

**FACULDADE PATOS DE MINAS  
CURSO DE FARMÁCIA**

**GABRIEL CANDIDO PEREIRA**

**ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS E O GANHO DE  
PESO**

**PATOS DE MINAS  
2018**

**GABRIEL CANDIDO PEREIRA**

**ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS E O GANHO DE  
PESO**

Artigo apresentado como requisito parcial  
para obtenção do título de bacharel em  
Farmácia da Faculdade Patos de Minas.

Orientadora: Prof. Dr. Hugo Christiano  
Soares Melo

**PATOS DE MINAS  
2018**

## ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS E O GANHO DE PESO

### ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS AND WEIGHT GAIN

**Gabriel Candido PEREIRA<sup>1</sup>**

**Hugo Christiano Soares MELO<sup>2</sup>**

#### RESUMO

Os antipsicóticos atípicos (AA) frequentemente estão relacionados a efeitos adversos graves, destacando-se o ganho de peso e os efeitos metabólicos associados. A gênese desse aumento ponderal ainda não é bem estabelecida, todavia estudos apontam para substâncias relacionadas ao controle de apetite e saciedade, além de fatores inflamatórios. Além dos fatores hormonais, as diferenças de estilo de vida, alimentação e atividade física influenciam consideravelmente no ganho de peso, podendo causar estigmatização e dificuldades nas relações interpessoais, afetando a qualidade de vida do paciente e sua adesão ao tratamento. Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma investigação qualitativa bibliográfica acerca da relação existente entre a utilização dos AA e o ganho ponderal de peso nos indivíduos, baseada em evidências clínicas, através de uma busca nas bases Pubmed e Embase limitada aos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa e inglesa. Ainda que a origem do ganho de peso nos pacientes em uso de AA permaneça desconhecida, novas teorias que associam os efeitos destes fármacos com as vias das adipocinas tem recebido destaque, porém, se faz necessário o desenvolvimento de novos estudos clínicos que comprovem tais propostas e auxiliem no melhor manejo dos pacientes.

**Palavras-chave:** Antipsicóticos Atípicos. Obesidade. Distúrbios Metabólicos

#### ABSTRACT

Atypical antipsychotics (AA) are often related to serious adverse effects, with emphasis on weight gain and associated metabolic effects. The genesis of this increase in weight is still not well established, but studies point to substances related to appetite control and satiety, in addition to inflammatory factors. In addition to hormonal factors, differences in lifestyle, diet and physical activity have a considerable influence on weight gain; it can cause stigma and difficulties in interpersonal relationships, affecting the patient's quality of life and adherence to treatment. Thus, the objective of the study was to conduct a qualitative bibliographic investigation about the relation between the use of AA and weight gain in individuals, based on clinical evidence, through a search

---

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas.

<sup>2</sup> Docente. Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Uberlândia. Mestrado em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia. Doutorado em Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia.

Autor para correspondência: gabriel-c00@hotmail.com

in Pubmed and Embase bases limited to the last 10 years, in Portuguese and English. Although the origin of weight gain in patients taking AA remains unknown, new theories associating the effects of these drugs with adipokine pathways have been highlighted, however, it is necessary to develop new clinical studies that prove such proposals and the best management of patients.

**Keywords:** Atypical Antipsychotics. Obesity. Metabolic Disorders

## 1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios psicóticos, bem como os sintomas relacionados, intrigam os clínicos há muitas décadas, uma vez que sua apresentação psicopatológica multifacetada acarreta grande impacto na vida dos indivíduos acometidos (AMATO, 2016).

Dentre as psicopatias, a esquizofrenia é apontada como o principal transtorno, que atinge cerca de 1% da população. Inicia-se em geral antes dos 25 anos e afeta pessoas de todas as classes sociais. As alterações mais significativas causadas pela esquizofrenia são distorção do pensamento, percepção, cognição e emoções (SCHIMITZ et al., 2015).

