 50% dos pacientes esquizofrênicos que recebem administração de medicações antipsicóticas (BAPTISTA, 1999). A síndrome metabólica é responsável pela morbidade e altas taxas de mortalidade, sobretudo em decorrência das doenças cardiovasculares, nos indivíduos com transtornos psicóticos.

Atualmente, na rede de atenção primária, é priorizada a remissão dos sintomas psicóticos positivos, porque são mais notáveis e causam incômodo aos familiares e ao paciente, desconsiderando outros aspectos importantes do tratamento, como a segurança cardiovascular, sintomas negativos e distúrbios metabólicos, que acabam até mesmo aumentando a morbidade e reduzindo a qualidade de vida dos pacientes psicóticos (ELKIS, 2008).

O conhecimento dos fatores farmacodinâmicos, genéticos e psicossociais envolvidos nos efeitos adversos metabólicos do tratamento com antipsicóticos é fundamental para que a resposta não seja heterogênea e imprevisível, e sim, mais específica para prevenir as consequências adversas na saúde dos pacientes psicóticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Este trabalho tem de revisar a literatura com respeito a fisiopatologia dos efeitos adversos metabólicos dos fármacos antipsicóticos.

2.2 Específicos

a) Descrever a prevalência de efeitos adversos metabólicos dos antipsicóticos.

b) Descrever características demográficas e clínicas associadas ao desenvolvimento de efeitos metabólicos antipsicóticos.

c) Descrever os fatores relacionados à ocorrência dos efeitos metabólicos adversos dos antipsicóticos.

3 MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura para busca de estudos que tenham tido como objetivo descrever a ocorrência de efeitos metabólicos adversos associados ao uso de antipsicóticos.

A busca pelos estudos foi realizada pela utilização de termos de busca incluídos no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) com as seguintes palavras em inglês: *metabolic syndrome*, *adverse effects* e *atypical antipsychotics*. A pesquisa online foi realizada no banco de dados Medline/Pubmed com os termos MeSH “Metabolic Syndrome” AND “Drug Side Effects” AND “Antipsychotic Agents” limitada a estudos originais, feito com humanos, sem restrição de data de publicação dos estudos. Os artigos originais selecionados foram organizados através do fluxograma recomendado pelo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), segundo os critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão foram artigos originais com a metodologia clara, atualizada e acessível, nas línguas inglesa e portuguesa com populações adultas (>18), de ambos os sexos, que avaliaram a fisiopatologia dos efeitos adversos metabólicos associados ao tratamento a longo prazo com os medicamentos antipsicóticos. Os critérios de exclusão foram estudos, resumos em anais de congressos, estudos do tipo relato de caso, revisões narrativas, ou publicados em línguas que não sejam a inglesa e a portuguesa.

Os dados extraídos dos estudos foram: a) medicamentos antipsicóticos em uso clínico; b) diagnóstico psiquiátrico; c) variação quantitativa do perfil glicêmico, lipídico, citocinas pró inflamatórias, cardíaco e ganho de peso; d) eficácia e segurança do tratamento e) número de participantes, tempo de intervenção farmacológica e posologia.

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

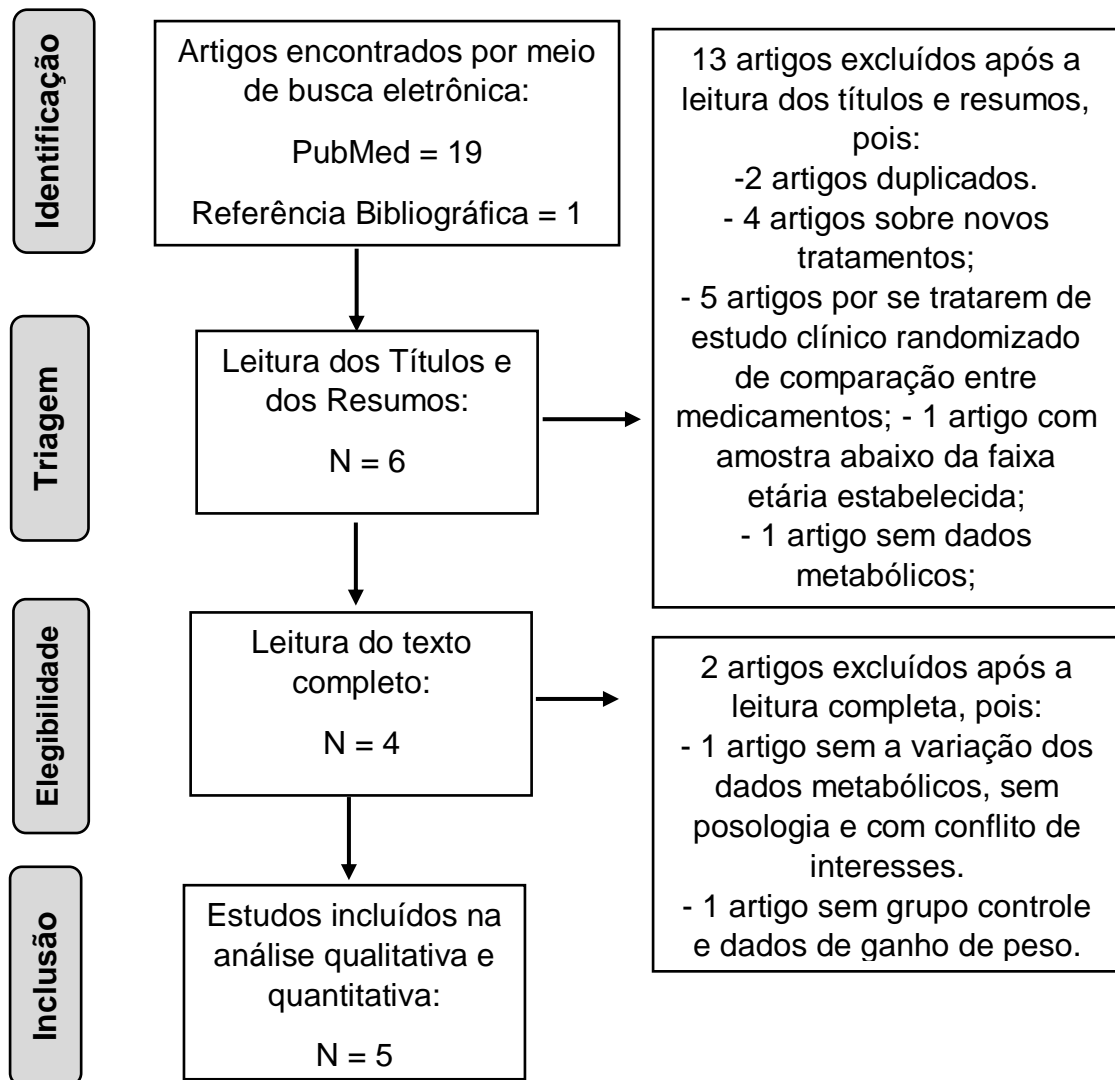
A busca na base de dados eletrônica Medline/PUBMED ocorreu entre os dias 10 e 11 de setembro de 2020. Considerando os critérios de inclusão, independentemente do período de publicação, foram utilizados dois termos MeSH “*metabolic syndrome*” e “*drug side effects*”, alternado com dois termos livres para uma classe de medicamentos “*atypical antipsychotic*” ou “*second generation antipsychotic*”, todos os termos combinados com os operadores booleanos “AND”, marcando os seguintes filtros: ensaio clínico; estudo observacional; espécie humana; idiomas português e inglês.

