

# Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor

Paulo José Ribeiro Teixeira\*  
Fábio Lopes Rocha\*\*

## INTRODUÇÃO

O surgimento da psicofarmacoterapia nos anos 50 do século passado representou verdadeira revolução na assistência àqueles que padecem de transtornos mentais. Muitos pacientes psicóticos, que antes se viam condenados a passar o resto de seus dias na mendicância ou em asilos, foram reintegrados às suas famílias. À síntese da clorpromazina por Delay & Deniker, em 1952, seguiu-se a síntese da imipramina por Kuhn, em 1957. A eficácia do lítio no tratamento da mania foi comprovada ainda em 1954 por Schou, no primeiro estudo duplo-cego realizado com medicação psiquiátrica<sup>1</sup>. Mais adiante, na década de 70, surgiram no Japão os primeiros relatos da eficácia da

carbamazepina em pacientes com transtorno bipolar (TAB)<sup>2</sup>.

Tais avanços não se fizeram sem ônus. Em um primeiro momento, os efeitos adversos extrapiramidais dos antipsicóticos surgiram como o principal obstáculo a seu uso, dificultando sobremaneira a tolerância e aderência ao tratamento. Entrementes, ainda nos anos 60, constatou-se aumento do número de casos de diabetes melito (DM) em pacientes em uso desses medicamentos<sup>3</sup>. Antidepressivos tricíclicos, inibidores de monoaminoxidase e lítio também mostraram possuir efeitos adversos metabólicos importantes relacionados ao ganho de peso<sup>4</sup>.

Os novos avanços ocorridos a partir do final da década de 80 eliminaram apenas em parte esse problema. Em se tratando de antidepressivos, a síntese dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina e/ou noradrenalina, com baixo potencial de ganho de peso, foi uma vitória nesse sentido<sup>5</sup>. Todavia, a reabilitação da clozapina e a síntese dos demais antipsicóticos atípicos trouxeram novamente à baila os efeitos adversos metabólicos dessa classe de medicamentos.

---

\* Psiquiatra, Coordenador do Programa de Psiquiatria da Residência Médica do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG). Mestre em Ciências da Saúde pelo IPSEMG.

\*\* Psiquiatra, Coordenador da Clínica Psiquiátrica e do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (UnB).

Em 2004, o Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador do uso de medicamentos nos Estados Unidos, determinou que todo paciente em uso de antipsicótico atípico fosse monitorado nesse sentido<sup>6</sup>.

Em face do acima exposto, o objetivo deste estudo é revisar a literatura médica a respeito dos efeitos adversos metabólicos, quais sejam, obesidade, DM e dislipidemias, associados ao uso de antipsicóticos e estabilizadores de humor.

## MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE e LILACS, considerando-se artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Na MEDLINE, utilizou-se as expressões *diabetes*, *dyslipidemia*, *metabolic syndrome* e *weight gain*, associadas às seguintes: *antipsychotics*, *mood stabilizers*, *mental illness*, *mental disorder*, *psychiatric illness*, *psychiatric disorder*, *schizophrenia*, *bipolar disorder* e *mood disorder*. Na base de dados LILACS, foram utilizados os descritores *diabetes*, *dislipidemia*, *ganho de peso*, *síndrome X metabólica*, *antipsicóticos*, *lítio*, *ácido valpróico*, *carbamazepina*, *esquizofrenia* e *transtorno bipolar*. A partir dos resultados obtidos, foram selecionados os artigos de interesse para o tema em questão. Outros estudos relevantes também foram selecionados a partir das referências dos artigos encontrados.

## RESULTADOS

### *Ganho de peso*

São numerosos os estudos que avaliaram o ganho de peso em pacientes em uso de psicofármacos. A obesidade é um efeito colateral freqüente em pacientes tratados com antipsicóticos convencionais de baixa potência, com alguns antipsicóticos atípicos e com os principais estabilizadores de humor<sup>4,7-9</sup>.

O impacto desse efeito adverso não deve ser desconsiderado. Fontaine et al.<sup>10</sup> estimaram que, apesar da clozapina reduzir significativamente o comportamento suicida em pacientes com esquizofrenia, a conseqüente redução da mortalidade estaria sendo em grande parte anulada pelo aumento dos óbitos secundários às doenças causadas pelo ganho de peso. Corroborando essa hipótese, um seguimento por até 10 anos de uma coorte de 96 pacientes em uso de clozapina constatou

valores elevados de mortalidade por causas cardiovasculares<sup>11</sup>. No entanto, há também dados importantes que a contradizem, visto que uma análise recente de estudos epidemiológicos realizados nos Estados Unidos nas últimas 3 décadas não confirmou a hipótese de que o ganho de peso levaria necessariamente a aumento de mortalidade<sup>12</sup>.

### *Fatores etiológicos*

O ganho de peso induzido por antipsicóticos e estabilizadores de humor é de etiologia multifatorial. Muitas dessas drogas estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso<sup>7</sup>. Outros fatores, como a diminuição da atividade física (secundária à sedação provocada por algumas dessas drogas), o aumento da sede, levando à ingestão excessiva de líquidos adocicados, e a recuperação da perda de peso ocasionada pelo transtorno mental, também devem ser considerados<sup>4,7,13-16</sup>.