Desde o surgimento dos antipsicóticos no final da primeira metade do século XX, o prognóstico de pacientes com esquizofrenia melhorou notavelmente. Todavia, como qualquer outro tipo de droga, apresentam efeitos colaterais que podem ter um grande impacto na saúde física dos pacientes, bem como em sua qualidade de vida e no processo de adesão ao tratamento. Dentre eles estão a maior prevalência de distúrbios endócrinos e metabólicos, além do risco elevado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares no caso dos AA (PATO et al., 2017).

Além dos riscos clínicos, tais efeitos colaterais são limitantes para satisfação dos pacientes com o seu próprio corpo, pois podem desencadear sofrimento psíquico, como também interferir na adesão, além de outras intervenções psicossociais (ZHANG & MALHOTRA, 2011).

Os antipsicóticos de segunda geração, também denominados antipsicóticos atípicos (AA) foram desenvolvidos na tentativa de reduzir os efeitos extrapiramidais, hiperprolactinemia, e promover ação terapêutica sobre sintomas negativos, tais como embotamento afetivo, redução da volição e alteração na interação social (MCKINNEY & RENK, 2011)

A utilização dos AA tem sido associada a uma ampliação de riscos cardiovasculares, em decorrência de complicações metabólicas, como ganho de peso, diabetes mellitus (DM) e dislipidemia. Essas alterações são fortemente relacionadas a maior morbimortalidade e a origem de seus mecanismos tem recebido crescente atenção (AMATO, 2016).

Assim, distúrbio metabólico induzido por AA é uma das maiores preocupações da farmacoterapia psiquiátrica atual. Ainda que a origem do ganho de peso nos pacientes em uso de AA permaneça desconhecida em sua totalidade, novas teorias que associam os efeitos destes fármacos com as vias das adipocinas vêm se tornando cada vez mais fortes (AMATO, 2016) e (FERREIRA & TORRES, 2016).

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo discutir a relação entre o uso dos AA e o ganho de peso nos pacientes durante o tratamento.

## **2 MÉTODO**

Conduziu-se uma busca na literatura nas bases de dados Pubmed e Bireme, abrangendo estudos publicados nos últimos 10 anos, no período de 2008 a 2018, nas línguas portuguesa e inglesa. Utilizaram-se os termos 'antipsicóticos atípicos' e 'obesidade'. Foram incluídos no estudo, ensaios clínicos randomizados e metanálises de ensaios clínicos que avaliaram a relação entre o uso de antipsicóticos atípicos com desordens metabólicas tais como a obesidade. Estudos pertinentes encontrados na lista de referências dos estudos por busca manual, bem como revisões de atualização foram incluídos na revisão.

## **3 DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 Psicopatia**

A psicopatia pode ser compreendida como um estado mental patológico, sendo um construto psicológico dimensional construído ao longo de décadas de

pesquisas clínicas e empíricas. Embora ainda existam dificuldades e limitações no que se refere à sua definição, a psicopatia atualmente pode ser avaliada por meio de instrumentos psicométricos. O uso de tais instrumentos tem expandido a rede nomológica do construto, correlacionando-o a outras variáveis e aprofundando o conhecimento científico sobre o assunto (GOMES & ALMEIDA, 2010) e (HAUCK et al., 2009).

É caracterizada por desvios, principalmente, de caráter, que desencadeiam comportamentos antissociais. Esses desvios tendem a se estruturar logo desde a infância. Assim, na maioria dos casos, alguns dos seus sintomas podem ser perceptíveis nesta fase ou até na adolescência, através de comportamentos agressivos que, durante estes períodos, são designados de transtornos de conduta. A psicopatia é uma desordem que tende a tornar-se crônica e causar prejuízos na vida do próprio indivíduo e de quem com ele convive e, até mesmo, na sociedade (HAUCK et al., 2009).

