

Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos

Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders

Helio Elkis,¹ Clarissa Gama,² Henrique Suplicy,³ Marcos Tambascia,⁴ Rodrigo Bressan,⁵ Ruy Lyra,⁶ Saulo Cavalcante,⁶ Walter Minicucci,⁴ John Newcomer⁷

Resumo

Objetivo: Discutir os aspectos atuais do tratamento com os antipsicóticos, levando-se em consideração o perfil de efeitos metabólicos, tais como ganho de peso, diabetes, dislipidemias e síndrome metabólica. Tais fatores aumentam o risco de doença cardiovascular, que é a principal causa de morte nos portadores de esquizofrenia. **Método:** Foi realizada uma reunião de consenso com psiquiatras especialistas em esquizofrenia e endocrinologistas, os quais, com base nas evidências provenientes de ampla revisão da literatura, elaboraram um documento com recomendações que auxiliam a prática clínica. **Resultados e conclusões:** A avaliação periódica dos efeitos adversos metabólicos em pacientes que fazem uso de antipsicóticos é fundamental para a prática clínica, especialmente nos casos de antipsicóticos de segunda geração. O equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade deve ser cuidadosamente considerado em todas as etapas do tratamento.

Descritores: Esquizofrenia; Agentes antipsicóticos; Síndrome X metabólica; Doenças cardiovasculares; Diabetes Mellitus Tipo 2

Abstract

Objective: To discuss current aspects of use of antipsychotics considering their metabolic side effects profile, which includes weight gain, dyslipidemias, diabetes and metabolic syndrome. Such metabolic effects increase the risk of mortality by cardiovascular disease, which is the leading cause of death among schizophrenic patients. **Method:** A consensus meeting was held, with participation of endocrinologists and psychiatrists specialists in schizophrenia and, based on a literature review, an article was elaborated emphasizing practical and helpful recommendations to clinicians. **Results and conclusions:** Monitoring metabolic side effects is essential to patients taking antipsychotics, particularly in the case of second generation antipsychotics. Efficacy and tolerability should be carefully balanced in all phases of treatment.

Descriptors: Schizophrenia; Antipsychotic agents; Metabolic syndrome X; Cardiovascular Diseases; Diabetes Mellitus, Type 2

¹ Projeto Esquizofrenia (PROJESQ), Instituto de Psiquiatria, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

² Programa de Esquizofrenia (PRODESQ), Serviço de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil

³ Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO)

⁴ Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)

⁵ Programa de Esquizofrenia (PROESQ), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

⁶ Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

⁷ Washington University School of Medicine

Os nomes dos participantes da reunião de consenso encontram-se listados no final do artigo.

Financiamento: A elaboração deste consenso foi organizado pela Editora Prous Science, e contou com apoio educacional sem restrições da Bristol-Myers Squibb do Brasil.

Conflito de interesses: As declarações de conflitos de interesse dos autores encontram-se no final deste artigo.

Por se tratar de um consenso de especialistas, não houve a necessidade de envio ao comitê de ética.

Submetido: 1 Outubro 2007

Aceito: 28 Janeiro 2008

Correspondência

Helio Elkis
Instituto de Psiquiatria HC-FMUSP
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, s/n
05403-010 São Paulo, SP, Brasil
Tel/Fax: (+55 11) 3069-6971
E-mail: helkis@usp.br

Introdução

Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) representaram um grande avanço no tratamento medicamentoso da esquizofrenia nas últimas décadas. Em relação aos antipsicóticos de primeira geração (APG), os ASG têm a vantagem de causar menos efeitos colaterais extrapiramidais, tais como parkinsonismo, distonias, acatisia e discinesia tardia e, além disso, têm maior efeito nos sintomas negativos da esquizofrenia (A). Os ASG são, atualmente, preconizados como tratamento de primeira linha na esquizofrenia¹⁻⁴ (A) e também no tratamento da mania bipolar (A).⁵⁻⁶

Entretanto, apesar das vantagens em relação aos APG, verificou-se que o uso dos ASG está associado a um aumento importante de peso e alterações metabólicas, como as dislipidemias, síndrome metabólica (SM) e diabetes (A). Essas alterações metabólicas aumentam significativamente o risco de morte por doença cardiovascular (DCV), que já é a principal causa de mortalidade dos pacientes com esquizofrenia.⁷ Os distúrbios metabólicos associados aos ASG são, portanto, um desafio atual para os psiquiatras no dia-a-dia. Nos Estados Unidos, a Associação Americana de Diabetes (ADA), a Associação Americana de Psiquiatria (APA), a Associação Americana de Endocrinologia e a Sociedade Americana para o Estudo da Obesidade se reuniram em novembro de 2003 para o desenvolvimento de um consenso de especialistas sobre o assunto.⁸

O uso dos ASG no Brasil aumentou muito nos últimos anos; por isso, o impacto dos distúrbios metabólicos se tornaram uma questão urgente, tanto na prática clínica diária como no sistema público de saúde, visto que alguns ASG fazem parte do programa de medicamentos de alto custo do Ministério da Saúde. Além disso, o algoritmo publicado em 2000 e adotado atualmente pelo Ministério da Saúde não corresponde às evidências científicas publicadas ao longo dos últimos anos.

Uma outra peculiaridade do cenário nacional é o fato de a prática psiquiátrica na rede de atendimento primária preocupar-se quase que exclusivamente com a remissão dos sintomas psicóticos, deixando de lado outros aspectos importantes do tratamento, como a segurança cardiovascular e os sintomas negativos e distúrbios metabólicos, que acabam até mesmo aumentando a morbidade clínica e piorando a qualidade de vida dos pacientes com esquizofrenia.

Levando-se em conta este cenário, foi realizada, em São Paulo, em março de 2007, uma reunião para elaboração de um Consenso Brasileiro Sobre Antipsicóticos de Segunda Geração e Distúrbios Metabólicos. A reunião contou com especialistas da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Projeto Esquizofrenia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (PROJESQ), Programa de Esquizofrenia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e o Programa de Esquizofrenia do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ). A reunião contou com a presença de um psiquiatra independente, contratado para ser o moderador. Cada participante do consenso apresentou um tema preparado com antecedência e, em seguida, o assunto foi discutido por todo o grupo. Este manuscrito foi redigido a partir das apresentações dos autores e de textos enviados pelos mesmos. Foi solicitado que cada um deles escrevesse sua parte com base nas melhores evidências disponíveis. Para a revisão da literatura, os autores fizeram pesquisa no MedLine.