Muitos estudos sobre ganho de peso induzido por psicofármacos voltaram-se para os sistemas de neurotransmissores no cérebro. A transmissão mediada por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos parece estimular o apetite, enquanto que aquela mediada por receptores  $\beta$ -adrenérgicos, histaminérgicos e dopaminérgicos confere saciedade. A relação com os receptores serotoninérgicos é mais complexa, sendo que a estimulação de alguns subtipos leva à saciedade e à perda de peso<sup>7</sup>.

O bloqueio de receptores H<sub>1</sub> está envolvido no aumento do apetite e conseqüente ganho de peso. Diversos antipsicóticos bloqueiam receptores histamínicos, e parece existir relação logarítmica entre a afinidade com esses receptores e o ganho de peso, sendo a olanzapina a droga com maior afinidade<sup>9,15</sup>. O bloqueio dopaminérgico provocado pelos antipsicóticos acarreta efeitos adversos orexígenos<sup>16,17</sup>, seja por ação direta sobre os centros nervosos ligados ao apetite, seja pela hiperprolactinemia secundária<sup>9</sup>. O bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2C</sub> também leva a aumento do apetite. Pesquisas sugerem que pacientes que apresentam alterações em genes que codificam esse receptor estariam mais suscetíveis ao ganho de peso induzido por esses medicamentos<sup>9</sup>. Todavia, a ziprasidona, um potente bloqueador desse receptor, não está implicada em ganho importante de peso.

Esse paradoxo pode ser explicado pela ação anorexígena compensatória provocada pela inibição da recaptação de noradrenalina<sup>9</sup>. Por fim, sabe-se que o ganho de peso provocado por antipsicóticos, lítio e ácido valpróico ocorre mesmo na presença de níveis elevados de leptina, um hormônio associado à sensação de saciedade; postula-se que tais drogas poderiam reduzir a sensibilidade do hipotálamo à ação desse hormônio<sup>7,9,16,18,19</sup>.

Em se tratando de estabilizadores de humor, fatores adicionais podem estar envolvidos. Uma ação *insulin-like* provocada pelo lítio na fase inicial do tratamento pode acarretar maior deposição de gordura. Ademais, o edema secundário à retenção de sódio e o hipotireoidismo subclínico também contribuem para o ganho de peso<sup>4</sup>. Já o mecanismo pelo qual o ácido valpróico provoca aumento de peso é ainda pouco conhecido; uma ação no sentido de inibir a oxidação de ácidos graxos pode estar envolvida<sup>20</sup>.

#### *Antipsicóticos e ganho de peso*

A clozapina e a olanzapina são os antipsicóticos que acarretam maior ganho de peso. Meta-análise conduzida por Allison et al.<sup>21</sup> estimou a alteração média de peso secundária aos antipsicóticos após 10 semanas. Em ordem decrescente, temos a clozapina (+3,99 kg), a olanzapina (+3,51 kg), a tioridazina (+3,49 kg), a clorpromazina (+2,10 kg), a risperidona (+2,0 kg) e o haloperidol (+0,48). A flufenazina (+0,43 kg) e a ziprasidona (+0,04 kg) não se associaram a ganho de peso estatisticamente significativo. A molindona associou-se a discreta perda de peso (-0,81 kg). A pimozida aparentemente não acarreta ganho de peso, mas os dados encontrados não permitiram análise adequada. Cabe ressaltar que o ganho de peso pode continuar por um período muito superior ao explicitado nesse estudo, chegando a até 46 semanas em pacientes em uso de clozapina<sup>22</sup>.

Outros estudos apresentaram achados semelhantes. Czobor et al.<sup>23</sup> analisaram um ensaio duplo-cego comparativo da eficácia do haloperidol (n = 36), clozapina (n = 38), olanzapina (n = 38) e risperidona (n = 39) após 14 semanas e constataram que somente o haloperidol não acarretou ganho de peso significativo. Nesse estudo, os autores encontraram forte associação entre ganho de peso e resposta terapêutica para a clozapina e a olanzapina, mas não para o haloperidol e a risperidona. Simpson et al.<sup>24</sup> compararam, em estudo duplo-cego, a eficácia e tolerabilidade

da ziprasidona (n = 136) versus olanzapina (n = 133) em pacientes agudos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo e, após 6 semanas, constataram haver aumento de peso e de índice de massa corporal (IMC) significativamente maior no grupo da olanzapina. Por fim, dados recentes foram apresentados pelo estudo *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)*<sup>25</sup>. O CATIE, um ensaio clínico independente patrocinado pelo National Institute of Mental Health (NIMH), avaliou, em sua primeira etapa, a efetividade de antipsicóticos através da comparação independente de quatro antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona) e um antipsicótico tradicional (perfenazina). Nesse estudo, o número de pacientes em uso de olanzapina que apresentaram ganho de peso superior a 7% foi significativamente superior ao daqueles em uso de quetiapina, risperidona, perfenazina e ziprasidona (30% contra, respectivamente 16, 14, 12 e 7%). A média de ganho de peso por mês de tratamento foi de 0,9 kg para olanzapina, 0,2 kg para quetiapina, 0,2 kg para risperidona, -0,1 kg para a perfenazina e -0,1 kg para a ziprasidona<sup>25</sup>.