A psicose é um sintoma de doença mental caracterizada por um senso distorcido ou até mesmo inexistente da realidade. Os transtornos psicóticos comuns abrangem os transtornos de humor, como depressão maior e mania, podendo apresentar características psicóticas, psicose induzida por substâncias, demência com aspectos psicóticas, delirium com características psicóticas, transtorno psicótico breve, transtorno delirante, transtorno esquizoafetivo e esquizofrenia (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Em geral, as síndromes psicóticas são caracterizadas por sintomas típicos, tais como alucinações e delírios, pensamento desorganizado e comportamento bizarro, como fala e risos imotivados. São recorrentes sintomas paranoides, como ideias delirantes e alucinações auditivas (DALGALARRONDO, 2008).

Ainda, conforme Dalgalarrondo (2008), os autores de orientação psicodinâmica enfatizam a perda de contato com a realidade como dimensão central da psicose. Nessa perspectiva o paciente passaria a viver fora da realidade, sem ser regido pelo princípio de realidade.

Os transtornos psicóticos incluem sintomas positivos como fala desorganizada, alucinações, ilusões e comportamento agitado. O paciente esquizofrênico também pode apresentar sintomas negativos, como apatia, avolição, alogia. São recorrentes déficits cognitivos, sobretudo déficits de memória operacional, velocidade de processamento e cognição social (GOODMAN & GILMAN, 2012).

A esquizofrenia é a mais comum forma de psicose, com base em sua frequência e importância clínica. Apresenta prevalência mundial de aproximadamente 1%, todavia, os pacientes com esquizofrenia apresentam características que se estendem além daquelas encontradas em outras doenças psicóticas (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Pacientes esquizofrênicos têm em geral uma esperança de vida 20% menor que a população geral, com prejuízo de cerca de 25 anos de vida. O risco relativo para a mortalidade por causas naturais, especialmente doenças cardiovasculares, infecciosas e endócrina é 2,41 vezes maior que um indivíduo não portador da desordem (PATO et al., 2017).

No Brasil, a esquizofrenia é o transtorno mental responsável pelo maior número de internações no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta patologia agrupa um conjunto de diversas psicoses de etiologia genética e bioquímica. Uma das hipóteses que suportam o tratamento farmacológico da esquizofrenia é justificado principalmente pela hipótese da hiperfunção dopaminérgica presente nos pacientes (BRASIL, 2015).

De acordo com Moreira e colaboradores (2010), os antipsicóticos são fármacos indicados para a terapêutica das psicoses, os quais modificaram acentuadamente o modo de tratamento das doenças mentais graves, possibilitando assim uma mudança radical de tratamento institucional para manejo predominantemente ambulatorial.

Existem hoje no mercado duas grandes classes de antipsicóticos: os típicos e os atípicos. Nos dois casos, o mecanismo de ação tem relação direta com o bloqueio de receptores D2 de dopamina (DA). Os avanços no tratamento surgiram a partir da exploração de mecanismos alternativos para psicose e da experiência com agentes antipsicóticos atípicos, tal como a clozapina (GOODMAN & GILMAN, 2012) e (FERREIRA & TORRES, 2016).

### **3.2 Antipsicóticos**

A hipótese ação da DA na psicose origina-se da descoberta de que a clorpromazina e a reserpina apresentavam propriedades antipsicóticas terapêuticas

na esquizofrenia ao diminuir o processo de neurotransmissão dopaminérgica (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Os fármacos antipsicóticos têm representado um importante componente terapêutico em diversas condições psicóticas, podendo ser classificados em antipsicóticos de primeira geração ou típicos (AT) e de segunda geração ou atípicos (AA) (SCHIMITZ et al., 2015).

A principal diferença existente entre as duas classificações reside no mecanismo de ação, visto que, os AT atuam em grande parte no bloqueio de receptores dopaminérgicos (D<sub>2</sub>) reduzindo assim, os sintomas positivos, à medida que os AA, bloqueiam também os receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> (GOODMAN & GILMAN, 2012) e (SCHIMITZ et al., 2015).

As drogas antipsicóticas disponíveis no Brasil seguem abaixo, no quadro 1.

