

Sobrepeso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado com o uso de outros antipsicóticos

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo*
Martha Guerra Belmonte de Abreu**
Lísia Rejane Guimarães*
Dolores Moreno***
Maria Inês Lobato****
Clarissa Severino Gama****
Paulo Silva Belmonte-de-Abreu†

INTRODUÇÃO

O uso dos antipsicóticos tem sido fundamental no tratamento de portadores de esquizofrenia, possibilitando sua permanência junto a suas famílias, reduzindo número e tempo de hospitalizações e melhorando sua

aceitação dentro da comunidade¹. Entre os antipsicóticos, tanto a clozapina quanto a maior parte dos outros antipsicóticos de segunda geração (atípicos) apresentam perfil peculiar de induzir menos efeitos extrapiramidais e menor frequência de aumento da prolactina, com conseqüente prevenção de recaída. Todavia, estão mais implicados na indução de aumento de peso e de alterações metabólicas^{2,3}, tais como diabetes melito tipo II e perfil lipídico aterogênico, embora ambos, típicos (1ª geração) e atípicos, estejam associados a essas complicações clínicas⁴⁻⁷. Apesar desses efeitos adversos, somente a clozapina, entre todos os antipsicóticos, apresenta evidência de efeito clínico nos casos refratários ou resistentes aos demais antipsicóticos, os quais representam perto de 20% dos casos de esquizofrenia¹.

Foi observado que o aumento de peso corporal ocorre em mais de 50% dos pacientes esquizofrênicos que recebem administração de drogas antipsicóticas em geral⁸. Atualmente, o excesso de peso, caracterizado por sobrepeso e obesidade, é um evento comum nesses pacientes, tendo sido demonstrado que os

Estudo realizado no Serviço de Psiquiatria e Medicina Legal, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

* Nutricionista, Especialista em Nutrição Clínica, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

** Nutricionista, Especialista em Saúde Pública, Mestre em Medicina: Psiquiatria, UFRGS, Porto Alegre, RS.

*** Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria, UFRGS, Porto Alegre, RS.

**** Médica psiquiatra, Programa de Esquizofrenia, HCPA, Porto Alegre, RS. Doutora em Medicina: Clínica Médica, UFRGS, Porto Alegre, RS. Membro, Comitê de Peritos em Medicamentos Psicoativos, Coordenação da Política de Atenção Integral à Saúde Mental, Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

† Médico psiquiatra. Professor adjunto, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, UFRGS, Porto Alegre, RS. Coordenador, Programa de Esquizofrenia e Demência, Serviço de Psiquiatria, HCPA, Porto Alegre, RS. Membro, Comitê de Peritos em Medicamentos Psicoativos, Coordenação da Política de Atenção Integral à Saúde Mental, Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

mesmos apresentam um índice de massa corporal (IMC) significativamente maior do que os pacientes psiquiátricos sem o diagnóstico de esquizofrenia e do que a população geral⁹. Aliado a isso, o excesso de peso, nessa população psiquiátrica específica, além de reduzir a auto-estima, possibilitando o abandono do tratamento^{2,9}, estende-se também em nível epidêmico, como na população geral, a um maior risco de comorbidades, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento¹⁰. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% para o sobrepeso e 8% para a obesidade¹¹.

Em pesquisa do Ministério da Saúde (2002-2003), em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal, foi constatada uma prevalência de 27,99% da população estudada com sobrepeso e 10,26% com obesidade, sendo que, em Porto Alegre, a taxa de excesso de peso (sobrepeso + obesidade) atinge 43,1%¹². Apesar desse estudo populacional não identificar portadores de esquizofrenia, estima-se a existência de um duplo efeito sobre a morbidade nutricional em esquizofrênicos (aumento epidêmico na população geral, somado a efeito de medicação nesse grupo especial), acarretando uma ameaça adicional aos pacientes, os quais já enfrentam os problemas intrínsecos da doença, como maior taxa de incapacidade, aposentadoria precoce e menor qualidade de vida. O excesso de peso corporal aumenta intensamente o risco de mortalidade e morbidade de vários transtornos clínicos, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes melito tipo II, doenças cardíacas, doenças da vesícula biliar, osteoartrite, apnéia do sono, problemas respiratórios e cânceres de endométrio, mama, próstata e cólon¹³, reduzindo ainda mais a sobrevida e a qualidade de vida dos portadores de esquizofrenia. Estudos mostram que estes pacientes apresentam uma taxa de mortalidade três vezes maior do que a população geral, pela maior prevalência e gravidade das condições clínicas^{14,15}, com conseqüente risco cardiovascular⁴.