O aripiprazol, não incluído no estudo CATIE e na meta-análise descrita acima, provavelmente não se associa a ganho de peso significativo. McQuade et al.<sup>26</sup> avaliaram participantes de um estudo controlado duplo-cego comparando aripiprazol e olanzapina no tratamento de esquizofrenia aguda. O grupo do aripiprazol apresentou perda média de peso de 1,37 kg na 26ª semana, contra um ganho de 4,23 kg no grupo da olanzapina. Quatorze por cento dos pacientes do grupo do aripiprazol apresentaram ganho de peso  $\geq 7\%$  do peso inicial, contra 37% do grupo da olanzapina. Outro estudo aberto com pequeno número de pacientes sugeriu que o aripiprazol pode reverter o ganho de peso ocorrido em pacientes que fizeram uso prévio de outros antipsicóticos<sup>27</sup>.

Ganho de peso ocorre também com alguns antipsicóticos de depósito. Silverstone et al.<sup>28</sup> avaliaram 226 pacientes em uso de decanoato de flufenazina ou decanoato de flupentixol e encontraram prevalência de obesidade quatro vezes maior que a da população em geral.

#### *Estabilizadores de humor e ganho de peso*

O ganho de peso é efeito colateral importante dos principais estabilizadores de humor. O tratamento crônico com lítio está

associado a aumento de peso, chegando a mais de 10 kg em 20% dos pacientes<sup>4</sup>. O ácido valpróico também leva a ganho de peso inequívoco. McIntyre et al.<sup>29</sup>, em estudo transversal aberto com 38 mulheres com TAB, concluíram que o ganho de peso provocado pelo ácido valpróico é semelhante àquele provocado pelo lítio. O ganho de peso, todavia, parece ser menor com a carbamazepina. Estudo retrospectivo conduzido por Corman et al.<sup>30</sup> constatou ganho de peso superior a 5% em 71% dos pacientes em uso de ácido valpróico (n = 70), contra 43% dos pacientes em uso de carbamazepina (n = 20). A lamotrigina, outro anticonvulsivante com alguma ação estabilizadora de humor, não está associada a ganho significativo de peso<sup>7</sup>.

#### HIPERGLICEMIA E DIABETES

A constatação de que a elevação dos níveis glicêmicos ou o surgimento de DM tipo II podem ser secundários ao uso de psicofármacos é demonstrada por diversos estudos<sup>8</sup>. Embora a maior parte dos casos de hiperglicemia e DM provocados por antipsicóticos atípicos esteja associada a ganho importante de peso, um número significativo ocorre em pacientes não-obesos. A clozapina e a olanzapina são as principais drogas associadas a esses efeitos adversos. Já os distúrbios no metabolismo da glicose causados pelos principais estabilizadores de humor (lítio e ácido valpróico) provavelmente são secundários ao ganho de peso.

Obesidade pré-tratamento, hipertensão arterial, história prévia de distúrbio na regulação da glicose e história familiar de DM são fatores de risco para o surgimento de DM tipo II induzido por antipsicóticos. Nos Estados Unidos, indivíduos pertencentes a etnias de ascendência hispânica ou africana também apresentam maior risco. A probabilidade de se desenvolver DM tipo 2 também seria mais elevada em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia<sup>14,16,31</sup>. Essa última assertiva, todavia, foi posta em xeque por um estudo controlado de Arranz et al.<sup>19</sup>, que demonstraram que a diminuição da sensibilidade à insulina e a hiperinsulinemia detectadas em pacientes com esquizofrenia estariam relacionadas não ao diagnóstico em si, mas ao uso prévio de antipsicóticos. A hiperglicemia associada aos antipsicóticos não parece ser dose-dependente; é reversível com a cessação do tratamento e tende a recidivar com a reintrodução da droga<sup>14</sup>.

#### Fatores etiológicos

A diminuição da sensibilidade à insulina conseqüente ao aumento da adiposidade visceral é o principal mecanismo pelo qual o excesso de peso leva às disfunções do metabolismo glicídico. Sowell et al.<sup>32</sup> avaliaram, pelo método de *clamp*, a sensibilidade à insulina em indivíduos saudáveis em uso de olanzapina, risperidona ou placebo por um período de pouco mais de 2 semanas. Nesse estudo, a maior resistência à insulina correlacionou-se ao aumento do IMC. Da mesma forma, Newcomer et al.<sup>33</sup> compararam a sensibilidade à insulina em pacientes em uso de antipsicóticos e em controles e constataram que o aumento da resistência à insulina associou-se fortemente ao aumento da adiposidade.