Quadro 1 – Classes de Antipsicóticos

<b>Classe</b>	<b>Substância</b>	<b>Nome Comercial</b>
Antipsicóticos Típicos - Baixa Potência	Clorpromazina	Ampticil <sup>®</sup>
	Levomepromazina	Neozine <sup>®</sup>
	Periciazina	Neuleptil <sup>®</sup>
	Tioridazina	Melleril <sup>®</sup>
Antipsicóticos Típicos - Alta Potência	Haloperidol	Haldol <sup>®</sup>
		Haldol decanoato
	Flufenazina	Flufenan <sup>®</sup>
	Pimozida	Orap <sup>®</sup>
	Trifluoperazina	Stelazine <sup>®</sup>
	Sulpirida	Dogmatil <sup>®</sup>
	Pipotiazina	Piportil L4 <sup>®</sup>
	Zuclopentixol	Clopixol <sup>®</sup>
Antipsicóticos Atípicos	Risperidona	Risperdal <sup>®</sup>
		Risperdal-Consta <sup>®</sup>
	Olanzapina	Zyprexa <sup>®</sup>
		Zyprexa-Zydis <sup>®</sup>
		Zyprexa IM <sup>®</sup>
	Quetiapina	Seroquel <sup>®</sup>
		Seroquel XRO <sup>®</sup>
	Ziprasidona	Geodon <sup>®</sup>
		Geodon IM <sup>®</sup>
	Aripiprazol	Abilify <sup>®</sup>
	Amisulprida	Socian <sup>®</sup>
Clozapina	Leponex <sup>®</sup>	
Paliperidona	Invega <sup>®</sup>	
	Invega Sustenna <sup>®</sup>	
Asenapina	Saphris <sup>®</sup>	

Fonte: Adaptado de (GOODMAN & GILMAN, 2012).



### 3.2.1 Antipsicóticos Típicos

O uso clínico dos AT teve início a partir da descoberta da clorpromazina, uma fenotiazina inicialmente empregada como tranquilizante, sendo assim, considerada o primeiro antipsicótico. Posteriormente, foram sintetizadas as fenotiazinas alifáticas, piperazínicas, piperidínicas. Também foram desenvolvidos outros fármacos, como as butirofenonas e os tioxantenos (SCHIMITZ et al., 2015).

As fenotiazinas com ação antipsicótica são agentes bloqueadores centrais da DA e exercem esta ação, em maior ou menor grau, em todas as quatro grandes vias dopaminérgicas cerebrais. Possuem estrutura tricíclica na qual dois anéis de benzeno estão ligados a um átomo de enxofre e outro de nitrogênio. Seus efeitos extrapiramidais são vinculados à via nigro-estriatal, e efeitos antipsicóticos e eventuais efeitos adversos cognitivos ao bloqueio mesolímbico e mesocortical (GOODMAN & GILMAN, 2012).

### 3.2.2 Antipsicóticos Atípicos

À primeira vista, os AA mostraram-se superiores aos AT visto que, controlam os sintomas esquizofrênicos com menor incidência de sintomas extrapiramidais, o que tende a favorecer a adesão do paciente ao tratamento (RUMMEL-KLUGE et al., 2012).

Com o surgimento da clozapina, observou-se que este fármaco apresentou eficácia no controle dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, com menor capacidade em induzir efeitos extrapiramidais, sendo o protótipo para os AT (SCHIMITZ et al., 2015).

Existem diferenças entre os antipsicóticos atípicos importantes em termos do perfil dos efeitos colaterais, e esses efeitos adversos ocorrem apenas em alguns pacientes. A situação real é que ainda não estão bem identificados os grupos de risco para desenvolver cada um dos esses efeitos adversos (LEUCHT et al., 2013).

A clozapina foi testada pela primeira vez na década de 1960, na Europa. Observou-se que produzia agranulocitose em taxa muito mais elevada (de 1% a 2%)

do que aquela observada nos antipsicóticos-padrão, o que levou à sua retirada do mercado. Em 1988 retornou a ser comercializada, contudo, sua principal indicação passou a ser o tratamento à esquizofrenia refratária a outros antipsicóticos (OLIVEIRA et al., 2015).