A magnitude do ganho de peso varia conforme os medicamentos e a dosagem, sendo que alguns se destacam por ganhos de peso de 1,5 a 8,8 kg^{4,16,17}. Vários estudos convergem e sugerem que alguns antipsicóticos atípicos implicam em ganho de peso significativamente maior após a administração em curto e em longo prazo, quando comparados com antipsicóticos típicos^{3,4,6,17,18}.

Em relação ao uso de antipsicóticos atípicos, um estudo de revisão evidenciou que sujeitos em uso de sertindol, risperidona e ziprasidona apresentaram menor ganho de peso em relação aos que utilizaram clozapina e olanzapina⁴. Outro estudo encontrou resultados similares, com a clozapina e a olanzapina sendo responsáveis por maior ganho de peso do que a risperidona e o sertindol¹⁷.

Além do aumento de peso, a hiperlipidemia, a hipertensão e o diabetes também têm sido reconhecidos como complicações significativas nesses pacientes, sendo que a maioria dos estudos sugere que a prevalência de diabetes e de obesidade entre indivíduos com esquizofrenia e transtornos afetivos é aproximadamente 1,5 a 2 vezes maior do que na população geral⁷.

O aumento desses relatos vem coincidindo com o uso crescente de antipsicóticos, embora seja difícil determinar se a prevalência destas complicações está aumentada nessas populações psiquiátricas independente do tratamento com drogas. A maior parte dos dados disponíveis vem de estudos de pacientes com esquizofrenia, e, mesmo nessas condições, as evidências são muito limitadas. É importante ressaltar que estudos evidenciam que pacientes no primeiro episódio de esquizofrenia, nunca medicados, têm adiposidade visceral 3 vezes maior^{19,20}, menor tolerância à glicose e maior resistência à insulina do que seus controles sem doença²¹.

Os fatores ambientais envolvendo estilo de vida podem predispor à morbimortalidade relacionada ao desenvolvimento do aumento ponderal, doenças endócrinas e doença cardiovascular. O tabagismo, o uso do álcool, a dieta inadequada e o sedentarismo aumentam a mortalidade na população geral, sendo que 50 a 90% dos pacientes esquizofrênicos são tabagistas. Além de estudos associarem altas taxas de ingestão de bebidas alcoólicas nessa população, há também a evidência de que consomem uma dieta mais rica em gordura e baixa em fibras do que a população de referência, existindo ainda a associação de medicação antipsicótica com apetite aumentado e *craving* por carboidratos. O sedentarismo, também presente nesses pacientes, pode ser devido, em parte, pelos sintomas negativos da doença e pelos efeitos sedativos dos antipsicóticos, além das confinações nos leitos de hospitais por longos períodos²².

Algumas pesquisas sugerem que, além dos hormônios sexuais, os hormônios tireoidianos

também estão envolvidos com alterações no perfil lipídico e risco cardiovascular²³⁻²⁶. Outras alterações metabólicas evidenciadas com o uso de antipsicóticos envolvem a hiperprolactinemia²⁷ e conseqüentes efeitos sobre hormônios reprodutivos, como o estradiol e a testosterona. Além das irregularidades menstruais, as alterações desses hormônios estão associadas à galactorréia, disfunção sexual, infertilidade, ganho de peso e possíveis efeitos no humor²⁸. Adicionalmente, o aumento do cortisol também tem sido evidenciado em pacientes psiquiátricos, e este está igualmente associado à obesidade visceral, à resistência à insulina e ao diabetes²⁹.