Todavia, os efeitos adversos sobre o metabolismo glicídico não podem ser inteiramente explicados pelo ganho de peso. Segundo dados do FDA, 25% dos pacientes em uso de antipsicóticos que desenvolveram DM não apresentavam obesidade ou ganho de peso significativo<sup>14,34</sup>. Howes et al.<sup>35</sup> acompanharam por 2,5 meses 20 pacientes com esquizofrenia em uso de clozapina e encontraram elevações significativas das glicemias de jejum e pós-teste de tolerância à glicose, que não se correlacionaram com aumento do IMC. Henderson et al.<sup>36</sup> avaliaram 36 pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos atípicos e demonstraram que olanzapina e clozapina provocam resistência à insulina significativamente maior que a risperidona, a despeito de não haver indivíduos obesos na amostra.

Outros mecanismos devem estar implicados nos distúrbios metabólicos induzidos pelos antipsicóticos. Ardizzone et al.<sup>37</sup> demonstraram que a clozapina, a risperidona, a flufenazina, a loxapina e a amoxapina inibem o transporte de glicose em cultura de células PC-12 e em células musculares de ratos, de forma dose-dependente. O bloqueio de receptores 5HT<sub>1A</sub> das células e das ilhotas pancreáticas e a inibição da liberação de insulina por receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos também têm sido apontados como possíveis causas nesse sentido<sup>15,17</sup>.

A hipótese de uma ação sobre mecanismos neuroquímicos ou neuro-hormonais que regulam a homeostase da glicose não tem sido corroborada por estudos recentes. Howes et al.<sup>38</sup> demonstraram que a clozapina não altera os níveis séricos de hormônio de crescimento (GH), de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) ou de *insulin-like growth factor binding protein-1*

(IGFBP-1), substâncias que afetam a regulação da glicemia. O bloqueio de receptores dopaminérgicos hipotalâmicos talvez esteja envolvido, visto que se demonstrou que a bromocriptina, um agonista dopaminérgico, reduz os níveis glicêmicos em mulheres obesas não-diabéticas<sup>15</sup>. Todavia, o haloperidol, um potente antagonista de D<sub>2</sub>, não induz hiperglicemia significativa em ratos, ao contrário do que ocorre com a clozapina, quetiapina e clorpromazina<sup>39</sup>.

Os estabilizadores de humor provavelmente não acarretam efeitos diretos sobre o metabolismo da glicose; estes, quando ocorrem, seriam secundários ao ganho de peso<sup>4,20,40</sup>.

#### *Antipsicóticos, hiperglicemia e diabetes*

Dos antipsicóticos atípicos, a clozapina e a olanzapina são as mais associadas a esse efeito adverso, embora haja relatos em menor número implicando também a quetiapina e a risperidona<sup>8,14,15,34</sup>. Dentre os antipsicóticos convencionais, a clorpromazina e a tioridazina são as que mais se associam a DM<sup>14</sup>. Segundo dados do FDA, a maioria dos novos casos de DM surge nos primeiros 6 meses de tratamento<sup>34</sup>. Revisões da literatura nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Current Contents encontraram 20 relatos de caso de hiperglicemia ou DM associados à clozapina, 15 relatos associados à olanzapina, quatro relatos associados à quetiapina e dois relatos associados à risperidona. Em alguns casos, a apresentação inicial foi na forma de cetoacidose diabética<sup>14,41,42</sup>. O risco é menor com o haloperidol. Dados do FDA MedWatch revelaram 131 casos de hiperglicemia associada à risperidona contra somente 13 casos de hiperglicemia associada ao haloperidol<sup>43</sup>. Mackin et al.<sup>44</sup> não encontraram correlação entre sensibilidade à insulina e o tipo de antipsicótico prescrito; todavia, uma tendência a maior prevalência de hiperglicemia em jejum e DM foi constatada em pacientes em uso de antipsicóticos atípicos. Henderson et al.<sup>11</sup>, em estudo prospectivo com pacientes em uso de clozapina, estimaram em 43% a incidência de novos casos de DM para um período de 10 anos.

Bases de dados de sistemas de saúde ou de farmacovigilância também foram vasculhadas. Lund et al.<sup>45</sup> analisaram dados do Iowa Medicaid Program e encontraram, na faixa etária de 20 a 34 anos, risco relativo (RR) para DM significativamente maior para pacientes em uso de clozapina, se comparados àqueles em

uso de antipsicóticos convencionais (RR = 2,5; IC95% 1,2-5,4). Contudo, a diferença deixou de ser significativa quando se considerou qualquer faixa etária. Sernyak et al.<sup>46</sup> analisaram dados de mais de 38.000 pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos e concluíram que os antipsicóticos atípicos acarretam probabilidade 9% maior de se ter DM, se comparados aos antipsicóticos convencionais. Entre os atípicos, a prevalência de DM foi significativamente maior com a clozapina, olanzapina e quetiapina; naqueles com menos de 40 anos, a prevalência também se elevou significativamente com a risperidona. Em termos gerais, as prevalências de DM em adultos com menos de 40 anos foram significativamente maiores em pacientes em uso de antipsicóticos atípicos ou convencionais, se comparadas às da população em geral. Koro et al.<sup>47</sup> avaliaram dados de mais de 18.000 pacientes com esquizofrenia do sistema de saúde do Reino Unido e concluíram que aqueles em uso de olanzapina apresentam risco aumentado para desenvolvimento de DM, seja se comparados ao grupo-controle (OR = 5,8; IC95% 2,0-16,7), seja se comparados a pacientes em uso de antipsicóticos convencionais (OR = 4,2; IC95% 1,5-12,2).