Este consenso tem como objetivo fornecer informações com aplicação prática; por isso, participaram de sua elaboração

especialistas da área de endocrinologia e psiquiatria com ampla experiência clínica em suas subespecialidades. No caso dos endocrinologistas, todos tinham ampla experiência no atendimento de indivíduos com obesidade, síndrome metabólica e diabetes. Os psiquiatras participantes eram todos especialistas em psicose e esquizofrenia.

Utilizamos a classificação de critérios da *Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)*,⁹ que define os seguintes níveis de evidência:

- A: estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados.
- B: estudos abertos controlados e/ou grandes séries de casos.
- C: pequenas séries de casos e relatos de casos.
- D: consenso de especialistas.

A lista completa de participantes e a declaração de conflitos de interesse encontram-se no final deste artigo. A organização logística do consenso contou com o patrocínio educacional sem restrições da Bristol-Myers Squibb do Brasil S/A. A coordenação científica foi realizada pela Prous Science, uma editora internacional especializada em programas de educação médica continuada. Nenhum representante ou funcionário da empresa patrocinadora teve acesso à sala de reunião para elaboração do consenso ou na redação do mesmo.

Aspectos gerais da obesidade, diabetes e síndrome metabólica

A prevalência do excesso de peso e obesidade configura uma epidemia que deve levar a um aumento de 50% dos casos até o ano de 2015, chegando a 1,5 bilhão de pessoas, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS).¹⁰ A obesidade está intimamente relacionada à diabetes tipo 2: mais de 80% dos portadores de diabetes tipo 2 apresentam sobrepeso ou obesidade, e o risco de desenvolvimento de diabetes está positivamente associado ao incremento do índice de massa corpórea (IMC).¹¹ No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% para o sobrepeso e 8% para a obesidade.¹² Uma vez presente o sobrepeso ou obesidade, indivíduos com maior concentração de tecido adiposo visceral apresentam propensão a quadro de resistência insulínica, o que predispõe não só ao aparecimento de diabetes, como também ao desenvolvimento de outras comorbidades, tais como hipertensão arterial e dislipidemias.¹³ A combinação dessas condições é chamada atualmente de síndrome metabólica (SM), que é definida por um conjunto de sintomas clínicos que incluem aumento de adiposidade abdominal, dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina com piora do metabolismo da glicose. Uma das definições mais utilizadas é a do Terceiro Painel de Tratamento de Adultos (ATP-III), que contempla a presença de três das seguintes anormalidades: circunferência abdominal ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres, HDL < 40 mg/dL em homens e HDL < 50 em mulheres, pressão diastólica ≥ 85 mmHg ou pressão sistólica ≥ 130 mmHg, triglicérides de jejum ≥ 150 mg/dL e glicemia de jejum ≥ 110 mmHg.

A dislipidemia, também componente da SM, é determinada pela presença de altas concentrações de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e baixa concentração sérica de HDL, acompanhada de partículas pequenas e densas (LDL) e lipemia pós-prandial.¹³

A prevalência da SM dependente diretamente do critério diagnóstico utilizado. Quando foi utilizado o critério do ATP III, dados do *US National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000* mostravam uma prevalência de SM em 26,7% da população adulta americana.¹⁴ Recentemente, o estudo ARIC, através dos mesmos critérios, porém utilizando glicemia de jejum

acima de 100 mg/dl, encontrou uma prevalência de 32% entre os adultos americanos.¹⁵ A prevalência de SM está aumentando também em crianças e adolescentes e, juntamente com a obesidade, leva a um incremento nas taxas de diabetes tipo 2 nesta faixa etária.¹⁶

A fim de entender o impacto prognóstico real e independente da SM na ocorrência de diabetes ou doença cardiovascular, ou seja, se a SM confere um risco adicional aos fatores de risco tradicionais, como LDL, idade, gênero e tabagismo, vários estudos epidemiológicos recentes, numa grande variedade de populações, foram realizados.¹⁷⁻²⁴ Uma revisão sistemática de todos os artigos relevantes publicados desde que a definição do NCEP-III foi lançada (maio de 2001) até março de 2005 foi feita por Blonde et al.²⁵ Juntos, esses estudos mostram que o risco de pacientes com SM é quase o dobro para eventos cardiovasculares e o triplo para diabetes, e que uma exacerbação da SM confere risco adicional (B). A revisão demonstra que a SM constituiu um fator de risco independente e clinicamente relevante para diabetes e doença cardiovascular, sendo, então, útil para a triagem.

A SM *per se* pode explicar boa parte da morbidade e das altas taxas de mortalidade nessa população,²⁶ sobretudo em decorrência das doenças cardiovasculares (DCV).

O diabetes é uma doença crônica que atualmente afeta aproximadamente 171 milhões de indivíduos em todo o mundo, com projeção de alcançar 366 milhões de pessoas no ano de 2030, aumentando a prevalência de 2,8% em 2000 para 4,4%.²⁷ Números da OMS estimam que, em todo o globo, 987.000 mortes ocorreram por conta do diabetes no ano de 2002, representando 1,7% da mortalidade geral.²⁸ Esse quadro se tornará cada vez mais grave, em função da projeção de aumento pronunciado no número de portadores de diabetes tipo 2, a susceptibilidade genética não pode justificar isoladamente esse quadro, sendo indubitavelmente os fatores ambientais parte fundamental desse cenário. O diabetes acarreta também um grande impacto econômico para as nações. Só nos Estados Unidos, por exemplo, os custos diretos e indiretos com a doença em 2002 foram estimados em 132 bilhões de dólares.²⁹ Apesar da introdução de novas medicações e da melhor compreensão dessa entidade clínica nos últimos anos, o controle dessa doença permanece insatisfatório na grande maioria da população.

Reduzir o impacto do diabetes tipo 2 significa, antes de tudo, reduzir a incidência da doença, antecipando-se ao seu aparecimento com medidas preventivas, sobretudo em indivíduos de alto risco. Intervenções comportamentais e farmacológicas têm sido estudadas e implementadas com esse objetivo. Modificações no estilo de vida, tais como controle da dieta e prática sistemática de exercícios físicos, bem como o uso de medicações orais, têm se mostrado eficazes (A).