Considerando a complexidade da obesidade e do sobrepeso, com a interação de fatores genéticos sob condições multifatoriais ligadas ao ambiente, existe a necessidade da quantificação dessa interação para o tratamento de sucesso³⁰. Pesquisas recentes buscam explicar, de forma detalhada, o exato mecanismo subjacente à associação entre o uso de antipsicóticos e o ganho de peso^{8,17,31}. A regulação de peso corporal é uma relação complexa, que envolve ingestão alimentar, gasto energético, saciedade e outros fatores ainda não identificados no controle do apetite. Em geral, agentes antipsicóticos têm ações diversas em diferentes sistemas de neurotransmissores e os atípicos, em especial, têm um amplo perfil de ação nesses sistemas múltiplos que parecem implicar na regulação do peso corporal. Dentro desses diferentes mecanismos já identificados, o ganho de peso ao longo do tratamento tem sido associado à maior afinidade de antipsicóticos atípicos aos receptores de histamina, de serotonina e de dopamina¹⁸. Um estudo preliminar de nosso grupo, que acompanhou por 1 ano adolescentes brasileiras expostas a medicamentos psicoativos, mostrou claramente o efeito dos antipsicóticos sobre o ganho de peso, comparado com o de antidepressivos e anticonvulsivantes. Este está sendo ampliado atualmente e apresentou como uma das limitações a não-diferenciação do diagnóstico psiquiátrico (esquizofrenia e outros transtornos psicóticos) e do tipo de antipsicótico utilizado³².

Apesar da falta de clareza em relação à causa dessas alterações físicas, o excesso de peso e suas morbidades associadas são achados comuns entre os pacientes esquizofrênicos. Portanto, esses parecem também apresentar um risco aumentado para o desenvolvimento de alterações clínicas

relacionadas à obesidade, como diabetes tipo 2 e doença cardiovascular⁴, mesmo antes do uso de antipsicóticos, embora o uso destes predisponha ao aumento do risco.

Com base na evidência do efeito de aumento de peso com o uso desses medicamentos e na inexistência de outros estudos nessa população específica no Brasil, foi elaborado um estudo transversal com o objetivo de determinar as diferenças de sobrepeso e obesidade entre os pacientes esquizofrênicos expostos à clozapina e os expostos aos demais antipsicóticos.

MÉTODO

O estudo foi elaborado com pacientes adultos, com idade igual ou maior que 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências (PRODESQ) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através do Sistema Único de Saúde (SUS), sem restrição de classe, educação, gênero ou etnia, abrangendo a área de cobertura gerida pela Prefeitura de Porto Alegre (RS)³³. A inclusão foi feita de forma consecutiva. Todos preencheram simultaneamente os critérios de diagnóstico de esquizofrenia do DSM-IV e do CID-10 e não tinham evidência de doença neurológica e abuso atual de drogas psicoativas.

A amostra foi constituída de 121 pacientes. Destes, 53 eram refratários (uso de clozapina isolada e/ou combinada com outros antipsicóticos típicos e/ou atípicos), e 68, não-refratários, subdivididos em 50 que utilizavam somente antipsicóticos típicos (uso isolado e/ou combinado de haloperidol, pimozida, sulpirida, tioridazida, levomepromazina e clorpromazina) e 18 que faziam uso de antipsicóticos atípicos que não clozapina (uso isolado e/ou combinado de risperidona, olanzapina, amisulprida e ziprasidona). Nesse último grupo, os pacientes poderiam estar recebendo antipsicóticos típicos concomitantemente. Nos dois grupos descritos, foram incluídos pacientes que estavam recebendo outras medicações, como anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, estabilizadores de humor e antidepressivos.

Esses pacientes foram submetidos a avaliações psiquiátricas e antropométricas padronizadas.

a) Avaliação psiquiátrica: consistiu em quatro entrevistas psiquiátricas efetuadas por entrevistador (psiquiatra ou psicólogo) no uso do sistema de diagnóstico *Operational Criteria*

Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT)^{34,35}, com registro de pelo menos três fontes de informação (paciente, familiar e registros de prontuário) sobre a ocorrência na vida de sintomas psiquiátricos. Todos os pacientes e familiares foram submetidos a uma entrevista semi-estruturada, seguindo o roteiro OPCRIT, por entrevistadores treinados previamente pela equipe que validou o instrumento para a língua portuguesa³⁶.