Análises baseadas em ensaios clínicos foram realizadas. Meyer<sup>48</sup> comparou os parâmetros metabólicos de pacientes em uso de olanzapina e risperidona e encontrou elevação da glicemia significativamente maior no grupo da olanzapina. Howes et al.<sup>35</sup> mensuraram os níveis glicêmicos de 20 pacientes com esquizofrenia antes e após um período médio de 2,5 meses de tratamento com clozapina e encontraram elevações significativas das glicemias de jejum e pós-teste de tolerância à glicose. Dos pacientes examinados, um desenvolveu DM, oito passaram a apresentar tolerância alterada à glicose, e dois passaram a apresentar glicemia alterada em jejum. Lindenmayer et al.<sup>49</sup> analisaram um ensaio duplo-cego de 14 semanas de duração, com 101 pacientes em uso de clozapina, olanzapina, risperidona e haloperidol, e constataram que somente a risperidona não se associou a elevação significativa da glicemia. Dos participantes do estudo, seis em uso de clozapina, quatro em uso de olanzapina, três em uso de risperidona e um em uso de haloperidol apresentaram, durante o estudo, glicemia de jejum > 125 mg/dl. No estudo duplo-cego já citado de Simpson et al.<sup>24</sup>, tanto a olanzapina quanto a ziprasidona não acarretaram elevação significativa da glicemia de jejum; no entanto, a olanzapina associou-se à elevação da insulina sérica, do peptídeo C e da

resistência à insulina, medida pelo índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). Na avaliação de Henderson et al.<sup>36</sup>, de pacientes com esquizofrenia não-obesos, o uso de clozapina e de olanzapina associou-se a uma maior resistência à insulina do que o uso de risperidona. Não existem, ainda, relatos de DM deflagrado por ziprasidona. A incidência de hiperglicemia nos estudos clínicos com essa droga é próxima àquela associada ao placebo<sup>34</sup>. No estudo CATIE, as médias de elevação da glicemia e as porcentagens de hemoglobina glicada (ajustadas por tempo de exposição à droga) foram de 13,7 mg/dl e 0,40% para a olanzapina, 7,5 mg/dl e 0,04% para a quetiapina, 6,6 mg/dl e 0,07% para a risperidona, 5,4 mg/dl e 0,09% para a perfenazina e 2,3 mg/dl e 0,11% para a ziprasidona. O valor de hemoglobina glicada do grupo da olanzapina foi significativamente mais elevado do que os demais; o mesmo não ocorreu com as médias de elevação de glicemia<sup>25</sup>.

Estudos de curto prazo também colocaram a incidência de hiperglicemia desencadeada pelo aripiprazol como semelhante ao placebo<sup>34</sup>. O uso de aripiprazol poderia, inclusive, melhorar os distúrbios do metabolismo da glicose induzidos por outros antipsicóticos. Littrell et al.<sup>27</sup> avaliaram 10 pacientes com esquizofrenia identificados como resistentes à insulina, cujo antipsicótico foi substituído pelo aripiprazol. Após 16 semanas, 70% dos pacientes apresentaram melhora da resistência à insulina, medida pelo índice HOMA ( $p = 0,04$ ).

Alguns estudos transversais não corroboram alguns dos achados acima. Mukherjee et al.<sup>50</sup> avaliaram pacientes com esquizofrenia internados em instituição de longa permanência e encontraram maior prevalência de DM naqueles que não estavam em uso de antipsicóticos. Hägg et al.<sup>51</sup> compararam a prevalência de DM e tolerância alterada à glicose em pacientes em uso de clozapina e em pacientes em uso de antipsicóticos depot (haloperidol, zuclopentixol, flufenazina, perfenazina ou flupentixol) e não encontraram diferença significativa (12 e 10% no grupo da clozapina contra 6 e 3% no grupo da medicação depot). Todavia, a média de idade no grupo em uso de medicação depot era significativamente maior.

Falhas metodológicas não contornadas por grande parte dos estudos acima exigem que sejam encarados com cuidado. O DM é, em geral, subdiagnosticado, e estudos em bases de dados não permitem corrigir esse problema. Ademais, não é possível o controle de alguns

fatores de confusão, como, por exemplo, uso prévio de outras drogas<sup>16,34</sup>. Por fim, a prescrição de antipsicóticos atípicos pode refletir a presença de formas mais graves de psicose – o que é sabidamente verdadeiro para a clozapina – ou o acesso a serviços de saúde de melhor qualidade, onde há maior possibilidade de diagnóstico de DM<sup>16</sup>.

#### *Estabilizadores do humor, hiperglicemia e diabetes*

A ocorrência de diminuição da tolerância à glicose após tratamento subcrônico com lítio não foi comprovada por Vestergaard & Schou<sup>40</sup>. Esses autores acompanharam 460 pacientes por até 6 anos e não encontraram elevação significativa de valores glicêmicos, sendo que somente um desses pacientes desenvolveu diabetes. McIntyre et al.<sup>29</sup> avaliaram transversalmente mulheres portadoras de TAB em uso de ácido valpróico ( $n = 18$ ) ou lítio ( $n = 20$ ) e não encontraram valores de glicemia que diferissem significativamente entre si ou da média do intervalo de normalidade.