Impacto dos distúrbios metabólicos na população de pacientes com esquizofrenia

A crescente epidemia de obesidade na população geral já é uma grande preocupação na área da saúde e está claramente associada ao aumento de risco para desenvolvimento de diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e osteoartrite, entre outras causas de morbidade e de mortalidade.³⁰ A prevalência relatada de obesidade na população de pacientes com esquizofrenia tratados com medicamentos está em torno de 40 a 75%,^{30,31} superior à prevalência encontrada na população geral, que se situa entre 20 a 30%³⁰ nos Estados Unidos. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% de sobrepeso e 8% de obesidade.¹²

As características da SM são bastante freqüentes em pacientes com esquizofrenia³² (A). Estudos mostram que pacientes esquizofrênicos apresentam uma taxa de mortalidade duas vezes maior do que

a população geral, pela maior prevalência e gravidade das condições clínicas, sendo que a expectativa de vida é 20% menor³³ (B). Embora a literatura venha enfocando o suicídio no que diz respeito à mortalidade relacionada ao tratamento em condições psiquiátricas, os pacientes com esquizofrenia, como a população geral, morrem de condições comuns, tais como doença respiratória, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral^{33,34} (B). O suicídio e a doença cardiovascular são considerados as duas causas mais comuns de morte na esquizofrenia, sendo que esta última corresponde a aproximadamente o dobro daquela que ocorre na população geral³⁰ (B). Estas condições ocorrem prematuramente e podem ser exacerbadas por fatores que incluem estilo de vida, como o tabagismo, o sedentarismo e a privação social, sendo que, atualmente, as evidências sugerem que a esquizofrenia por si só e/ou os antipsicóticos, principalmente os mais novos, estão associados com a DCV⁸ (B).

Os antipsicóticos em geral representam o tratamento mais efetivo para a esquizofrenia, sendo que os ASG, ou atípicos, são mais bem tolerados e mais efetivos do que os APG ou típicos no controle dos sintomas negativos da psicose, além de apresentarem menos efeitos extrapiramidais^{8,35} (A).

Tanto os APG como os ASG estão sendo associados a problemas importantes, dentre os quais o aumento de peso, o aumento dos lipídios, as alterações dos carboidratos e o conseqüente risco metabólico e cardiovascular³⁶⁻³⁸ (B). Entretanto, estas alterações metabólicas não são equivalentes entre os diferentes agentes antipsicóticos (A). Recentemente, quatro organizações americanas publicaram um relatório de consenso referente ao perfil de riscos metabólicos de diversos antipsicóticos. Reconheceram que o risco de ganho de peso, diabetes e dislipidemia não foi uniforme entre todos os antipsicóticos.⁸ Dois deles, a clozapina e a olanzapina, foram associados a um maior risco de ganho de peso, diabetes e dislipidemia do que outros dois de introdução mais recente: a ziprasidona e o aripiprazol³⁹ (A). Quanto aos outros dois representantes desta classe de antipsicóticos, risperidona e quetiapina observaram riscos intermediários para ganho de peso e resultados discrepantes para avaliação do diabetes e da dislipidemia^{8,39} (B). De qualquer forma, o aumento de peso corporal ocorre em mais de 50% dos pacientes esquizofrênicos que recebem administração de medicações antipsicóticas em geral⁴⁰ (A). Evidenciou-se que a média de ganho de peso em 10 semanas com vários antipsicóticos de segunda geração foi maior do que com os de primeira geração, e a associação de aumento médio de peso de 4,45 kg, 4,15 kg, 2,10 kg e 0,04 kg para clozapina, olanzapina, risperidona e ziprasidona, respectivamente³⁶ (A). Atualmente, sobrepeso e obesidade são comuns nestes pacientes,^{31,41} tendo sido demonstrado que os mesmos apresentam um IMC significativamente maior do que os pacientes psiquiátricos sem o diagnóstico de esquizofrenia e do que a população geral³⁷ (B). Aliado a estes fatos, o excesso de peso, nesta população psiquiátrica específica, além de reduzir a auto-estima, o que estimula o abandono do tratamento,⁴² cresce em níveis epidêmicos, determinando na população geral um aumento do risco de comorbidades, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento.⁴³

Além do aumento de peso, a hiperlipidemia, a hipertensão e o diabetes também têm sido reconhecidos como complicações significativas nestes pacientes⁴⁴ (B). O aumento destes relatos vem coincidindo com o uso crescente de antipsicóticos, embora seja difícil nestas populações determinar se a prevalência destas

alterações esteja aumentada independentemente do tratamento medicamentoso. Embora a maior parte dos estudos disponíveis já abordem pacientes com esquizofrenia, os dados obtidos são de difícil interpretação, dado o baixo rigor metodológico nos critérios diagnósticos, nas medidas antropométricas, e pela ausência de trabalhos com grupos-controle em relação ao uso de medicação antipsicótica e SM.^{8,30,45}

Aliado a isto, a inatividade física aumentada, o tabagismo e a ingestão alimentar inadequada, que são características comuns nos pacientes com esquizofrenia, podem contribuir para a maior prevalência de anormalidades metabólicas. Os fatores ambientais envolvendo estilo de vida podem predispor ao desenvolvimento de DCV e de doenças endócrinas. O tabagismo, o uso do álcool, a dieta inadequada e o sedentarismo aumentam a mortalidade na população em geral, sendo que 50 a 90% dos pacientes com esquizofrenia são dependentes de nicotina (B). O sedentarismo, presente nestes pacientes, pode ser devido, em parte, aos sintomas negativos da doença, bem como pelos efeitos sedativos dos antipsicóticos, além de longos períodos em hospitais durante as internações.³²

Deste modo, torna-se difícil identificar se os distúrbios metabólicos são associados à doença por si só, ou pela ação dos medicamentos. Entretanto, apesar de existirem dados limitados avaliando o perfil metabólico e o risco de diabetes dos pacientes com esquizofrenia virgens de tratamento, alguns estudos sugerem que estes pacientes, antes de qualquer tratamento medicamentoso, podem apresentar tais distúrbios⁸ (C). Alguns trabalhos mostram que pacientes no primeiro episódio de esquizofrenia, nunca medicados, têm adiposidade visceral três vezes maior⁴⁵⁻⁴⁶ (C), menor tolerância à glicose e maior resistência à insulina, do que controles sem doença⁴⁷ (C).