b) Avaliação antropométrica: foi obtida através da coleta de dados de peso e altura por nutricionistas, com o cálculo do IMC (peso/m²). Para esse cálculo, foi aferido o peso através de uma balança digital eletrônica, marca Kratos, calibrada pelo INMETRO, com variação de 50 gramas e capacidade máxima de 150 kg, onde os pacientes foram posicionados em pé no centro da base da balança, descalços e com roupas leves, sendo que estas foram descontadas através da estimativa-padrão previamente padronizada pelos pesquisadores. A altura foi obtida através de antropômetro afixado na parede, com variação de 0,1 cm, onde os indivíduos eram posicionados em pé, descalços, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao longo do corpo. A classificação do IMC seguiu os critérios do *Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*³⁷, onde o sobrepeso é definido como um IMC de 25 a 29,9 kg/m², e a obesidade, como um IMC acima de 30 kg/m². A obesidade foi dividida em três classes: grau I (leve), com um IMC de 30 a 34,9 kg/m²; grau II (moderada), com um IMC de 35 a 39,9 kg/m²; e grau III (severa), com um IMC de 40 kg/m² ou mais.

Aspectos éticos: Todos os pacientes e familiares assinaram o Consentimento Pós-Informação, cadastrado no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (GPPG), sob o número 01-130, e aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob o parecer 1162/2001, com registro 2894.

Tratamento estatístico

A análise dos dados foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 8.0).

De acordo com o teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov*, as variáveis quantitativas possuíam distribuição normal e foram descritas através de média e desvio padrão (DP). Para as qualitativas, a descrição foi feita através das frequências absolutas e

percentuais. Para verificar associação entre resistência aos neurolépticos, IMC e sexo, foi utilizado o teste qui-quadrado. No estudo da associação da idade com a resistência aos antipsicóticos, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes. Para verificar a associação entre idade e IMC, foi aplicada a correlação linear de Pearson. A regressão linear múltipla foi utilizada para controlar variáveis de confusão e verificar se uma variável não modificava o efeito de outra presente no modelo, cujo desfecho era o IMC. Foi utilizado o teste qui-quadrado para a comparação da amostra com a população brasileira em relação à classificação do IMC. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

A idade média dos pacientes estudados foi de 34,46 anos (DP ± 9,14). O peso médio obtido na amostra foi de 82,15 kg (DP ± 16,63), e o percentual médio de IMC situou-se na faixa de 28,19 kg/m² (DP ± 5,58).

As variáveis qualitativas foram descritas em frequências absolutas e percentuais, onde se observou maior concentração do sexo masculino (78,5%). Constatou-se maior prevalência de sobrepeso e dos três graus de obesidade, quando analisados conjuntamente (72,73%), em relação às faixas “abaixo do normal” e “normal”, também agrupadas na análise, com 27,27% do total ($\chi^2 = 25,0$; $p < 0,001$). Observou-se um percentual equivalente em ambas as categorias da variável “uso de clozapina” (tabela 1).

No grupo de pacientes em uso de clozapina, observou-se um percentual de sobrepeso e obesidade de 77,4%, enquanto que, no outro grupo, esse percentual foi de 69,1%, e essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,421$). Igualmente, não houve diferença no IMC entre antipsicóticos típicos e atípicos ($p = 0,440$) e entre homens e mulheres ($p = 0,769$).

No entanto, houve uma associação diretamente proporcional entre a idade e o IMC. Essa associação está representada na figura 1.

A tabela 2 apresenta o modelo de regressão linear para o IMC de acordo com a idade e o uso de clozapina, sendo a idade a única variável preditora associada significativamente com o IMC. A interpretação para o coeficiente angular relacionado à idade é que, a cada aumento de 1 ano de idade, os pacientes aumentam em média 0,17 kg/m² no IMC.