A pesquisa com os termos “*metabolic syndrome*” AND “*drug side effects*” AND “*second generation antipsychotic*” resultou na identificação de 8 artigos originais. Em seguida, a pesquisa com os termos “*metabolic syndrome*” AND “*drug side effects*” AND “*atypical antipsychotics*” resultou na identificação de 11 artigos originais, alcançando um total de 19 artigos originais.

A seleção ocorreu em duas etapas; a primeira consistiu na leitura dos títulos e dos resumos e a segunda, na leitura do texto completo. Na primeira etapa, após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos 13 artigos, visto que não atendiam integralmente aos critérios de inclusão, sendo selecionados 6 artigos para leitura do texto completo. Após essa última análise, da leitura na íntegra, excluíram-se 2 artigos que estavam em desacordo com os critérios de inclusão e incluiu-se um artigo que constava nas referências bibliográficas de um artigo excluído, então foram considerados elegíveis 5 artigos.

O processo de busca e seleção dos artigos está apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção



4.2 Características dos estudos e da população

Os estudos foram publicados entre os anos de 2005 e 2019, todos foram do tipo observacional e descreveram os desfechos metabólicos de interesse em pacientes antes e depois do tratamento antipsicótico. Os critérios de inclusão nos estudos foram: diagnóstico de esquizofrenia e outras psicoses, de acordo com o Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), alocados no ambiente hospitalar com uso de ASG's pelo tempo mínimo de 2 semanas e máximo de 1 ano. Os critérios de exclusão ou considerados irrelevantes pelos estudos foram as diferenças de étnicas, nível de escolaridade, condição financeira, estado civil e os participantes que apresentaram abuso de drogas, histórico de diabetes, dislipidemias,

obesidade, doença cardiovascular e qualquer outra doença física, grave ou instável. O tamanho da amostra variou entre 25 e 271 pacientes, inclusos ambos os sexos, sendo 51,4% mulheres e 48,5% homens, do total dos estudos. Destes artigos, todos tiveram algum financiamento e nenhum declarou conflito de interesses. As características dos estudos encontram-se no quadro 2.

Quadro 2: Características dos artigos originais incluídos na revisão.

Autor e Ano	País de realização do estudo	Tempo de Intervenção	Tamanho da amostra
Paredes M.R et al. (2014)	Texas, EUA.	≥3 meses	80 (20 = mulheres; 60 = homens)
Dikeç G. et al. (2018)	Istambul, Turquia.	≥3 meses	271 (142 = mulher; 129 = homens)
Cao B. et al. (2019)	Weifang, província de Xantum, China.	2 meses	122 (70 = mulheres; 52 homens)
Cortés B. et al. (2014)	Valladolid, Espanha.	3-6 meses	25 (13 = mulheres; 12 homens)
Palik E. et al. (2005)	Budapeste, Hungria.	≥1 ano	56 (40 = mulheres; 16 = homens)

4.3 Características dos dados metabólicos primários extraídos dos estudos

Para analisar as alterações metabólicas nos pacientes, os dados foram divididos em marcadores metabólicos primários (ou clínicos), considerados medidas antropométricas como peso, circunferência abdominal e índice de massa corporal (IMC) e, marcadores metabólicos secundários (ou bioquímicos), considerados variáveis relacionadas ao perfil bioquímico como, insulina, leptina, processo

inflamatório e lipídico (OU, et al. 2013). A eficácia e a segurança do tratamento, também foi avaliada.