#### DISLIPIDEMIAS

A maioria dos trabalhos sobre dislipidemia e psicofármacos diz respeito aos antipsicóticos. Dentre esses, novamente a clozapina e a olanzapina são as mais implicadas, com os maiores aumentos no colesterol total, LDL-colesterol (LDL) e triglicerídeos e com maior diminuição do HDL-colesterol (HDL)<sup>8,52</sup>. Os estudos sobre a quetiapina são contraditórios, principalmente no que diz respeito à elevação da trigliceridemia<sup>52</sup>. A ação deletéria da risperidona sobre o metabolismo lipídico é questionável, sendo que há dados apontando, inclusive, em sentido contrário<sup>52</sup>. O risco de hiperlipidemia com haloperidol é também questionável<sup>49</sup>. A ziprasidona e o aripiprazol parecem não causar efeitos deletérios sobre o metabolismo lipídico<sup>24,26,52</sup>. Os estudos são contraditórios no que tange à dislipidemia causada pelos estabilizadores de humor, havendo, inclusive, alguns estudos que apontaram efeitos benéficos em pacientes em uso de ácido valpróico ou carbamazepina.

#### *Fatores etiológicos*

As dislipidemias secundárias aos antipsicóticos e estabilizadores de humor podem ser, em sua maior parte, explicadas pelo ganho de peso. Todavia, alguns estudos

clínicos não encontraram correlação entre ganho de peso e dislipidemia. Essas discrepâncias podem ser explicadas por falhas metodológicas desses estudos, como período curto de acompanhamento e ausência de controle para valores iniciais de IMC ou para uso prévio de outros antipsicóticos<sup>52</sup>. Postula-se, porém, a existência de outros mecanismos ainda pouco conhecidos na gênese da dislipidemia associada aos psicofármacos. Em se tratando de antipsicóticos, as alterações no metabolismo lipídico podem estar relacionadas à estrutura de três anéis dos compostos dibenzodiazepínicos (clozapina, quetiapina e olanzapina), de configuração espacial similar ao núcleo fenotiazínico, que também está implicado em efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico<sup>52</sup>.

#### *Antipsicóticos e dislipidemias*

Distúrbios do metabolismo lipídico estão associados ao uso de antipsicóticos tradicionais ou atípicos, embora nem todas as drogas estejam implicadas nessa associação. Dentre os antipsicóticos tradicionais, os fenotiazínicos são os que acarretam maior risco de dislipidemia. Sasaki et al.<sup>53</sup> constataram, em estudo transversal controlado, que o uso prolongado de antipsicóticos fenotiazínicos associa-se a níveis de HDL significativamente mais baixos ( $p < 0,001$ ) e níveis de triglicerídeos significativamente mais elevados ( $p < 0,05$ ). Os autores relataram também que uso de fenotiazínicos por apenas 1 semana reduziu em 24% os níveis de HDL. Em análise dos dados do Iowa Medicaid Program, elevação significativa na taxa de incidência de dislipidemias foi encontrada em pacientes em uso de clozapina, se comparados àqueles em uso de antipsicóticos tradicionais, porém somente para a faixa etária de 20 a 34 anos ( $RR = 2,4$ ;  $IC95\% 1,1-5,2$ )<sup>45</sup>. No estudo de Lindenmayer et al.<sup>49</sup>, tanto a olanzapina como a clozapina associaram-se à elevação dos níveis de colesterol total, o mesmo não ocorrendo com a risperidona e o haloperidol. Henderson et al.<sup>11</sup>, em acompanhamento de pacientes em uso de clozapina por até 10 anos, encontraram elevação significativa dos triglicerídeos séricos, mas não do colesterol total. Koro et al.<sup>54</sup> analisaram banco de dados com mais de 18.000 pacientes com esquizofrenia e constataram que o uso de olanzapina se associou a aumento de quase cinco vezes na incidência de dislipidemia, se comparados ao grupo-controle ( $OR = 4,65$ ;  $IC95\% 2,44-8,85$ ), e de mais de