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo demonstra que o IMC de pacientes refratários (em tratamento de clozapina) e de pacientes em uso de outros antipsicóticos encontra-se nas faixas de sobrepeso/obesidade, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Da mesma forma, o IMC dos pacientes

Tabela 1 - Distribuição de pacientes adultos com diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV e CID-10) do HCPA, segundo gênero, categoria do IMC e uso de antipsicóticos (2004)

| Variáveis | n | % |
|--|----|-------|
| Gênero | | |
| Masculino | 95 | 78,50 |
| Feminino | 26 | 21,50 |
| Categoria do IMC | | |
| Abaixo do normal – abaixo de 18,5 kg/m ² | 2 | 1,65 |
| Normal – 18,5 a 24,9 kg/m ² | 31 | 25,61 |
| Sobrepeso – 25 a 29,9 kg/m ² | 48 | 39,67 |
| Obesidade (total) | 40 | 33,06 |
| Grau I – 30 a 34,9 kg/m ² | 27 | 22,31 |
| Grau II – 35 a 39,9 kg/m ² | 9 | 7,44 |
| Grau III – 40 kg/m ² ou mais ² | 4 | 3,31 |
| Uso de clozapina | | |
| Presente* | 53 | 43,80 |
| Ausente** | 68 | 56,20 |

IMC = índice de massa corporal.

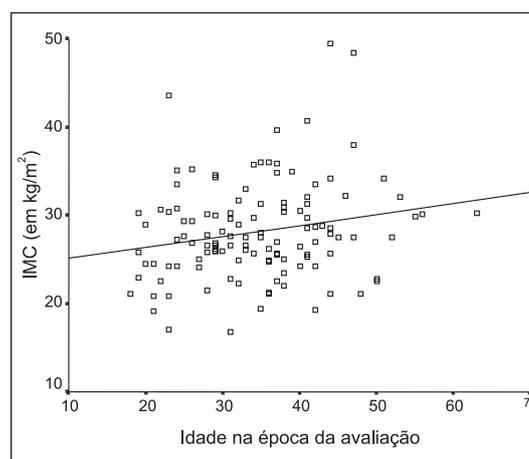
* Uso de clozapina isolada e/ou combinada com outros antipsicóticos típicos e/ou atípicos.

** Subdivididos em 18 que utilizavam antipsicóticos atípicos, exceto clozapina (isolados e/ou combinados entre si e/ou com antipsicóticos típicos), e 50 em uso de antipsicóticos típicos (isolados e/ou combinados entre si).

da amostra em uso de antipsicóticos típicos não apresenta diferença estatística em relação aos usuários de atípicos.

A obesidade associa-se a várias comorbidades e a um aumento da mortalidade⁷, e esses pacientes, notadamente, pela alta prevalência de excesso de peso observada, estão em risco aumentado para o desenvolvimento de condições clínicas ligadas às doenças cardiovasculares, como dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica²².

Os resultados da amostra evidenciaram que o problema de sobrepeso e obesidade afeta tanto pacientes que utilizam clozapina quanto aqueles que utilizam os demais antipsicóticos. Esse aspecto, aparentemente, contraria vários estudos que relacionam um ganho mais acentuado de peso com o uso de antipsicóticos de segunda



IMC = índice de massa corporal.

Figura 1 - Correlação entre a idade e o IMC de pacientes esquizofrênicos do HCPA (2004).

Tabela 2 - Regressão linear da idade e do uso de clozapina como preditores do IMC em 121 esquizofrênicos do HCPA (2004)

| | B | e.p. | β | t | p |
|-------------------------------|-------|------|---------|-------|-------|
| Constante | 22,23 | 2,65 | | 8,40 | 0,000 |
| Idade | 0,17 | 0,07 | 0,27 | 2,23 | 0,028 |
| Uso de clozapina | 3,63 | 3,94 | 0,33 | 0,92 | 0,358 |
| Uso de clozapina versus idade | -0,09 | 0,11 | -0,29 | -0,80 | 0,428 |

B = coeficiente angular; β = coeficiente angular padronizado; e.p. = erro padrão; IMC = índice de massa corporal; t = teste t de Student.

geração, em relação aos de primeira geração^{3,4,6,7,17,18}. A maior parte das evidências relatadas na literatura vem de estudos de caso-controle, farmacovigilância e revisões de base de dados, e muitos deles sofrem por sua natureza retrospectiva, heterogeneidade de metodologia, presença de erros sistemáticos e falta de controles adequados ou bem caracterizados⁷.

Os antipsicóticos, tanto os típicos como os atípicos, produzem ganho de peso⁴, embora seja difícil diferenciar o padrão de ganho de peso entre esses medicamentos. Apesar do ganho de peso representar um efeito colateral comumente relatado da medicação antipsicótica, este parece ser mais comum nos pacientes em tratamento de atípicos.