O índice de massa corporal (IMC), ideal para estimar os riscos mórbidos, em vez do peso corporal real, foi calculado utilizando a equação: peso (kg)/altura (m)². A partir deste valor calculado, classificações específicas podem ser feitas para determinar se o paciente tem sobrepeso (IMC entre 25 e 30 kg/m²) ou se é obeso (IMC >30 kg/m²) (ELLINGROD, et al. 2002).

Quanto ao tipo de estudo, um artigo - Paredes M.R et al. (2014) – foi longitudinal retrospectivo com grupo controle saudável, comparado com três grupos de pacientes em uso de ASG's de alto, médio e baixo de riscos de induzir ganho de peso, durante três meses antes da coleta de dados, e quatro artigos – Dikeç G. et al. (2018); Cao B. et al. (2019); Cortés B. et al. (2014); Palik E. et al. (2005) – foram longitudinais prospectivos, com a comparabilidade temporal entre os grupos, do momento da internação (pré) até a alta hospitalar (pós).

O tipo de intervenção medicamentosa a que os pacientes incluídos nos estudos receberam foram: olanzapina (5-10 mg/dia), clozapina (50-200mg/dia), risperidona (2-9 mg/dia), quetiapina (100mg/dia), ziprasidona (40-80 mg/dia), aripiprazole (10-15 mg/dia) e paliperidona (3-12 mg/dia). Paredes M.R et al. relacionou-os com o risco de induzir ganho de peso, clozapina e olanzapina tiveram alto risco, seguido de quetiapina e risperidona com médio risco, e ziprasidona e aripiprazole com baixo risco.

Tabela 1. Resultados da variação dos dados antropométricos de IMC.

Estudo	IMC (kg/m ²)		Porcentagem da variação de IMC (%)
	Pré/Controle	Pós/Paciente	
Paredes M.R et al. (2014) ¹	28,55±1.5	31,03±0.8	8,7%
Dikeç G. et al. (2018)	26,2±4,42	26,96±4,65	2,9%
Cao B. et al. (2019)	23,76±4,08	24,56±3,60	3,4%
Cortés B. et al. (2014)	26,96±7,66	28,17±4,55	4,5%
Palik E. et al. (2005)	24,3±3,7	29,3±7,2	20,6%
Abreviação: IMC = índice de massa corporal. Porcentagem de mudança de IMC % = Valor (pós) - Valor (pré) / Valor (pós) × 100 ¹ = somente o estudo Paredes M.R et al. (2014), possui grupos controle e paciente.			

Nota-se que, independentemente dos objetivos e dos grupos experimentais, absolutamente todos os estudos encontraram significantes aumentos nos valores de IMC. O estudo que apresentou o maior valor de variação (20%), que avançou de um estado de sobrepeso para obesidade – Palik E. et al. (2005) – foi justamente o grupo com maior tempo de intervenção medicamentosa (12 meses). Os estudos com intervalos de tempo menores entre a internação e a alta hospitalar – Dikeç G. et al. (2018); Cao B. et al. (2019); Cortés B. et al. (2014) – apresentaram menores, mas perceptíveis ganhos de IMC. O segundo maior ganho percentual (8,7%) dentre os estudos - Paredes M.R et al. (2014) – teve pouca relação com o tempo (≥ 3 meses),

mas sim com as limitações do estudo, por exemplo: o uso concomitante com outros medicamentos psicotrópicos, que podem ter influenciado na variação.

Nesse contexto, em quatro estudos – Paredes M.R et al. (2014); Dikeç G. et al. (2018); Cao B. et al. (2019); Cortés B. et al. (2014) – foram utilizados parâmetros adicionais, como a circunferência da cintura e o peso. A medida da circunferência da cintura, em particular, pode estimar com maior acurácia sobre o risco de saúde associado à massa corporal (MARTINS, 2009). O ganho de peso, em termos percentuais, também está associado a aumento dos riscos à saúde.

As medidas antropométricas da circunferência da cintura podem ser usadas como uma ferramenta de rastreamento para estimar se o paciente tem obesidade visceral (circunferência abdominal > 102 cm no homem e > 88 cm na mulher).

Já o peso corporal, é uma medida simples e direta, que representa todos os compartimentos corporais (MARTINS, 2009). O objetivo não é determinar um peso ideal, mas sim, observar a variação do ganho de peso sob cada condição do estudo. O ganho de peso está associado com o aumento de 50% de risco de diabetes e 30% de doença cardíaca coronariana (COLDITZ GA, et al. 1990; MANSON, et al. 1990). Uma meta-análise de mudança de peso por Allison et al. (1999), evidenciou que a média de ganho de peso em 10 semanas de tratamento com clozapina, olanzapina, risperidona e ziprasidona foi de 4,45 kg, 4,15 kg, 2,10 kg e 0,04 kg respectivamente (ALLISON, et al. 1999; USHER, et al. 2012).

Tabela 2. Resultado da variação dos dados antropométricos de circunferência abdominal (cm) e peso corporal (kg).

Estudos	Circunferência abdominal (cm)		Peso (kg)		Ganho de peso percentual. (%)
	Pré	Pós	Pré	Pós	
Paredes M.R et al. (2014)	—	—	85,5	90,4	5,7%
Dikeç G. et al. (2018)	89,68		—	—	
	90,41				
Cao B. et al. (2019)			—	—	
	87,26				
Cortés B. et al. (2014)	89,18				
			74,93	78,09	4,2%
Fórmula da Porcentagem % = (peso pós – peso pré) / (peso pré) x 100					

Conforme a tabela acima, os estudos Dikeç G. et al. (2018) e Cao B. et al. (2019), observaram aumento da medida da circunferência abdominal após o tempo de intervenção, com a diferença média de 0,731 e 1,92 respectivamente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o acúmulo de gordura na cintura, ou obesidade abdominal, classifica os valores abaixo de 80,0 cm para as mulheres e 94,0 cm para os homens como adequados.