Pesquisas indicam que estes fármacos não apresentam afinidade apenas pelos receptores D<sub>2</sub>, mas sim, alta afinidade por receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos, histaminérgicos e colinérgicos, onde atuam como antagonistas (COHEN et al., 2016) (PARK et al., 2018).

O Ministério da Saúde, por meio do Protocolo Clínico e Terapêutico para Esquizofrenia de 2013 propõe que todos os antipsicóticos, com exceção da clozapina, podem ser utilizados no tratamento sem ordem preferencial, aos pacientes esquizofrênicos que se enquadrem nos critérios de inclusão (BRASIL, 2013).

Os tratamentos devem seguir a monoterapia, de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade de cada indivíduo. Em caso do uso de qualquer uma dessas drogas por pelo menos seis semanas sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS 142-144), deverá ser realizada uma nova tentativa com algum outro antipsicótico. Caso ocorra avanço clínico, deve-se manter a prescrição do antipsicótico em monoterapia. Se houver falha terapêutica, é indicado confirmar a adesão do paciente e somente caso permaneça o insucesso, deve-se associar outro antipsicótico (BRASIL, 2013).

### **3.3 Ganho de peso e distúrbios metabólicos**

A obesidade é atualmente um grande problema de saúde pública mundial, sendo reconhecida como doença oficialmente desde o ano de 1985. Tal condição patológica pode ser entendida como acúmulo excessivo de gordura quando comparada com valores preconizados para determinada estatura, gênero e idade. Assim sendo, representa uma doença complexa, de etiologia multifacetada, com sua própria fisiopatologia, comorbidades e capacidades desabilitantes (PRADO et al., 2009).

Conforme a Sociedade Brasileira de Obesidade (SBD) (2016), a síndrome metabólica (SM) surge como um importante e crescente problema de saúde pública

global, e está relacionada a diversos fatores, tais como o estilo de vida, urbanização, aumento da obesidade, estresse e sedentarismo.

Essa síndrome caracteriza-se por um conjunto de fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares, tendo como componentes centrais a obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão (FREITAS et al., 2016).

A desregulação metabólica que se manifesta inicialmente como ganho de peso pode resultar rapidamente em obesidade, com dislipidemia concomitante e tolerância à glicose que pode evoluir para DM2 (REYNOLDS & KIRK, 2010).

Em comparação com a população em geral, os pacientes com esquizofrenia são duas vezes mais propensos a sofrer de alterações metabólicas. Conforme Sicras-Mainar e colaboradores (2015), a prevalência flutua entre 11% e 69% dependendo da metodologia utilizada e da amostra do estudo. Pesquisas recentes estimam valores próximos de 32,5% (MITCHELL et al., 2013).

No Brasil ainda não existem estudos representativos da prevalência da SM em pacientes com esquizofrenia, mas sabe-se que ela pode contribuir para a redução considerável da expectativa de vida destes pacientes (ELKIS et al., 2008).

### *3.3.1 Potencial de ganho de peso por antipsicóticos atípicos*

Conforme Goodman e Gilman (2012), o ganho de peso tem sido o efeito adverso gerador de maior consternação entre pacientes e médicos, sobrepondo até mesmo a síndrome piramidal. O mecanismo pelo qual os antipsicóticos induzem o ganho de peso é complexo e multideterminado, todavia, o estímulo do apetite recebe maior destaque, visto que medicamentos com antagonismo significativo de H<sub>1</sub> induzem a estimulação do apetite através de efeitos em locais hipotalâmicos. Além disso, ainda existem poucas evidências que assegurem que a diminuição da atividade provocada pela sedação seja o principal contribuinte para o ganho de peso (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Os dados de potencial de ganho de peso estão expressos na Tabela 1 a seguir:

Tabela 1 - Potencial de ganho de peso de medicamentos

Potencial	Droga
Baixo	aripirazol, asenapina, ziprasidona
Neutro	amisulprida, haloperidol, lurasidona
Significativo	clorpromazina, clozapina, olanzapina
Elevado	quetiapina, risperidona, paliperidona, tiridazina

Fonte: Adaptado de (DE HERT et al., 2011).