Meta-análises, revisões da literatura, dados de ensaios clínicos e experiências clínicas evidenciam que alguns pacientes apresentam importante ganho de peso durante o tratamento com antipsicótico. Uma extensa meta-análise, abordando mais de 80 estudos e mais de 30.000 medidas, associou a clozapina, além da olanzapina, com maior ganho de peso em relação aos demais antipsicóticos (típicos e atípicos)⁴. Wirshing et al.¹⁷, em sua análise retrospectiva com 92 pacientes esquizofrênicos do sexo masculino, observaram maior ganho médio de peso com clozapina e olanzapina, comparadas com risperidona, haloperidol e sertindol. Covell et al.³⁹, em um ensaio clínico aberto randomizado (n = 227), obtiveram maior ganho de peso em pacientes tratados com clozapina, comparados aos que estavam em tratamento com antipsicóticos típicos. É interessante ressaltar que, nesse estudo, ainda não havia a disponibilidade de outros antipsicóticos de segunda geração. Além disso, como os pacientes já usavam medicação antipsicótica de primeira geração por vários anos, e muitos já estavam com sobrepeso no início do estudo, os autores consideraram que não poderia ser afirmado que o ganho de peso adicional era devido a uma medicação em particular ou ao efeito cumulativo dos anos de tratamento com antipsicóticos.

Em nosso estudo, a não-associação entre o IMC médio dos pacientes recebendo clozapina e demais antipsicóticos e os índices médios de pacientes em tratamento com típicos e atípicos pode ser provavelmente explicada pelo próprio desenho do estudo, que não permite inferências de causa e efeito, somente associação. Embora o risco atribuível às drogas antipsicóticas ou os riscos diferenciais entre drogas ou classes não possam ser quantificados neste estudo, há uma clara evidência de que o sobrepeso e a obesidade

são prevalentes nos dois grupos. Pensa-se que o tamanho amostral teria baixa probabilidade de influenciar marcadamente na associação entre o IMC e o uso de clozapina, devido ao alto nível descritivo amostral ($p = 0,421$). Se o mesmo fosse limítrofe, isso seria mais provável.

O ganho de peso é um efeito colateral comum de muitas medicações, incluindo a maior parte dos agentes antipsicóticos. Pacientes tratados com antipsicóticos freqüentemente fazem uso concomitante de outras medicações paralelas, para tratar sintomas psiquiátricos e/ou intercorrências médicas comuns à população geral. Quando os pacientes recebem múltiplos agentes que causam ganho de peso, os efeitos podem ser aditivos e levar à obesidade. Dentre eles, destaca-se os antidepressivos, citados na literatura como relacionados ao ganho de peso, bem como estabilizadores de humor e anticonvulsivantes, os quais têm um potencial de ganho de peso bem documentado¹⁸. O próprio tratamento combinando os antipsicóticos atípicos parece ter um efeito adicional que induz o aumento de peso¹⁸.

O presente estudo controlou o efeito da idade sobre o IMC, através de regressão linear, e mostrou que a associação positiva entre idade e IMC não modificou a falta de associação entre o uso continuado de clozapina e o IMC. O aumento de IMC com a idade reforça os achados de Grundy (1998), sobre a tendência de ganho de peso gradual com o aumento da idade. O mesmo destaca que o ganho de peso na maturidade está ligado a fatores como declínio da taxa de metabolismo basal, decorrente da perda da massa muscular, redução da prática de atividade física e aumento do consumo alimentar³⁸.

Adicionalmente, uma vez que os pacientes da amostra provinham de clientela do SUS, de atendimento universal e gratuito, sem restrição à renda, classe, etnia, educação ou sexo, utilizamos dados do Ministério da Saúde¹², relativos à população geral adulta e observamos que a distribuição do IMC dos pacientes esquizofrênicos da amostra diferiu significativamente do IMC da população geral do Brasil e de Porto Alegre. Encontramos taxas superiores de sobrepeso e obesidade entre os pacientes da amostra, com razão de chances de 4,29 vezes de estarem acima do peso do que a população brasileira e de 3,51 vezes de estarem acima do peso do que a população adulta porto-alegrense. Isso é consistente com evidências da literatura, as quais demonstram, em média, níveis mais elevados de IMC em

peessoas portadoras de esquizofrenia em uso de antipsicóticos do que na população geral^{3,4,8}.