Contudo, nos estudos Dikeç G. et al. (2018) e Cao B. et al. (2019), foram fornecidos os valores totais das amostras, sem distinção de sexo. Para esclarecer este resultado, foi calculado a média total de 87 cm, dos valores ideais de cada sexo (80,0 cm para as mulheres e 94,0 cm para os homens) e, comparado com os dois valores totais obtidos 90,1 e 89,18 em cada estudo, após o tratamento medicamentoso, onde ambos excederam o valor adequado médio de 87 cm.

As mudanças de peso corporal foram analisadas em termos de variações entre início do tratamento e o momento da alta hospitalar. Um ganho de peso maior que 7% é equivalente a um ganho de 4,7 kg em um indivíduo de 68 kg. A variação do ganho de peso significativa foi definida como $\geq 7\%$. Este padrão é aceito em agências regulatórias como o FDA (Food and Drugs Administration) para a análises de mudança de peso clinicamente relevantes (PARSONS, et al. 2009; GEODON, 2008). Os estudos de Paredes M.R et al. (2014); Cortés B. et al. (2014) descreveram aumentos significativos, em comparação ao tempo moderado de tratamento ≥ 3 meses e 6 meses, respectivamente. Correlacionando o uso de ASG pela variabilidade percentual do ganho de peso, é possível estimar um crescimento linear dos valores, ao longo do tratamento.

4.4 Características adicionais relacionadas ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração (ASG)

Cada estudo apresentou dados diferentes sobre outras alterações metabólicas relacionadas ao tratamento com ASG.

4.4.1 Hormônios reguladores do apetite e citocinas pró-inflamatórias

Paredes M.R et al. (2014) avaliou no plasma de pacientes do grupo de alto risco metabólico (uso de clozapina ou olanzapina), dois hormônios que se relacionam inversamente na regulação do apetite, a adiponectina com valores de 5,10 pg/mL no grupo tratado com antipsicóticos comparados a 12,1 pg/mL no grupo controle, e a insulina com 402,8 pg/mL no grupo controle e 949,1 pg/mL no grupo tratado com ASG. O estudo destacou também o aumento da concentração circulante da citocina pró-inflamatória Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), com valor de 5,2 pg/mL no grupo controle e 6,9 pg/mL no grupo que recebeu tratamento com ASG. Em suma, as concentrações circulantes de insulina e TNF- α foram mais elevadas, enquanto a de adiponectina foi mais baixa. Segundo o autor, estes são dados evidentes independente da dose antipsicótica administrada aos pacientes e não houve correlação com a duração da doença.

4.4.2 Risco cardiovascular

Do estudo Dikeç G. et al. (2018), foram extraídos dados que correlacionam o risco cardiovascular com o tratamento antipsicótico. No momento da internação psiquiátrica, foram medidas a pressão arterial (diastólica e sistólica) e frequência cardíaca e, após 28,67 dias em média, foram medidas novamente na alta hospitalar. Os valores da pressão diastólica e da frequência cardíaca, no momento de hospitalização, foram significativamente diferentes dos valores obtidos na alta, veja a seguir: pressão diastólica de 69,96 mmHg (pré) e 71,59 mmHg (pós) diferença média (-1,624), pressão sistólica 122,25 mmHg (pré) 123,54 mmHg (pós) diferença média de (-1,292) e frequência cardíaca 79,82 bpm (pré) e 80,75 bpm (pós).

4.4.3 Eficácia e segurança do tratamento antipsicótico

Em relação a eficácia do tratamento, o estudo Cao B. et al. (2019) abordou a escala de avaliação psicopatológica PANSS (Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa). Esta escala classifica os primeiros sintomas da esquizofrenia em três grandes grupos: positivos ou psicóticos (delírios e alucinações), negativos (embotamento afetivo, diminuição da volição) e de desorganização (desorganização conceitual do pensamento, comportamento bizarro) (MCGRATH, et al. 2004). E ainda, estabelece uma pontuação acima de ≥ 70 para avaliar a gravidade dos sintomas. A diminuição desta pontuação entre 20% e 50%, representa uma resposta ao tratamento (KAYO, 2010; CHEN, et al. 2009).

Cao B. et al. (2019) apresentou as seguintes pontuações dos pacientes que receberam tratamento antipsicótico por 8 semanas. Os valores médios dos sintomas negativos de 20,34 para 13,33 com diferença média de -7,15; sintomas positivos de 21,93 para 9,96 com diferença média de -11,96; escala total PANSS de 88,6 para 49,92 com diferença média de -38,65. Como estimado, as pontuações de todos os domínios PANSS diminuíram significativamente após o tratamento antipsicótico. A exigência de uma melhora clínica de 20% na redução da escala total PANSS, foi obtida em todos os pacientes selecionados.

4.4.4 Diabetes mellitus e dislipidemia

Além das consequências do ganho de peso a longo prazo induzido por antipsicóticos, a hiperlipidemia e a diabetes também têm sido reconhecidos como complicações significativas nestes pacientes.