Notadamente, a clorpromazina e os AA olanzapina e clozapina são considerados pela literatura como os agentes de maior risco, mas o ganho de peso é observado com quase todas as drogas antipsicóticas (GOODMAN & GILMAN, 2012).

A olanzapina, clozapina, quetiapina e AT de baixa potência estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso (BARTOLI et al., 2015).

Conforme Amato (2016), as estimativas para ganho de peso em até dez semanas de tratamento foram: ziprasidona 0,04 kg; risperidona 2,10 kg; olanzapina 4,15 kg; e clozapina 4,45 kg.

Para a clozapina e a olanzapina, os ganhos de peso maciços de 50 kg ou mais podem ser evidenciados e os ganhos de peso anuais de 13 kg em média são relatados. Os AT haloperidol e flufenazina, e os AA asenapina, ziprasidona e aripirazol, estão associados ao ganho de peso médio anual inferior a 2 kg em pacientes com esquizofrenia (GOODMAN & GILMAN, 2012).

Neurônios presentes em diferentes núcleos hipotalâmicos sintetizam substâncias orexígenas, que elevam o apetite, e anorexígenas, que reduzem a sensação de fome (AMATO, 2016).

Efeitos ligados à modulação da sinalização hormonal da fome são apontados como fundamentais para o ganho de peso com AA. Alguns marcadores de inflamação, como TNF $\alpha$ , IL $_1$ , IL $_6$ , IL  $\beta$  e leptina, tem concentrações elevadas em pacientes obesos, enquanto a IL $_{10}$  e a adiponectina, que são substâncias anti-inflamatórias, em geral apresentam-se mais baixas (SINGH et al., 2015).

As concentrações de leptina sérica são responsáveis pela transmissão de informações referentes à energia acumulada no tecido adiposo ao hipotálamo. Se o acúmulo for alto ocorre diminuição do apetite e aumento do dispêndio energético,

como forma de controle. Em obesos estes mecanismos estão comprometidos, visto que, ainda que tenham elevadas concentrações de leptina, ocorre resistência aos seus efeitos (MARTINS et al., 2012).

A entrada da leptina no SNC acontece através de um sistema de transporte saturável, uma vez que os índices dessa substância estão aumentados nos obesos, e pode ser uma das chaves para a compreensão da resistência leptínica (SINGH et al., 2015).

Os neurônios produtores de neuropeptídeo Y (NPY), um peptídeo orexígeno, projetam-se para outras áreas cerebrais que contêm receptores de leptina. Assim sendo, as concentrações de leptina são influenciadas pelo NPY. A redução de leptina e insulina aumenta a expressão de NPY no núcleo arqueado, promovendo aumento da tendência à ingestão alimentar, lipogênese e redução do consumo energético (LEITE & BRANDÃO-NETO, 2009).

Em comparação, pacientes quando virgens de tratamento, não tem aumento de adipocinas, enquanto aqueles em uso de AA possuem aumento destes sinalizadores, o que levou à hipótese de que o ganho de peso observado com o uso de AA pode ter relação com as vias da inflamação e a aspectos genéticos (PRADO et al., 2009).

É discutido que, pacientes mais jovens e ainda não tratados com AA são mais suscetíveis ao ganho de peso com qualquer agente antipsicótico, incluindo aqueles considerados neutros quanto ao peso. Tal fato leva a crer que o bloqueio de DA pode desempenhar um papel aditivo no ganho de peso (SINGH et al., 2015).