três vezes, se comparada aos antipsicóticos tradicionais ( $OR = 3,36$ ;  $IC95\% 1,77-6,39$ ). O uso de antipsicóticos tradicionais também se associou significativamente a dislipidemia, o mesmo não ocorrendo com o uso de risperidona. Meyer<sup>48</sup> comparou pacientes em uso de risperidona e olanzapina após 1 ano de tratamento e encontrou elevação do colesterol total e dos triglicerídeos significativamente maior com a olanzapina. Alméras et al.<sup>55</sup> avaliaram pacientes após 6 meses de uso de olanzapina e risperidona. O uso de olanzapina associou-se a maior trigliceridemia, a níveis elevados de apolipoproteína B, a menores níveis de HDL e a menor diâmetro das partículas LDL, se comparado ao uso de risperidona ou ao grupo-controle. Os níveis de HDL foram menores com o uso de risperidona, se comparados aos do grupo-controle. Todavia, os níveis de triglicerídeos, colesterol total e de LDL também foram inferiores aos do grupo-controle. No estudo de Simpson et al.<sup>24</sup>, a ziprasidona, ao contrário da olanzapina, não se associou a elevação dos níveis de colesterol total, LDL ou triglicerídeos; ambos os tratamentos não alteraram significativamente os níveis de HDL. Análise de um ensaio randomizado duplo-cego comparando olanzapina e aripiprazol em pacientes com esquizofrenia evidenciou piora do perfil lipídico após 26 semanas para o grupo da olanzapina, com diferença significativa entre os grupos para os níveis de colesterol total, HDL e triglicerídeos<sup>26</sup>. No estudo CATIE, as médias de elevação do colesterol total e dos triglicerídeos séricos (ajustados por tempo de exposição à droga) foram de 9,4 mg/dl e 40,5 mg/dl para a olanzapina, 6,6 mg/dl e 21,2 mg/dl para a quetiapina, -1,3 mg/dl e -2,4 mg/dl para a risperidona, 1,5 mg/dl e 9,2 mg/dl para a perfenazina e -8,2 mg/dl e -16,5 mg/dl para a ziprasidona. A diferença entre as drogas foi significativa para ambas as médias; porém, não foi informado qual delas respondeu por essa diferença<sup>25</sup>.

#### *Estabilizadores de humor e dislipidemias*

Os estudos são discordantes no que tange aos estabilizadores de humor. Efeitos benéficos foram encontrados por alguns autores, principalmente em crianças com epilepsia. Heldenberg et al.<sup>56</sup> avaliaram crianças epiléticas ( $n = 33$ ) em uso de anticonvulsivantes (fenobarbital, ácido valpróico ou carbamazepina) e concluíram que, se comparadas a controles saudáveis, estas

apresentavam níveis mais elevados de HDL. As que estavam em uso de ácido valpróico apresentaram também redução dos níveis de LDL. Outro estudo controlado, também com crianças recebendo tratamento anticonvulsivante (n = 208), não detectou alterações significativas nos níveis de HDL e triglicérides associadas ao uso de carbamazepina ou ácido valpróico. Contudo, no grupo em uso de carbamazepina, houve elevação significativa dos níveis de colesterol total<sup>57</sup>. Calandre et al.<sup>58</sup> avaliaram 101 pacientes em tratamento anticonvulsivante por, no mínimo, 3 meses. Quando comparados a controles pareados por sexo e idade, os pacientes em uso de ácido valpróico (n = 48) apresentaram valores de colesterol total e LDL significativamente mais baixos; já aqueles em uso de carbamazepina (n = 34) apresentaram valores significativamente elevados de HDL e apolipoproteína A. No estudo transversal aberto de McIntyre et al.<sup>29</sup>, com mulheres com TAB em uso de lítio (n = 20) e ácido valpróico (n = 18), os níveis de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides não diferiram significativamente da média do intervalo de normalidade ou entre os dois grupos. Em termos absolutos, o perfil lipídico do grupo em uso de ácido valpróico foi pior que o do grupo em uso de lítio. Casey et al.<sup>59</sup> analisaram um ensaio clínico para avaliar a eficácia da associação de divalproex ao tratamento com risperidona ou olanzapina na esquizofrenia aguda e constataram um efeito protetor sobre a elevação do colesterol total nos grupos que utilizaram a terapia combinada. Todavia, em sentido contrário, Isojärvi et al.<sup>20</sup> encontraram níveis elevados de triglicérides e níveis reduzidos de HDL em mulheres com epilepsia em uso de ácido valpróico, se comparadas a controles. A lamotrigina, por sua vez, não se associou a alterações do metabolismo lipídico.

#### SÍNDROME METABÓLICA

Os trabalhos sobre a associação dos psicofármacos com a síndrome metabólica (SM) são ainda em número muito reduzido. Os poucos estudos existentes dizem respeito somente aos antipsicóticos.

Casey et al.<sup>60</sup> compararam pacientes em uso de aripiprazol (n = 504) e olanzapina (n = 505) para detectar a incidência ou exacerbação de SM após 16 semanas. A ocorrência desses eventos foi de 8,5% ( $\pm$  1,7%) para aripiprazol *versus* 14,4% ( $\pm$  1,9%) para olanzapina e, após 1 ano, de 10% ( $\pm$  1,9) para aripiprazol *versus*

20,05 ( $\pm$  2,3%) para a olanzapina (RR = 2,1; IC95% 1,3-3,1). Os autores não descreveram os critérios usados para o diagnóstico de SM. Kato et al.<sup>61</sup> avaliaram a presença de SM em 48 pacientes com esquizofrenia e, embora tenham encontrado prevalência aumentada de SM, não encontraram associação entre SM e o uso de algum antipsicótico específico. Metade dos pacientes estava em uso de clozapina, 21% em uso de haloperidol, 15% em uso de olanzapina e 15% em uso de risperidona. Mackin et al.<sup>44</sup>, em estudo transversal com 103 pacientes ambulatoriais em uso de antipsicóticos, encontraram oito deles que preenchiam critérios para SM, todos eles em uso de antipsicóticos atípicos. A pressão arterial, um dos critérios para o diagnóstico de SM, não foi mensurada nesse estudo, o que faz supor que o número de pacientes acometidos seja maior.