Palik E. et al. (2005) mostrou que a prevalência da tolerância à glicose diminuída e diabetes mellitus nos pacientes admitidos no hospital psiquiátrico da Hungria, em tratamento por pelo menos 1 ano continuamente com ASG foi de 32% (18/56), que é maior do que o esperado na população normal Húngara (aproximadamente 10%). Avaliou também a concentração circulante do hormônio gastrointestinal grelina, tem efeito antagônico ao hormônio leptina no controle do apetite, que sinaliza a necessidade de ingerir alimentos, ao induzir a liberação de neuropeptídeos orexígenos. Os valores dos níveis de grelina sérica em jejum do grupo de pacientes foram notavelmente maiores (1333 ± 659 pg/ml) do que os do grupo de controle (368 ± 103 pg/ml). Este aumento pode levar a maior ingestão alimentar e consequente ganho de peso.

A dislipidemia, também componente da síndrome metabólica, é utilizada para avaliar o risco da doença aterosclerose coronária, determinada pela presença de altas concentrações de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), apolipoproteína B-100 (derivada do LDL), triglicerídeos e colesterol total, e baixa concentração sérica de lipoproteína de alta densidade HDL (ELKIS, et al. 2008; KISSEBAH; KRAKOWER, 1994).

Os dados totais extraídos do estudo Cortés B. et al. (2014) com intervalo de acompanhamento de $5,3 \pm 3,4$ meses, no total de 25 pacientes divididos em monoterapia de ASG: 4 pacientes em uso de olanzapina (faixa de dose, 5-10 mg), 5 pacientes com clozapina (faixa de dose, 250-700 mg/dia), 12 pacientes com risperidona ($2-9$ mg / dia) e 4 pacientes com paliperidona (12 mg / dia), foram: colesterol total de $173,5 \pm 39,75$ mg/dL (pré) para $194,35 \pm 41,45$ mg/dL, LDL-colesterol de $100,6 \pm 33,41$ mg/dL para $119,6 \pm 33,61$ mg/dL, HDL-colesterol $49,5 \pm 12,19$ mg/dL para $48,9 \pm 12,27$, triglicerídeos $133,7 \pm 111,7$ mg/dL para $147,51 \pm 123,66$ e ApoB de $81,6 \pm 23,2$ mg/dL para $101,4 \pm 31,88$ mg/dL.

Os pacientes tiveram aumentos iniciais significativos na concentração circulante de ApoB e colesterol total, o que foi associado no estudo com o aumento do IMC e ganho de peso corporal, (WANG, et al. 2008) descritos na tabela 1 e 2.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, podemos observar que houve uma desregulação metabólica geral, em pacientes diagnosticados com esquizofrenia (DSM-IV), durante o tratamento de curto e longo prazo com antipsicóticos atípicos.

O mecanismo pelo qual os antipsicóticos desenvolvem o ganho de peso não está totalmente elucidado. Entretanto, por meio deste estudo, foi possível reunir as variações metabólicas que os ASG's provocam, e estimar o risco-benefício do tratamento. A diversidade dos estudos devido ao país de origem e os fatores ambientais pré-existentes dos participantes não interferiram nas observações dos resultados, que foram significativos e semelhantes.

Nos dados metabólicos primários foram considerados as medidas antropométricas de: peso corporal, circunferência abdominal e índice de massa corporal (IMC). Destas medidas o peso corporal é o método mais simples, que representa a soma de todos os compartimentos corporais, sem considerar a condição hídrica (edemas, desidratação) ou as diferenças na estrutura óssea do indivíduo. Devido a isto, dos métodos existentes, há concordância que o índice de Quetelet, foi o indicador comum apresentado nos estudos (ver tabela 1). Criado no século 19 pelo matemático belga Lambert Quetelet, o índice de massa corporal (IMC), estabelece a divisão do peso de um adulto pelo quadrado de sua altura, em que o peso está em quilogramas e a altura em metros. Pesquisadores sugeriram a combinação do IMC com a circunferência abdominal como ferramentas ideais para a avaliação de risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus tipo2, dislipidemias e morte prematura em adultos (MARTINS, 2009). Portanto, em – Dikeç G. et al. (2018) e Cao B. et al. (2019) – observaram aumentos significativos nos níveis de IMC e circunferência abdominal, após o acompanhamento de 3 e 2 meses, respectivamente.

Em R.M. Paredes et al. (2014), não foi possível concluir sobre o ganho de peso, utilizando os dados antropométrico de IMC e peso, dos pacientes com esquizofrenia em risco de síndrome metabólica em comparação com os controles. As limitações ineficazes para as conclusões foram: sem medidas da circunferência da cintura e o uso de outros medicamentos psicotrópicos que promovem efeitos metabólicos.

B. Cortés et al. (2014), sugere um aumento acelerado do IMC, nos pacientes crônicos em tratamento com ASG's nos primeiros 6 meses. Após esse período os índices de IMC podem estagnar, e manter um equilíbrio. Entretanto, são dados preliminares, que precisam de uma investigação mais aprofundada, devido ao tamanho pequeno da mostra (n=25).

Concluído as análises antropométricas, o estudo Palik E. et al. (2005), observou a correlação dos níveis séricos de grelina com o índice de massa corporal e metabolismo do carboidrato em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos. O hormônio peptídeo grelina está envolvido na regulação da homeostase energética, atua no sistema gastrointestinal estimulando o apetite e a adipogênese (KLOK, et al. 2006; MARTINZ, 2009). Os níveis elevados de grelina sérica em jejum podem contribuir para o aumento da ingestão de alimentos e consequentemente, no ganho de peso. O que concerniu com o aumento nos níveis de grelina sérica em jejum do grupo de pacientes tratados com ASG's (1333 ± 659 pg/ml) em comparação com os do grupo controle (368 ± 103 pg/ml) e também, alta porcentagem de variação (20%) do IMC (ver tabela 1).