Entende-se que o antagonismo de 5-HT<sub>2C</sub> possa estar relacionado na promoção de ganho de peso para os medicamentos que possuem alta afinidade por receptores H<sub>1</sub>, como a clozapina e a olanzapina. Todavia, aparentemente não tem efeito na ausência de bloqueio significativo de H<sub>1</sub>, como observado com a ziprasidona, que é neutro para elevação do peso e possui afinidade elevada por 5-HT<sub>2C</sub> (GOODMAN & GILMAN, 2012).

É necessário ressaltar que outros fatores como diferenças de estilo de vida, alimentação e prática de exercícios físicos também influenciam no ganho de peso.

## 4 CONCLUSÃO

É evidente que o uso de fármacos AA tem sido fundamental no tratamento de doenças psicóticas crônicas. Todavia, observa-se o aumento de peso como um dos principais efeitos adversos. Sugere-se que a capacidade de interação dos AA com receptores histaminérgicos  $H_1$  seja responsável pelo aumento de peso, cujo mecanismo de ação não está bem elucidado, até o momento. Teorias que associam os efeitos dos antipsicóticos com as vias das adipocinas também tem se tornando cada vez mais comuns na literatura. Desta forma, destaca-se a importância de estudos mais aprofundados acerca de tais possibilidades, para o desenvolvimento de novas opções para o tratamento.

## REFERÊNCIAS

AMATO, I. A. **Fatores clínicos e metabólicos relacionados com ganho de peso em pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos**. 2016.121 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, 2016. Disponível em: <[http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/321042/1/Amato\\_IsabeldeAndrade\\_M.pdf](http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/321042/1/Amato_IsabeldeAndrade_M.pdf)>. Acesso em: 23 abr. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4.ed. São Paulo, 188 p. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>>. Acesso em: 25 mai. 2018.

BARTOLI, F. et al. Plasma adiponectin levels in schizophrenia and role of second-generation antipsychotics: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 56, p. 179-189, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827962>>. Acesso em: 04 jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS, 2015. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>>. Acesso em: 01 jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. Portaria SAS/MS nº 364/2013. Brasília, 2013. Disponível em: <[portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf](http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf)>. Acesso em: 21 mai. 2018.

COHEN, L. S. et al. Reproductive safety of second-generation antipsychotics: current data from the Massachusetts General Hospital national pregnancy registry for atypical antipsychotics. **Amer. Jour. of Psych.**, v. 173, n. 3, p. 263-270, 2015. Disponível em: <<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2015.15040506>>. Acesso em: 14 mai. 2018.

DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 440 p.

DE HERT, M. et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the

system and individual level. **World Psychiatry**, v. 10, n. 2, p. 138–151, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104888/>>. Acesso em: 05 jun. 2018.

ELKIS, H. et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 77-85, mar. 2008. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v30n1/a14v30n1.pdf>>. Acesso em: 02 jun. 2018.

FERREIRA, T. J. N.; TORRES, R. M. Utilização de antipsicóticos na esquizofrenia em diferentes espaços assistenciais da saúde mental. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v. 7 n. 1, p; 17-20, 2016. Disponível em: <[www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2016070103000869BR.pdf](http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2016070103000869BR.pdf)>. Acesso em: 26 abr. 2018.

FREITAS, P. H. B. et al. Síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia refratária: características sociodemográficas, clínicas e comportamentais. **R. Enferm. Cent. O. Min.**, v. 6, n. 1, p. 1979-1993, 2016. Disponível em: <[www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/1179](http://www.seer.ufsj.edu.br/index.php/recom/article/view/1179)>. Acesso em: 28 mai. 2018.

GOMES, C. C.; ALMEIDA, R. M. M. Psicopatia em homens e mulheres. **Arq Bras Psicol.**, v. 62, n. 1, p. 13-21, 2010. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/arb/v62n1/v62n1a03.pdf>>. Acesso em: 26 abr. 2018.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2079 p.

HAUCK FILHO, N.; TEIXEIRA, M. A. P.; DIAS, A. C. G. Psicopatia: o construto e a sua avaliação. **Aval psicol.**, v. 8, n. 3, p. 337-46, 2009. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org/pdf/avp/v8n3/v8n3a06.pdf>>. Acesso em: 27 abr. 2018.