Neste contexto, apenas recentemente, clínicos e pesquisadores começaram a avaliar a relação entre o uso dos medicamentos e a esquizofrenia na linha da SM.⁴⁴

Estudos recentes sugerem que pacientes com esquizofrenia, quando comparados com a população geral, apresentam alta prevalência dos componentes da SM, sendo que a prevalência desta condição varia de, aproximadamente, 37 a 63%⁴⁸⁻⁵¹ (C).

Assim sendo, é relevante a necessidade de estudos prospectivos controlados, a fim de verificar a magnitude destas associações. O dilema clínico atual em relação aos pacientes obesos com esquizofrenia e àqueles com SM situa-se na determinação da melhor estratégia para a promoção da perda de peso e na limitação das conseqüências adversas à saúde em longo prazo destas condições.⁵²

Entretanto, para que se possam recomendar intervenções mais específicas, é necessária uma identificação mais precisa do impacto da SM na população portadora de esquizofrenia e sua associação/interação com fatores individuais e exposição ambiental.

Particularmente, os pacientes com esquizofrenia são mais suscetíveis à SM devido a seu estilo de vida mais sedentário, alta prevalência de tabagismo e dieta inadequada.⁵³ Para avaliar melhor a frequência de SM em pacientes com esquizofrenia, os pesquisadores do estudo CATIE⁵⁴ analisaram as prevalências de SM no início do tratamento (baseline), conforme a definição da NCEP-III, comparando-as com o banco de dados do NHANES III (a terceira pesquisa do *National Health and Nutrition Examination Survey*, sobre o estado de saúde e nutrição da população dos Estados Unidos).⁵⁵ Assim, foi encontrada uma prevalência muito maior de SM entre os pacientes (40,9%, com prevalência maior entre as mulheres); os homens do estudo CATIE mostravam risco 85% maior de ter SM que os controles do NHANES, e as mulheres do estudo CATIE apresentaram um risco 137% maior que as mulheres

do NHANES⁵⁵ (B). Esses dados mostram que deve ser dada uma atenção clínica especial na avaliação periódica desta síndrome, com o objetivo de minimizar os riscos associados ao tratamento com antipsicóticos.

Autores como L'Italien et al., numa revisão sistemática recente, demonstraram que a prevalência de SM em pacientes com esquizofrenia, ajustada para a idade, é de 39,5%, o que representa o dobro da prevalência na população geral⁵⁶ (B).

Avaliação inicial do paciente quanto aos riscos metabólicos

Tanto o estilo de vida quanto o tratamento antipsicótico podem contribuir para causar ou agravar alterações metabólicas dos indivíduos com transtornos psicóticos (A).

O aumento das evidências sobre os efeitos do tratamento com medicações antipsicóticas nestes fatores de risco e as implicações para a saúde de uma população vulnerável são indicativos da necessidade de uma cuidadosa avaliação (*screening*) e acompanhamento destes pacientes. A avaliação recomendada antes de se iniciar uma medicação antipsicótica inclui medidas de peso e estatura (para cálculo do IMC), medida da circunferência abdominal (na altura da cicatriz umbilical), medida da pressão arterial, dosagens de glicemia, colesterol total, HDL colesterol e triglicérides em jejum (D). Além disso, história pessoal e familiar de obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular deve ser obtida.

Esta avaliação deve determinar se o paciente tem sobrepeso (IMC entre 25 e 30) ou se é obeso (IMC > 30), se tem obesidade visceral (circunferência abdominal > 102 cm no homem e > 88 cm na mulher), se tem intolerância à glicose (glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl) ou se tem diabetes (glicemia de jejum > 126 mg/dl), hipertensão arterial (pressão arterial > 140/90 mmHg), ou dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dl, HDL colesterol < 40 mg/dl, triglicérides > 150 mg/dl).

Se alguma destas condições for identificada, um tratamento apropriado deve ser iniciado e o psiquiatra não deve hesitar em encaminhar o paciente para um especialista (D). Aconselhamento dietético e de atividade física deve ser feito a todo paciente com sobrepeso ou obesidade (A). O paciente e seus familiares devem ser avisados de que a medicação antipsicótica pode aumentar o peso e favorecer o risco de desenvolver diabetes e dislipidemia (D).

Antipsicóticos com menor propensão para ocasionar ganho de peso, diabetes e dislipidemias devem ser considerados naqueles pacientes com maior risco para estas patologias (C). A introdução desta avaliação inicial como rotina, permite a detecção precoce destes importantes fatores de risco (C).

Monitorização e conduta dos pacientes que desenvolvem distúrbios metabólicos

Estas patologias apresentam uma íntima relação entre elas, portanto, é fundamental que, ao tomar conhecimento de que o paciente é portador de uma delas, fazer a propedêutica das outras doenças correlacionadas, pois quando ocorrem em conjunto, potencializam suas morbidades⁵⁷ (B).

Assim que o diagnóstico destas patologias for realizado, isoladamente ou em conjunto, deve-se iniciar o tratamento, pois as suas associações com os distúrbios cardiovasculares, além de outras morbidades, estão bem estabelecidas⁵⁷ (A).

Os principais objetivos dos tratamentos são: o alívio dos sintomas e prevenção das complicações crônicas e agudas, e, em conseqüência, a melhora de qualidade e aumento da expectativa de vida⁵⁸ (B).

Tabela 1 - Medicamentos utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2

Medicamento	Mecanismo de ação
Sensibilizadores de insulina (ex: metformina, tiazolinedionase e glitazonas)	Diminuem a resistência à insulina
Sulfoniluréias e meglitinidas	Agem na secreção de insulina
Gliptinas e exenatide	Agem nos distúrbios dos hormônios gastrintestinais e células beta
Acarbose	Atua na absorção intestinal de glicose
Rimonabanto	Atua no sistema endocanabinóide
Insulina	Semelhante à insulina endógena. Pode ter ação rápida, lenta, mista

Devido aos altos riscos à saúde, estes pacientes devem ser submetidos a uma avaliação inicial e a um seguimento contínuo, que não deve ser suspenso, mesmo que o controle esteja dentro das metas. Concomitante, deve-se orientar o paciente e a família sobre conhecimentos básicos das patologias, como conduzir o tratamento, metas, custos e vantagens destes procedimentos (D).

1. Orientações quanto ao excesso de peso

A obesidade é uma doença crônica, de alta incidência e morbidade e difícil controle, e o tratamento deve ser realizado de forma constante e por toda a vida⁵⁹ (D).