Além dos parâmetros antropométricos, os dados bioquímicos também foram utilizados para prever comorbidades associados à síndrome metabólica.

Em R.M. Paredes et al. (2014), os pacientes tratados com antipsicóticos de alto risco metabólico (olanzapina e clozapina), exibiram elevado níveis da citocina pró-inflamatória TNF- α , comparados com os grupos de médio risco (quetiapina e risperidona) e baixo risco metabólico (zisprazidona e aripiprazol). Estudos feitos em animais por Huqun Li et al. (2019), concluíram que a administração a longo prazo de olanzapina leva à resistência à insulina e a hiperglicemia, levando a resposta pró-inflamatória no tecido adiposo periférico. Entretanto, estas alterações são a nível periférico, sem afetar adversamente os níveis de TNF- α do córtex pré-frontal do sistema nervoso central (LI, et al. 2019).

Dikeç G. et al. (2018), apresentou diferenças significativas entre as medidas da pressão diastólica e frequência cardíaca tomadas no momento da hospitalização e na alta dos pacientes em tratamento com ASG's, e também apresentou variações na circunferência abdominal (ver tabela 2) que é o indicado para prever riscos

relacionados à doença artério-coronariana (MARTINS, 2009). Portanto, os pacientes com transtornos mentais correm o dobro de risco para eventos cardiovasculares do que a população em geral. Estas condições ocorrem prematuramente e podem ser exacerbadas por fatores que incluem estilo de vida, como o tabagismo, o sedentarismo e a privação social (ELKIS, et al. 2008; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004; BLONDE, et al. 2005).

A farmacodinâmica dos ASG's é complexa e possui diferentes afinidades de ligação nos neurotransmissores. O antagonismo nos receptores D2 de dopamina é considerado a capacidade de todos os agentes antipsicóticos (típicos e atípicos) de reduzir os sintomas positivos de esquizofrenia, visto no estudo Cao B. et al. (2019) avaliada pela escala psicopatológica PANSS (Escala de Avaliação das Síndromes Positiva e Negativa). Contudo, a fim de reduzir os efeitos extrapiramidais dos APG's, os novos fármacos antipsicóticos possuem antagonismo nos neurotransmissores serotoninérgicos (5-HT_{2C}, 5-HT_{1a}), histaminérgicos H-1 e muscarínico M-1 e M-3, onde todos são sugeridos como possíveis fatores associados ao ganho de peso. Deve-se notar, no entanto, que o receptor serotoninérgico 5-HT_{2C} está mais relacionado com um risco aumentado de diabetes, visto está prevalência de 32% no estudo Palik E. et al. (2005). Consistente com este achado, experimentos com camundongos nocaute 5-HT_{2C}, desenvolveram resistência à insulina e tolerância à glicose diminuída (NONOGAKI K, et al. 1998).

Os efeitos adversos dislipidêmicos da clozapina, olanzapina, risperidona e paliperidona se manifestam em Cortés B. et al (2014) como elevações anormais dos níveis de triglicerídeos séricos, aumento dos níveis de colesterol total, apolipoproteína B-100 (derivada do LDL), LDL. O perfil de ligação no receptor dos ASG's, associados à dislipidemia permanecem desconhecidos. Um estudo de Arulmozhi *et al*, feito em animais, avaliou a influência dos antipsicóticos na ligação com os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), envolvidos na regulação da homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e inflamação. No estudo os agentes antidiabéticos glimepirida e rosiglitazona, ambos são agonistas PPARα, junto com o agente hipolipemiante fenofibrato reverteram significativamente o aumento nos triglicerídeos observada em resposta ao tratamento com os antipsicóticos clorpromazina, clozapina e ziprasidona. Contudo, mais estudos dessas drogas em nível molecular são

necessários para esclarecer os mecanismos precisos da resistência à insulina induzida por antipsicóticos (ARULMOZHI, et al. 2006; NASRALLAH, 2008).

CONCLUSÃO

Com os dados obtidos nesta revisão, conclui-se que os efeitos metabólicos dos fármacos atípicos, para a saúde de uma população vulnerável, são indicativos da necessidade de uma cuidadosa avaliação e acompanhamento nesses pacientes, mesmo na ausência de excesso de peso ou obesidade. A prescrição de um antipsicótico, seja ele típico ou atípico, deve ser acompanhada de informações do paciente sobre o peso, altura, IMC, pressão arterial, circunferência abdominal, glicemia e perfil lipídico. Pois, embora não encontrem diferenças quanto à eficácia dos diferentes antipsicóticos disponíveis na prática clínica, deve-se considerar todos os critérios de preferência, para evitar a descontinuidade do tratamento, devido a intolerância dos efeitos adversos.

Cabe enfatizar que a farmacoterapia antipsicótica é uma das garantias em minimizar os sintomas positivos e prevenir recaídas psicóticas, em conjunto com o apoio psicoterapêutico que ajuda o paciente a modificar fatores ambientais visando à reabilitação psicossocial.

Diante destas evidências são necessárias reformas no diagnóstico e tratamento de problemas psicológicos com intervenções nutricionais, psicossociais e práticas desportivas junto com medidas educativas e de capacitação dentro da equipe multidisciplinar dos profissionais de saúde, a fim de melhorar a qualidade e a expectativa de vida da pessoa com transtorno mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLISON D. B.; MENTORE J. L.; HEO M.; CHANDLER L. P.; CAPELLERI J. C.; INFANTE M. C.; WEIDEN P. J. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis. **Am J Psychiatry**, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10553730/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

AMERICAN Diabetes Association. **Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity (Consensus Statement)**. Diabetes Care. 2004. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/27/2/596>. Acesso em: 20 nov. 2020.