O estudo, pelo delineamento, apresentou limitações associadas a estudos transversais que coletam dados de pacientes crônicos, com tempo prolongado de doença, uso de diferentes medicamentos ao longo do tratamento e precariedade de registros médicos sobre o padrão de uso de medicamentos: a) não foram estudados o peso anterior ao uso dos antipsicóticos e a mudança progressiva de peso no decorrer da exposição aos medicamentos; b) não foram especificadas as drogas utilizadas e dosagens, bem como os respectivos tempos de tratamento; c) não houve controle de variáveis culturais, sociais, genéticas e psicológicas associadas ao comportamento alimentar, ao consumo e ao gasto energético⁴⁰.

Apesar das limitações, é importante salientar que os achados deste estudo permitem dizer que pacientes esquizofrênicos, em uso continuado de antipsicóticos, merecem atenção clínica médica e nutricional, além da psiquiátrica e psicológica, uma vez que a obesidade é fator de risco de inúmeros problemas de saúde que aumentam a morbimortalidade.

Nesse contexto, os autores alertam sobre a necessidade de estudos mais detalhados, envolvendo um número maior de sujeitos e de informações sobre o tratamento prévio, a fim de conhecer a magnitude do ganho de peso entre diferentes neurolepticos, identificando suas interações com outras drogas, especialmente anticonvulsivantes e antidepressivos, e o efeito residual de uma droga sobre a subsequente.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração dos especialistas: Ana Lúcia Carraro, Marilene Zimmer, Daniela Laitano, Alexei Gil e Ceres de Oliveira.

REFERÊNCIAS

1. Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Abreu PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. *Rev Psiquiatr RS*. 2004;26(1):21-8.
2. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):975-81.
3. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 7:22-31.
4. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri

- JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
5. Blackburn GL. Weight and antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 8:36-41.
6. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Garcia-Portilla MP, Fernández I, et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res*. 2003;62(1-2):77-88.
7. 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 and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
8. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drug: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100(1):3-16.
9. Bernstein JG. Induction of obesity by psychotropic drugs. *Ann NY Acad Sci*. 1987;499:203-15.
10. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institute of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
11. III Diretrizes brasileiras sobre as dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;44 Suppl 1:58-535.
12. Brasil, Ministério da Saúde. Inquérito Domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA. 2004. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inquerito/>.
13. World Health Organization. Obesity epidemic puts millions at risk. Disponível em: <http://www.who.int/archives/inf-pr-1997/en/pr97-46.html>.
14. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry*. 1991;36(4):239-45.
15. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998;173:11-53.
16. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 21:20-4.
17. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(6):358-63.
18. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 23:23-9.
19. Nasrallah HA, Korn ML. Metabolic disorders in schizophrenia: relationship to atypical antipsychotic treatment. *Medscape Psychiatry Ment Health*. 2004;9(2):130-7. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/483780_print.
20. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznik 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.
21. 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.
22. Ryan MC, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sci*. 2002;71(3):239-57.
23. Muldoon MF, Sved AF, Flory JD, Perel JM, Matthews KA, Manuck SB. Inverse relationship between fenfluramine-induced prolactin release and blood pressure in humans. *Hypertension*. 1998;32:972-5.