O tratamento da obesidade pode ser medicamentoso (A) ou não. O tratamento não medicamentoso se baseia na mudança no estilo de vida, o que requer um plano alimentar ajustado às condições sócio-econômicas e realização de atividades físicas. As atividades físicas devem ter um balanço entre atividades aeróbicas e anaeróbicas, com predominância dos exercícios aeróbicos, feitos por 30 minutos em torno de cinco vezes por semana, respeitando as condições físicas de cada paciente (D).

Quanto ao tratamento medicamentoso da obesidade, derivados anfetamínicos são contra-indicados a pacientes psicóticos (C),

podendo-se excepcionalmente, de acordo com a orientação e acompanhamento psiquiátrico, a sibutramina (D). Sua efetividade, porém, não foi definitivamente comprovada nos pacientes em uso de antipsicóticos. Embora a sibutramina tenha sido efetiva na redução de peso em pacientes com esquizofrenia tratados com olanzapina⁶⁰ (A), a mesma substância não foi efetiva na redução de pacientes em uso de clozapina⁶¹ (A). Além disso, há relatos de casos de psicose possivelmente induzidos pela sibutramina⁶² (C), o que reforça a necessidade de cautela no uso desse medicamento. O grupo que participou deste consenso não foi unânime quanto ao uso de sibutramina em pacientes psicóticos, havendo opiniões contrárias ao seu uso.

Aparentemente, não há contra-indicações ao uso de orlistate nos pacientes em uso de antipsicóticos (D).

Metas do controle de peso: embora a morbidade aumente quando o IMC é superior a 25, a perda de 5 a 10% do peso produz melhora dos distúrbios metabólicos (B).

2. Orientações quanto ao diabetes mellitus tipo 2

O tratamento não medicamentoso se baseia na educação sobre diabetes, tendo como um dos enfoques a mudança do estilo de

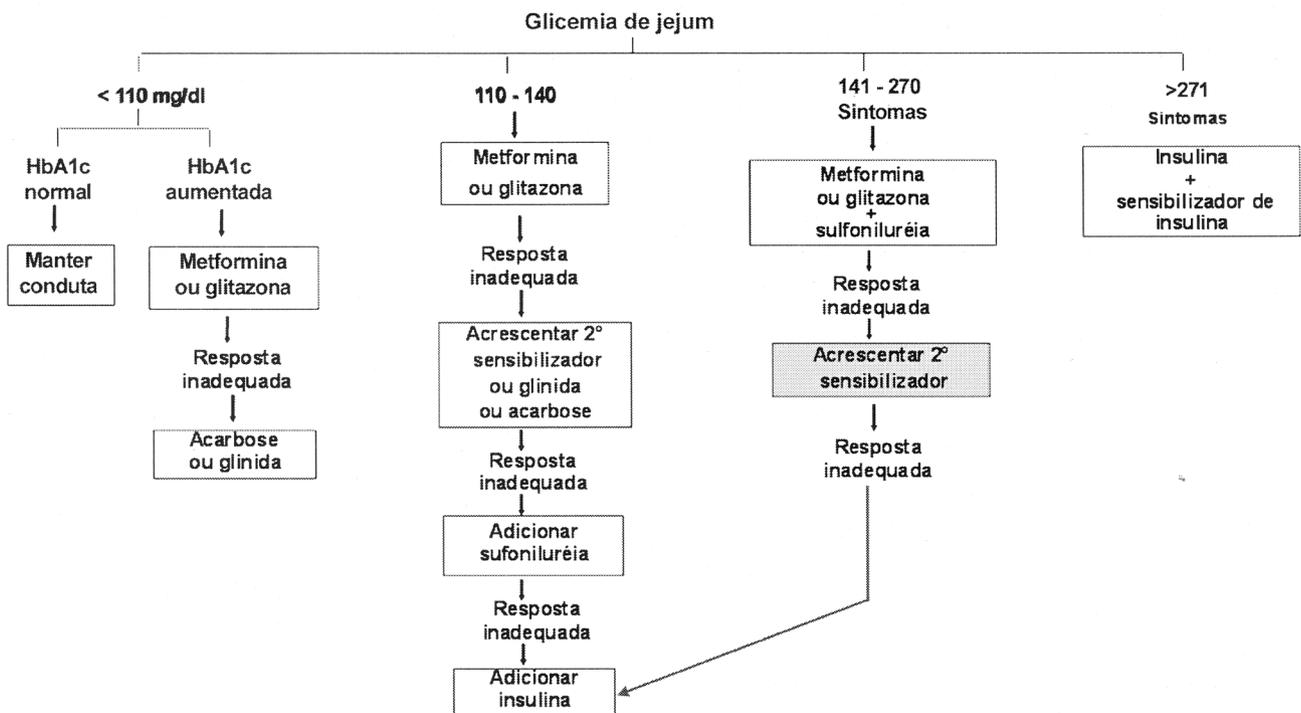


Figura 1 - Algoritmo para o tratamento da diabetes

Tabela 2 - Metas de controle glicêmico

Parâmetro	ADA	IDF	SBD
Glicemia de jejum (mg/dl)	90 a 130	110 a 140	110
Glicemia pós-prandial	↓ 180	145 a 180	140
HbA1c(%)	↓ 7,0	↓ 6,5	LSN

ADA: American Diabetes Association; IDF: International Diabetes Federation; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; LSN: limite superior da normalidade

vida, procurando seguir as orientações do tópico anterior sobre excesso de peso, pois cerca de 80 a 90% dos casos de diabetes tipo 2 apresentam peso acima do adequado. Porém, a educação alimentar terá peculiaridades específicas para diabéticos, na qual a contagem de carboidratos tomará lugar importante. Infelizmente, menos de 10% conseguem bom controle, com apenas esta forma de tratamento, embora deva ser realizada concomitante a qualquer esquema de terapia medicamentosa estipulado (C). O tratamento medicamentoso do diabetes tipo 2 se baseia em vários tipos de medicações com diferentes mecanismos e locais de ação, indicações e combinações variadas. Geralmente, começamos com uma delas, mas em pouco tempo temos que associá-las, por apresentarem falência secundária. A Tabela 1 mostra a relação de medicamentos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2. A Sociedade Brasileira de Diabetes propõe um algoritmo para tratamento da diabetes (Figura 1). As metas desejadas no controle glicêmico variam de acordo com a diretriz seguida. A Tabela 2 mostra as metas de acordo com diferentes instituições.