ARULMOZHI, DK; DWYER, DS; BODHANKAR, SL. Antipsychotic induced metabolic abnormalities: an interaction study with various PPAR modulators in mice. **Life Sci**, v. 4, n. 18, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9771748/>. Acesso em: 10 out. 2020.

BALDESSARINI R. J; TARAIZI F. I. **Fármacos e os tratamento dos transtornos psiquiátricos**. 10. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2005.

BAPTISTA, T. Body weight gain induced by antipsychotic drug: mechanisms and management. **Acta Psychiatr Scand**, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10442434/>. Acesso em: 10 ago. 2020.

BLONDE, L.; RAY, S.; CARSON, W.; L'ITALIEN, GJ. **Metabolic Syndrome is na Important Predictor of Cardiovascular Disease and New onset Diabetes – A Systematic Review of the Literature**. Pôster apresentado na 158a. Reunião Anual da Associação Psiquiátrica Americana, Atlanta, 2005. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/247853127_Consenso_Brasileiro_sobre_antipsicoticos_de_segunda_geracao_e_disturbios_metabolicos. Acesso em: 10 nov. 2020.

BRASIL. **Portaria n. 364, de 9 de abril de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: esquizofrenia. Ministério da Saúde. Brasília, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0364_09_04_2013.html. Acesso em: 20 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020**. Disponível em: http://www.famurs.com.br/notas_tecnicas/rename-2020-atualizada/. Acesso em: 10 ago. 2020.

CAO, Bing; JIN, Min; BRIETZKE, Elisa; MCINTYRE, Roger S; WANG, Dongfang; ROZENBLAT, Joshua D, RAGGUETT, Renee-Marie, ZHANG, Chuanbo; SUN, Xiaoyu; RONG, Carola, WNAG, Jingyu. Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: a longitudinal study using a pre–post-treatment design. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**,

v. 73, n. 100, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156046/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

CHEN, Ascher-Svanum H.; STAUFFER, V.; KINON, BJ; KOLLACK, Walker S.; RUBERG, S. Optimal thresholds of early response to atypical antipsychotics: application of signal detection methods. **Schizophr Res**, v. 10, n. 34, 2009. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/18423985>. Acesso em: 18 out. 2020.

COLDITZ, GA; WILLETT, WC; STAMPFER, MJ; MANSON, JE; HENNEKENS, CH; ARKY, RA; SPEIZER, FE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. **Am J Epidemiol**, v. 3, n. 13, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2389754/>. Acesso em: 20 abr. 2020.

CORTÉS, Benjamín; BÉCKER, Joemir; ÁLVAREZ, María Teresa Mories; MARCOS, Ana Sánchez; MOLINA, Vicente. Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. **Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 68, n. 127, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552633/>. Acesso em: 20 abr. 2020.

DIKEÇ, Gul; ARABACI, Leyla Baysan; UZUNOGLU, Gülçin Bölük; MIZRAK, Selin Demet. Metabolic Side Effects in Patients Using Atypical Antipsychotic Medications During Hospitalization. **Journal of Psychosocial Nursing**, v. 56, n. 4, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29328360/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

ECCLES J. C. **The Physiology of Synapses**. Academic Press, 1964. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783642649424>. Acesso em: 20 abr. 2020.

ELKIS H.; GAMA C.; SUPLICY H. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2008. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1516-44462008000100014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 10 ago. 2020.

ELLINGROD, Vicki; MILLER, Del; SCHULTZ, Susan K.; WEHRING, Heidei; ARNDT, Stephan. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. **Psychiatric Genetics**, v. 12, n. 1, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11901361/>. Acesso em: 20 abr. 2020.

GANGULI, Rohan. **Weight gain associated with antipsychotic drugs**. 1999. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/weight-gain-associated-antipsychotic-drugs.aspx>. Acesso em: 10 abr. 2020.

GEODON, USPI. **US Package Insert**. New York: Pfizer Inc, 2008. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/020825Orig1s034.pdf. Acesso em: 17 set. 2020.

GOLAN D. E; TASHJIAN, Jr. A. H; ARMSTRONG E. J. **Princípios de Farmacologia**: a base fisiopatologia da farmacoterapia. 2. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2009.

GONZALEZ F. J. The molecular biology of cytochrome P450s. **Pharmacol Revista**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3072575/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

GOODMAN A.G; HARDMAN J.G; LIMBIRD. L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Tradução de Carla de Mello Vorsatz. 10º ed. McGraw-Hill, 2005. Cap 20 – pag. 365-380.

GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Medicamentos antipsicóticos**: fundamentos de psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu, 1999.

INGELMAN-SUNDBERG M.; OSCARSON M.; DALY A.K.; GARTE S.; NEBERT D. W. **Human cytochrome P-450 (CYP) genes**: a web page for the nomenclature of alleles. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751452/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

JIAN-JUN Ou; YI Xu; HONG-HUI Chen; XIAODUO Fan; KEMING Gao; Juan Wan; XIAO-FENG Guo; REN-RONG Wu; JING-PING Zhao. **Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia**. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-012-2850-6>. Acesso em: 10 ago. 2020.

JOHNSON, J.A. **Pharmacogenetics**: potential for individualized drug therapy through genetics. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585618/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

KATZUNG B.G; MASTERS S.B; TREVOR. A.J. **Farmacologia Básica e Clínica**. v. 12. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KAYO, M. **Tempo de resposta a tratamento antipsicótico na esquizofrenia de início recente**: um estudo randomizado e controlado de 12 semanas. 2010. Tese. (Dissertação de Mestrado). Universidade de São Paulo, São Paulo. 2010. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-01022011-175641/pt-br.php>. Acesso em: 10 ago. 2020.