LEITE, L.D.; BRANDÃO NETO, J. Integração neuroendócrina na regulação da ingestão alimentar. **Neurobiologia**, v. 72, n. 2, p. 127-143, 2009. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/289489972\\_Integracao\\_Neuroendocrina\\_na\\_Regulacao\\_da\\_Ingestao\\_Alimentar](https://www.researchgate.net/publication/289489972_Integracao_Neuroendocrina_na_Regulacao_da_Ingestao_Alimentar)>. Acesso em: 02 jun. 2018.

LEUCHT, S. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **The Lancet**, v. 382, n. 9896, p. 951-962, 2013. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(13\)60733-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(13)60733-3.pdf)>. Acesso em: 09 mai. 2018.



MARTINS, M. C. et al. Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica numa amostra da população adulta. *Rev Port Cardiol*, v. 31, n. 11, p. 711-719, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255112001941>>. Acesso em 12 jun. 2018.

MCKINNEY C.; RENK, K. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clin Psychol Rev*, v. 31, n. 3, p. 465–71, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735810001753>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

MITCHELL, A. J. et al. Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients. *Schizophr. Bull.*, v. 39, n. 2, p. 295-305, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576152/>>. Acesso em: 02 jun. 2018.

MOREIRA, L. B. et al. Antipsicóticos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010: p. 577-586.

OLIVEIRA, P. R. et al. Estudo comparativo de biodisponibilidade relativa entre duas formulações contendo Clozapina 100 mg em pacientes portadores de esquizofrenia. *Rev Med Minas Gerais*, v. 25, n. 1, p. 65-70, 2015. Disponível em: <<http://www.rmmg.org/exportar-pdf/1738/v25n1a11.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2018.

PARK, Y. et al. Use of haloperidol versus atypical antipsychotics and risk of in-hospital death in patients with acute myocardial infarction: cohort study. *BMJ*, v. 360, n. 1218, p. 1-8, 2018. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/bmj/360/bmj.k1218.full.pdf>>. Acesso em 08 jun. 2018.

PATO, C. M. F.; RODRÍGUEZ, V. M.; VALVERDE, J. I. F. Síndrome metabólico y antipsicóticos atípicos: posibilidad de predicción y control. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, Barcelona, v. 10, n. 1, p. 38-44, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S188898911630091X?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

PRADO, W. L. et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v.15, n. 5, p.

378-383, 2009. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbme/v15n5/12.pdf>>. Acesso em 22 mai. 2018.

REYNOLDS, G. P.; KIRK, S. L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 125, n. 1, p.169-179, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725809002149?via%3Dihub>>. Acesso em: 27 mai. 2018.

RUMMEL-KLUGE, C. et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. **Schizophr Bull.**, v. 38, n. 1, p. 167-177, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245581/pdf/sbq042.pdf>>. Acesso em: 08 mai. 2018.

SCHIMITZ, A. P.; KREUTZ, O. Y.; SUYENAGA, E. S. Antipsicóticos atípicos versus efeito obesogênico sob a óptica da química farmacêutica. **Electronic Journal of Pharmacy**, v. 7, n. 3, p. 23-35, 2015. Disponível em: <<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/index>>. Acesso em: 23 abr. 2018.

SINGH, P. et al. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity. **Int J Obes (Lond)**, v. 40, n. 2, p. 266-274, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374448>>. Acesso em: 11 jun. 2018.

ZHANG, J. P.; MALHOTRA, A. K. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, v. 7, n. 1, p. 9-37, 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057913/pdf/nihms-248009.pdf>>. Acesso em 25 abr. 2018.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus familiares, por estarem sempre por mim.

Aos amigos pelo companheirismo e motivação, mesmo nas situações mais difíceis.

Agradeço aos professores por todos os ensinamentos, em especial ao orientador Hugo.

E a todos, que de algum modo fizeram parte da minha formação, meus sinceros cumprimentos.