3. Orientações quanto às dislipidemias

Devemos estabelecer a estratificação de risco através do Escore de Framingham e, em seguida, obter-se as metas para cada risco (baixo, médio e alto) e também implementar a mudança do estilo de vida isolada ou associada à medicação específica para cada dislipidemia⁶³⁻⁶⁵ (A). A terapia não medicamentosa das dislipidemias inclui mudança no estilo de vida dos pacientes com excesso de peso, e o plano alimentar deve ser dirigido para os aspectos individuais de cada tipo de dislipidemia (C). Isoladamente, a meta só será atingida em 6 a 15% dos pacientes⁶⁴ (C).

O tratamento medicamentoso é indicado quando as mudanças no estilo de vida não alcançarem as metas desejadas⁶³⁻⁶⁵ (B). As estatinas são as medicações mais usadas para o tratamento da hipercolesterolemia, mas existem outras medicações que podem ser utilizadas em combinação: ácido nicotínico, resinas seqüestrantes dos ácidos biliares e ezetimibe⁶³⁻⁶⁵ (A).

Os fibratos são os mais utilizados no tratamento da hipertrigliceridemia, mas pode-se usar o ácido nicotínico e as estatinas em determinados casos⁶⁵ (A).

A Tabela 3 mostra as metas de controle lipídico, de acordo com as Diretrizes Brasileiras e Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose⁶⁶ (B).

Monitorização

Ao prescrever um ASG, é recomendável que os psiquiatras determinem a altura, o peso e a circunferência da cintura do paciente. Como se considera que os níveis glicêmicos estão alterados quando acima de 99 mg/dl, pacientes que apresentem tais valores devem ser investigados com curva de tolerância a glicose; pacientes com glicemia de jejum acima de 126 mg/dl (em duas medidas) ou com uma medida ao acaso igual ou acima de 200 mg/dl acompanhada de polidipsia ou poliúria, devem ser encaminhados para tratamento do diabetes (B). O esquema de monitorização que propomos se encontra na Tabela 4 (D).

Avaliações mais freqüentes podem ser necessárias, de acordo com o quadro clínico. Diferente do consenso norte-americano,⁸ preconizamos o controle lipídico anual, por estar de acordo com o NCEP ATP3 (D) (o consenso da ADA/APA⁸ recomenda o monitoramento do perfil lipídico a cada cinco anos). A SBD preconiza, além da glicemia de jejum, fazer também a glicemia pós-prandial (2 horas) e a Hemoglobina Glicada (HbA1c) (D).

Avaliação do risco-benefício dos antipsicóticos de segunda geração

Algumas evidências da literatura que devem ser levadas em consideração na avaliação do risco/ benefício do uso de antipsicóticos e ganho de peso/distúrbios metabólicos:

1) Antes do surgimento de qualquer tratamento para esquizofrenia, as alterações do peso dos pacientes já haviam sido observadas por autores como Kraepelin e Bleuler (C).

2) A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e muitas vezes deteriorante, levando o paciente a uma inatividade que favorece o ganho de peso (B).

3) A própria natureza do transtorno pode levar a alterações dos padrões alimentares, influenciando tanto o ganho como a perda de peso, sobretudo quando do recrudescimento da doença, especialmente durante os episódios psicóticos (B).

4) A associação entre transtornos mentais e diabetes foi descrita por Maudsley já no século XIX, e casos de diabetes em pacientes com esquizofrenia foram descritos na era pré-neuroléptica, sendo que vários estudos mostram que a intolerância a glicose e diabetes ocorrem duas ou três vezes mais na população com esquizofrenia do que na população normal⁶⁷ (C).

5) Desde a introdução da clorpromazina na prática clínica, em meados do século XX, foram observados aparecimento de casos de diabetes e alterações da tolerância a glicose com antipsicóticos de primeira geração⁶⁸ (C).

Tabela 3 - Metas de controle lipídico

Nível de risco	Metas lipídicas		
	LDL-C	HDL-C	TG
Alto Pacientes com DAC, IVP, aterosclerose carotídea ou risco de DAC em 10 anos ≥ 20% Pacientes diabéticos	< 100 mg/dl	> 40 mg/dl	< 150 mg/dl
Médio Risco de DAC em 10 anos > 10% e < 20%	< 100 mg/dl	> 45 mg/dl	< 150 mg/dl
Baixo Risco de DAC em 10 anos ≤ 10%	< 130 mg/dl*	> 40 mg/dl	< 150 mg/dl

DAC: doença arterial coronariana; HDL-C: colesterol HDL; IVP: insuficiência vascular periférica; LDL-C: colesterol LDL; TG: triglicérides.

* a meta de LDL-C em pacientes com baixo risco é < 130 mg/dl, mas tolera-se < 160 mg/dl

Tabela 4 - Esquema de monitorização proposto para pacientes em uso de ASG

	Basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestral	Anual
História pessoal/familiar	✓					✓
Peso (IMC)		✓	✓	✓	✓	
Circunferência abdominal	✓					✓
Pressão arterial	✓			✓		✓
Glicemia de jejum	✓			✓		✓
Perfil lipídico de jejum	✓			✓		✓

6) Recentemente, são claras as evidências de que os antipsicóticos de segunda geração, quando comparados com os convencionais, também estão associados a um maior ganho de peso e ao aparecimento de alterações do metabolismo da glicose e dos lipídios (A). No entanto, o mecanismo responsável por estas alterações ainda não foi totalmente esclarecido.³⁰

7) Alguns trabalhos mostram que em pacientes que usam antipsicóticos de segunda geração há uma correlação entre melhora psicopatológica e ganho de peso (A).⁶⁹

8) O mecanismo de ganho de peso associado à resposta antipsicótica também parece ser regulado geneticamente.⁷⁰

Diante destas evidências recomenda-se que, na vigência de ganho de peso ou alteração metabólica associada ao uso de antipsicóticos, seja verificado o grau de comprometimento causado pela doença, a história de resposta a antipsicóticos anteriores, o nível de adesão ao tratamento, comorbidades médicas ou psiquiátricas, entre outros.⁸ Tais aspectos devem ser pesados no contexto da fase de tratamento do paciente.