KISSEBAH, AH; KRAKOWER, GR. Regional adiposity and morbidity. **Physiol Review**, v. 4, n. 22, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7938225/>. Acesso em: 13 out. 2020.

LI, H.; PENG, S.; LI, S; YIFAN, Lv; NI, Yang; LIANGYU, Yu; YA-HUI, Deng; ZHONGJIAN, Zhang; MAOSHENG, Fang; YUNXIANG, Huo; YING, Chen; TAOHUA, Sun; WEIYONG, Li. **Chronic olanzapine administration causes metabolic syndrome through inflammatory cytokines in rodent models of insulin resistance**. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36930-y>. Acesso em: 19 nov. 2020.

MANSON, JE; COLDITZ, GA; STAMPFER, MJ; WILLETT, WC; ROSNER, B; MONSON, RR; SPEIZER, FE; HENNEKENS, CH. A prospective study of obesity and risk coronary heart disease in women. **N Engl J Med**, v. 3, n. 22, 1990. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2314422/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

MARTINS, C. **Antropometria**. Paraná: Instituto Cristina Martins, 2009.

MCGRAT, John A.; NESTADT, Gerald; LIANG, Kung-Yee; LASSETER, Virginia K.; WOLNIEC, Paula S.; FALLIN, M Danielle; TORNQUIST, Mary H.; LUKE, James R.;

MIYAMOTO S.; DUNCAN G.E.; MARX C. E.; LIEBERMAN J. A. **Treatments for schizophrenia**: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289815/>. Acesso em: 20 mar. 2020.

NASCIMENTO, Maria Inês Corrêa; CORDIOLI, Aristides Volpato. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: DSM-5. American Psychiatric Association. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NHLBI. National Heart, Lung, and Blood Institute. **NIH Publicação n. 00-0484**. 2000. Bethesda MA: US Department of Health and Human Services. Disponível em: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-heart-lung-blood-institute-nhlbi>. Acesso em: 20 abr. 2020.

NASRALLAH, HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. **Molecular Psychiatry**, v. 13, n. 27, 2008. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=Nasrallah%2C+HA.+Atypical+antipsychotic-induced+metabolic+side+effects%3A+insights+from+receptor-binding+profiles.&oq=Nasrallah%2C+HA.+Atypical+antipsychotic-induced+metabolic+side+effects%3A+insights+from+receptor-binding+profiles.&aqs=chrome..69i57.483j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>. Acesso em: 10 out. 2020.

NONOGAKI, K.; STRACK, AM; DALLMAN, MF; TECOTT, LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. **Nat Med**, v. 4, n. 52, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9771748/>. Acesso em: 10 out. 2020.

PALIK, E.; BIRKÁS, KD; FALUDI, G.; KARÁDI, Eu; CSEH, K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. **Elsevier. Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 1, n. 10, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15955378/>. Acesso em: 20 abr. 2020.

PAREDES, R. Madelaine; QUINONES, Marlon; MARBALLI, Ketan; GAO, Xiaoli. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 8, 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/260377679_Metabolomic_Profiling_of_Schizophrenia_Patients_at_Risk_for_Metabolic_Syndrome. Acesso em: 10 ago. 2020.

PARSONS, Bruce; ALLISON, David B.; LOEBEL, Antony; WILLIAMS, Kathryn; GILLER, Earl; ROMANO, Steven; SIU, Cynthia. Weight effects associated with antipsychotics: A comprehensive database analysis. **Schizophrenia Research**, v. 10, n. 110, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321312/>. Acesso em: 15 abr. 2020.

RANG H. P.; RITTER. J. M; FLOWER. R. J; HENDERSON. G. **Rang & Dale: farmacologia**. v. 8. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REYNOLDS G. P.; KIRK S. L. **Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms**. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931306/>. Acesso em: 10 abr. 2020.

RYAN M. C.; THAKORE J. H. **Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome**. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12034344/>. Acesso em: 12 abr. 2020.

SCHWENKREIS, P.; ASSION, H. J. **Atypical antipsychotics and diabetes mellitus**. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15179666/>. Acesso em: 14 abr. 2020.

SILVA, R. C. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0103-65642006000400014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 15 ago. 2020.

SHEN LI; CHENGAI XU; WEI-DONG LI. TOX and ADIPOQ Gene Polymorphisms Are Associated with Antipsychotic-Induced Weight Gain in Han Chinese. **Scientific Reports**, 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/315536085_TOX_and_ADIPOQ_Gene_Polymorphisms_Are_Associated_with_Antipsychotic-Induced_Weight_Gain_in_Han_Chinese. Acesso em: 17 ago. 2020.

USHER, Kim; PARK, Tanya; FOSTER, Kim; BUETTNER, Petra. A randomized controlled trial undertaken to test a nurse-led weight management and exercise intervention designed for people with serious mental illness who take second generation antipsychotics. **Journal of Advanced Nursing**, v. 10, n. 22, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22973945/>. Acesso em: 15 set. 2020.

WANG, J.; LIU, EY; FREUDENREICH, O.; GOFF, D.; HENDERSON, DC; FAN, X. Phenotypic characteristics in metabolically obese but normal weight non-diabetic patients with schizophrenia. **Schizophr. Research**, v. 49, n. 124, 2008. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/20947306>. Acesso em: 18 out. 2020.

WINSTON W. **A history of antipsychotic drug development**. 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010440X99900822>. Acesso em: 20 set. 2020.