24. Fahy U et al. The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Human Reproduction*. 1999;14(2):285-87.
25. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001;76(3):511-6.
26. Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, Korytkowski MT, Flory JD, Manuck SB. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):266-71.
27. Halbreich U, Kahn LS. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 2:1-16.
28. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(1):143-64.
29. 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.
30. Aronne LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 23:13-22.
31. Stanton JM. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophr Bull*. 1995;21(3):463-72.
32. Kapczinski F, Abreu MGB, Restelato R, Ziegler DR, Abreu P. Evolução de parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes com exposição a medicamentos psicoativos: um estudo controlado em abrigados da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social – STCAS - RS. *Rev Psiquiatr RS*. 2001;23(2):91-8.
33. Rio Grande do Sul, Secretaria da Saúde, Guia de Serviços de Saúde Mental. Cuidar, sim, Excluir, não. Rio Grande do Sul: Secretaria da Saúde; 2002.
34. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(8):764-70.
35. Azevedo MHP, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A, et al. Versão portuguesa da "entrevista diagnóstica para estudos genéticos". *Psiquiatr Clin*. 1993;4:213-17.
36. Martins CDN. Sintomas de humor em esquizofrenia: associação com história familiar e personalidade pré-mórbida [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
37. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):899-917.
38. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(3 Suppl):563S-72S.
39. Covell NH, Weissman EM, Essock SM. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):229-40.
40. Wilson GT, Fairburn CG. Cognitive treatments of eating disorders. *J Consult Clin Psychol*. 1993;61(2):261-9.

RESUMO

Introdução: O uso de antipsicóticos tem sido fundamental no tratamento de portadores de esquizofrenia. Entretanto, tanto a clozapina quanto a maior parte dos antipsicóticos atípicos podem induzir

um maior ganho de peso corporal e alterações metabólicas.

Objetivo: Comparar a frequência de sobrepeso e obesidade em pacientes esquizofrênicos expostos à clozapina com a dos expostos a demais antipsicóticos.

Método: Foram estudados 121 pacientes esquizofrênicos, com idade de 18 anos ou mais, de ambos os sexos, atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, encaminhados de forma consecutiva. Foram avaliadas medidas antropométricas de 53 pacientes em uso de clozapina e de 68 usando outros antipsicóticos, e todos preencheram os critérios diagnósticos de esquizofrenia do DSM-IV e CID-10.

Resultados: Não houve diferença significativa na frequência do IMC entre os esquizofrênicos em uso de clozapina, quando comparado com o dos que usam os demais antipsicóticos. As análises mostraram uma elevada prevalência de pacientes (72,7%) com excesso de peso (sobrepeso + obesidade).

Discussão: Devido à maior frequência de excesso de peso na população esquizofrênica, pode-se evidenciar na amostra um indicativo de maior risco para transtornos vasculares e metabólicos. A ausência de diferença significativa em relação ao uso de clozapina, comparada com os demais antipsicóticos, demonstra a necessidade da montagem de estudos prospectivos determinando a magnitude de ganho de peso e o aumento de risco relativo à exposição específica de cada antipsicótico.

Descritores: Esquizofrenia, obesidade, antipsicóticos.

ABSTRACT

Background: The use of antipsychotics has been crucial in the treatment of schizophrenic patients. However, clozapine, as well as most atypical antipsychotics, may lead to higher weight gain and metabolic changes.

Objective: To compare the frequency of overweight and obesity between schizophrenic patients exposed to clozapine to the prevalence of patients exposed to other antipsychotics.

Method: This study assessed 121 schizophrenic outpatients aged 18 years or older, both genders, consecutively referred to an outpatient clinic for schizophrenia and dementia at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a public hospital in Porto Alegre, Brazil. Anthropometric measures of 53 patients taking clozapine and of 68 taking other antipsychotics were assessed. All patients met DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria for schizophrenia.

Results: There was no significant difference in body mass index between schizophrenic patients taking clozapine and patients taking other antipsychotics. Analyses showed high frequency of overweight and obesity (72.7%).

Discussion: Due to higher frequency of overweight in the schizophrenic population, it was possible to confirm a higher risk of vascular and metabolic disorders in the sample. Absence of a significant difference with regard to the use of clozapine, compared to other antipsychotics, provides evidence for the need of prospective studies in order to determine the magnitude of weight gain and risk increase related to specific exposure to each antipsychotic drug.

Keywords: *Schizophrenia, obesity, antipsychotics.*

Title: *Overweight and obesity in schizophrenic patients taking clozapine compared to the use of other antipsychotics*

Correspondência:

Carmen Lúcia Leitão Azevedo
Rua Lucas de Oliveira, nº 2437/103 - Bairro Petrópolis
CEP 90460-001 – Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 3332.9862/(51) 9965.8871
E-mail: nicao@terra.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria
do Rio Grande do Sul – SPRS