1. Fases do tratamento da esquizofrenia, ganho de peso e alterações glicêmicas/metabólicas: condutas

A maioria das diretrizes, como a da Associação Psiquiátrica Americana³ ou da *World Federations of Societies of Biological Psychiatry*,¹ ou algoritmos de tratamento, como o *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP)² ou o algoritmo para tratamento da esquizofrenia do *International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP),⁴ preconizam que o tratamento da esquizofrenia deva se dar em duas fases distintas: na fase, 1 o paciente pode receber um tratamento inicial, de preferência com antipsicóticos de segunda geração, em regime de monoterapia, por um período não menor que de seis semanas (fase 1 a). No caso de resposta adequada, o respectivo antipsicótico empregado deve ser mantido como medicação de manutenção. Caso não responda a este primeiro tratamento, o paciente deve ser tratado com um segundo antipsicótico, também de preferência de segunda geração, em doses adequadas e em monoterapia, por um período mínimo de seis semanas (fase 1b). Novamente, caso haja resposta, o paciente deve prosseguir com o respectivo antipsicótico. Caso isto não ocorra, alguns algoritmos, como o TMAP,² propõem que se faça uma terceira tentativa, desta vez com antipsicóticos de primeira geração (fase 1 c) (D).

Todas as diretrizes e algoritmos antes citados são unânimes em definir que pacientes que não respondem à fase 1 são considerados refratários e elegíveis para serem tratados com clozapina (A), que é o antipsicótico que mostra as melhores evidências de eficácia para estes casos. Assim, esta segunda fase de tratamento da esquizofrenia está reservada para os casos de refratariedade, sendo o antipsicótico de eleição a clozapina (A).

Nesta situação, o médico deve pesar adequadamente três fatores: a fase de tratamento, a resposta e os efeitos colaterais (no caso, ganho de peso e alterações glicêmicas/metabólicas).

Teríamos então as seguintes situações: para os pacientes que não responderem aos seus respectivos tratamentos nas fases (1a, 1b, 1c) logicamente deve-se considerar a troca de antipsicóticos devido a falta de eficácia. Neste ponto, levanta-se uma questão importante se o paciente estiver respondendo bem a uma determinada medicação e apresentar ganho de peso/alterações metabólicas. Caso isto ocorra, seria desejável a troca por um antipsicótico associado a um menor ganho de peso/alterações metabólicas, desde que possua eficácia equivalente ao antipsicótico com o qual o paciente alcançou resposta. Caso isto não seja possível, ou se houver dúvidas, o médico não deve trocar o antipsicótico, e medidas tais como redução de peso e/ou correção dos parâmetros metabólicos (por ex.: uso de antidiabéticos orais ou estatinas) devem ser instituídas (D).

Se o paciente estiver respondendo à clozapina e apresentar ganho de peso ou alterações glicêmicas/metabólicas, a clozapina não deve ser suspensa, pois não há evidências de que os outros antipsicóticos sejam tão eficazes neste estágio da doença. Neste caso, medidas como redução de peso, mudança de hábitos alimentares e de estilo de vida, exercícios físicos, dieta, ou o uso de substâncias que promovam melhora do metabolismo glicídico e lipídico devem ser instituídas (C).

Portanto, na vigência de ganho de peso e ou alterações glicêmicas/metabólicas o psiquiatra deve ponderar adequadamente uma possível troca ou manutenção da medicação vigente, sempre levando em conta a fase de tratamento da doença e a eficácia obtida em relação aos efeitos colaterais indesejáveis (D).

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração do Professor Paulo Belmonte Abreu e da Dra. Carmen Leitão Azevedo, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Agradecem também ao Dr. John Newcomer, da Washington University School of Medicine, por seus comentários durante a reunião.

Participantes da reunião do consenso

Clarissa Gama (PRODESQ), Helio Elkis (PROJESQ), Henrique Suplicy (ABESO), Marcos Tambascia (SBD), Rodrigo Bressan (PROESQ), Ruy Lyra (SBEM), Saulo Cavalcante (SBEM), Walter Minicucci (SBD). Dr. John Newcomer (Washington University School of Medicine) participou brevemente (30 minutos) durante o início da reunião, mas não participou das discussões do consenso.

Moderadora da Reunião: Mônica Kayo (Consultora Independente contratada pela Prous Science).

Declaração de conflitos de interesses

Dr. Helio Elkis declarou ter feito palestras para a Astra-Zeneca e foi consultor da Janssen-Cilag e Bristol-Myers Squibb. Declarou ter recebido apoio direto ou indireto para pesquisa das seguintes companhias: Pfizer, Eli-Lilly, Acadia Pharmaceuticals e Janssen-Cilag. Dra. Clarissa Gama declarou não ter nenhum potencial conflito de interesses. Dr. Henrique Suplicy declarou ter recebido apoio direto ou indireto para pesquisa da Roche, Merck, Novartis,

Abbott, Sanofi-Aventis, Jansen-Cilag e Pfizer. Já atuou também como consultor para a Roche. Dr. Marcos Tambascia declarou ter feito palestras para a NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Eli-Lilly, Merck-Sharp-Dohme, Pfizer, Glaxo-Smithkline e Novartis. Foi parte do board de consultores da Pfizer e da Glaxo-Smithkline e recebeu apoio direto ou indireto para pesquisa da Pfizer, Sanofi-Aventis, NovoNordisk, Eli-Lilly e Roche. Dr. Rodrigo Bressan é pesquisador nível 2 do CNPQ. Fez palestras para a Astra-Zeneca e Eli-Lilly. É do board da Janssen-Cilag. Declarou ter recebido apoio direto ou indireto para pesquisa, das seguintes companhias: Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Novartis e Janssen-Cilag. Dr. Ruy Lira declarou ter sido palestrante da Glaxo-Smithkline, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Merck-Sharp-Dohme e Eli Lilly. Fez parte do board de consultores da Glaxo-Smithkline, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novartis e Pfizer. Dr. Saulo Cavalcante declarou ter sido palestrante da Eli-Lilly, Merck-Sharp-Dohme, Pfizer, Merck SA, Glaxo-Smithkline, Novartis e Bristol-Myers Squibb Brasil. Fez parte do board de consultores da Pfizer, Glaxo-Smithkline e Novartis e recebeu apoio direto ou indireto para pesquisa da Eli-Lilly. Dr. Walter J. Minicucci declarou ter feito palestras para a NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Eli-Lilly, Merck-Sharp-Dohme, Pfizer e Medtronic. Dra. Mônica Kayo fez trabalhos de consultoria para Acadia Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Sandoz, Abbott e Bristol-Myers Squibb. Nenhum dos palestrantes possui ações ou investimentos em qualquer companhia farmacêutica.

Referências

- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. Força-tarefa da WFSBP para diretrizes para o tratamento biológico da esquizofrenia. Parte 1: Tratamento agudo e Parte 2: Tratamento de longo prazo. *Rev Psiq Clin.* 2006;33(Supl 1): 7-64.
- Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, Ereshefsky L, Essock SM, Finnerty M, Marder SR, Miller DD, McEvoy JP, Rush AJ, Saeed SA, Schooler NR, Shon SP, Stroup S, Tarin-Godoy B. The Texas Medication Algorithm Project Antipsychotic Algorithm for Schizophrenia: 2003 Update. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):500-8.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patient with schizophrenia. 2nd edition. *Am J Psychiatry.*, February 2004.
- IPAP. International Pharmacological Algorithm Project. Available at: www.ipap.org
- Chou JC-Y. Review and Update of the American Psychiatric Association Practice Guideline for Bipolar Disorder. *Prim Psychiatry.* 2004;11(9):73-84.
- Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, Crismon ML, Ketter TA, Sachs GS, Swann AC; Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(7):870-86.
- Colton CW, Manderscheid RW. Prev Chronic Dis [serial online] 2006 Apr [date cited]. Available at URL: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2006/apr/05_0180.htm
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity (Consensus Statement). *Diabetes Care.* 2004;27(2):596-601.
- Agency for Healthcare Research and Quality. Systems to rate the strength of scientific evidence. Evidence report/technology assessment; 47. AHRQ publication no.02-E015;2002. Available at: www.ahrq.gov/clinic/epcsums/strengthsum.htm
- World Health Organization. Preventing chronic diseases - a vital investment. *Obesity newsletter.* 2005;8(2):3-28.
- Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med.* 1999;341(6):427-34.
- Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(Supl 1):1-13.
- Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994;74(4):761-811.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2444-9.
- McNeil AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care.* 2005;28(2):385-90.
- Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22(2):345-54.
- L'Italien GJ, Ford I, Shepherd J. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiac events in WOSCOPS males. Presented at: 52nd Annual Meeting of the American College of Cardiology; March 30–April 2, 2003; Chicago, Ill.
- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Ballantyne CM. A new definition of the metabolic syndrome predicts incident coronary heart disease and stroke [abstract]. *Circulation.* 2002;106(Suppl II):765.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16.
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without CRP as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2003;108(4):414-9.
- Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3153-9.
- Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;109(1):42-6.
- Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Williams RJ. The impact of the metabolic syndrome and diabetes on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110(10):1239-44.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; ECOD Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Arch Int Med.* 2004;164(10):1066-76.
- Blonde L, Ray S, Carson W, L'Italien GJ. Metabolic Syndrome is an 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, GA, maio de 2005.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-9.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree S, King H. Global Prevalence Of Diabetes – Estimates For The Year 2000 And Projections For 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
- World Health Organization: The World Health Report 2003. Geneva, World Health Organization, 2003.
- Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economics costs of diabetes in U.S. in 2002. *Diabetes Care.* 2003;26(3):917-32.
- Wirshing D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 18):13-26.
- Leitão-Azevedo CL, Abreu MG, Guimaraes LR, Moreno D, Lobato MI, Gama CS, Belmonte-de-Abreu PS. Sobre peso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado com o uso de outros antipsicóticos. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2006;2:120-8.
- Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. *Life Sci.* 2002;71(3): 239-57.

33. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*. 1991;36(4):239-45.
34. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of Schizophrenia. *Brit J Psychiatry*. 2000;177:212-7.
35. Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with antipsychotic use. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 27):3-4.
36. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
37. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, Weiden PJ, Cheskin LJ. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(4):215-20.
38. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, Lindenmayer JP, Manoukian SV, Banerji MA, Lebovitz HE, Hennekens CH. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 7:4-18; quiz 19-20.
39. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(Suppl 1):20-7.
40. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drug: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100(1):3-16.
41. Leitão-Azevedo CL, Guimaraes LR, Abreu MG, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(4):301-4.
42. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):975-1.
43. National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res*. 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
44. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):152-8.
45. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5 Suppl 1):S7-14.
46. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(1):137-41.
47. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):284-9.
48. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(5):575-9.
49. Basu R, Brar JS, Chengappa KN, John V, Parepally H, Gershon S, Schlicht P, Kupfer DJ. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder - bipolar subtype. *Bipolar Disord*. 2004;6(4):314-8.
50. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry*. 2004;49(11):753-60.
51. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(2):74-7.
52. Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. *Medscape Psychiatry & Mental Health* 2005;8(1):2005 Medscape. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>
53. Enger C, Weatherby L, Reynolds R, Glasser D, Walker A. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192(1):19-27.
54. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
55. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, Meltzer HY, Hsiao J, Scott Stroup T, Lieberman JA. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res*. 2005;80(1):19-32.
56. L'Italien GJ, Meyer J, Koro CE. The prevalence of metabolic syndrome among schizophrenia patients is double that of the general population. Presented at: Annual Meeting of the American Diabetes Association; June 3-8, San Diego, CA.
57. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*. 2004;21(1):52-8.
58. Guedes EP. Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 na Síndrome Metabólica. In: Godoy-Matos AF, organizador. *Síndrome Metabólica*. São Paulo: Atheneu; 2006. p.177-86.
59. Mancini MC. Obesidade: da Etiologia ao Diagnóstico. In: Lyra R, Cavalcanti N, organizador. *Diabetes Mellitus*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2006. p. 139-44.
60. Henderson DC, Copeland PM, Daley TB, Borba CP, Cather C, Nguyen DD, Louie PM, Evins AE, Freudenreich O, Hayden D, Goff DC. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):954-62.
61. Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Borba CP, Daley TB, Nguyen DD, Zhang H, Hayden D, Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Goff DC. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for clozapine-associated weight gain. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(2):101-5.
62. Tafilinski T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry*. 2000;157(12):2057-8.
63. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
64. Kraus RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. Dietary Guidelines revision 2000. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(18):2884-299.
65. Santos RD. Tratamento das dislipidemias. In: Lopes AC, Martinez TL, organizadores. *Dislipidemias da teoria à prática*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 395-403.
66. Santos RD. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77 (Supl III):1-48.
67. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. *Brit J Psychiatry Suppl*. 2004;47:s64-6.
68. Haddad P. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data. *Brit J Psychiatry Suppl*. 2004;47:s80-6.
69. Meltzer HY. Illuminating the molecular basis for some antipsychotic drug-induced metabolic burden. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3019-20.
70. Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 23):45-66.