#### CONCLUSÃO

Essa revisão permitiu concluir que efeitos adversos metabólicos ainda são desafios importantes a serem vencidos pela psicofarmacologia. A ocorrência de ganho significativo de peso ocorre com frequência em pacientes em uso de clozapina, olanzapina e antipsicóticos tradicionais de baixa potência. Os principais estabilizadores de humor também estão associados a ganho importante de peso. Outros efeitos adversos metabólicos, como hiperglicemia, DM tipo II e dislipidemias, também ocorrem com os antipsicóticos citados, seja devido ao ganho de peso, seja por ação deletéria direta sobre o metabolismo da glicose. A associação dos estabilizadores de humor com os transtornos do metabolismo da glicose e com as dislipidemias é questionável; quando ocorre, parece ser secundária ao ganho de peso.

Apesar de o FDA recomendar que todo paciente em uso de antipsicótico atípico seja monitorado para ocorrência de hiperglicemia ou DM tipo II, os estudos demonstraram que algumas dessas drogas provocam poucos efeitos adversos metabólicos. Novos antipsicóticos, como a ziprasidona e o aripiprazol, parecem não apresentar efeitos colaterais importantes sobre o peso e sobre o metabolismo glicídico e lipídico. A incidência de DM tipo II ou de ganho de peso com a risperidona é pequena, se comparada com a da clozapina ou olanzapina. Postula-se, inclusive, que a risperidona possua algum efeito benéfico sobre as dislipidemias. O ganho de peso em pacientes em uso haloperidol também é menor,



sendo improvável a ocorrência de DM secundário a essa droga.

Por fim, é importante que o psiquiatra, ao prescrever tais medicações, conheça seus diferentes perfis de efeitos adversos, para que possa pesar as vantagens e desvantagens do uso de cada uma em cada paciente em particular. Atento a esses efeitos colaterais, ele poderá também orientar preventivamente seus pacientes quanto à necessidade de uma dieta saudável e da prática de atividade física.

## REFERÊNCIAS

- Colp R. History of Psychiatry. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 4013-47.
- Keck PE, McElroy SL. Drogas antiepilépticas. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds.. Fundamentos de Psicofarmacologia Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 178-98.
- Thonnard-Newmann E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. *Am J Psychiatry*. 1968;124(7):978-82.
- Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8(5):323-30.
- Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 11:37-41.
- Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotic and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5 Suppl 1):S7-14.
- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H, Schulz A, Pollmächer T. Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res*. 2003;37(3):193-220.
- 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. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):267-72.
- Wirshing D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:13-26.
- Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, et al.. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res*. 2001;101(3):277-88.
- Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality; results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(9):1116-21.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861-7.
- Elmslie JL, Mann JI, Silverstone JT, Williams SM, Romans SE. Determinants of overweight and obesity in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):486-91.
- Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 23:30-8.
- Sena EP, Sampaio AS, Quarantini LC, Oliveira IR. Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(4):253-7.
- Holt RIG, Peveler RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(6):515-23.
- Akhtar S, Kelly C, Gallagher A, Petrie JR. Newer antipsychotic agents, carbohydrate metabolism and cardiovascular risk. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2004;4(5):303-9.
- McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS, Srinivasan J, Kennedy SH. Antipsychotic-induced weight gain: bipolar disorders and leptin. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):323-7.
- Arranz B, Rosel P, Ramírez N, Dueñas R, Fernández P, Sanchez JM, et al. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1335-42.
- Isojärvi JI, Rättyä J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol*. 1998;43(4):446-51.
- 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.
- 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.
- Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clinical Psychopharmacol*. 2002;22(3):244-51.
- Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(10):1837-47.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
- McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:47-56.
- Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Kirshner C, Johnson CG. The effect of aripiprazole on insulin resistance in schizophrenia. In: Proceedings of the 157<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York: APA; 2004. Abstract 602.
- Silverstone T, Smith G, Goodall E. Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 1988;153:214-7.
- McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord*. 2003;5(1):28-35.
- Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(3):240-4.
- Lamberti JS, Costea GO, Olson D, Crilly JF, Maharaj K, Tu X, et al. Diabetes mellitus among outpatients receiving clozapine: prevalence and clinical-demographic correlates. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(7):900-6.

32. Sowell MO, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Shankar S, Steinberg HO, Breier A, et al. Hyperglycemic clamp assessment of insulin secretory responses in normal subjects treated with olanzapine, risperidone, or placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2918-23.
33. Newcomer JW, Haupt DW, Melson AK, Schweiger J. Insulin resistance measured with euglycemic clamps during antipsychotic treatment in schizophrenia [abstract]. *Biol Psychiatry.* 2002;51:25S.
34. Newcomer JW. Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 18:36-46.
35. Howes OD, Bhatnagar A, Gaughran FP, Amiel SA, Murray RM, Pilowsky LS. A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):361-3.
36. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(1):19-28.
37. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM 3rd, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs risperidone and clozapine and structural analogs of clozapine. *Brain Res.* 2001;923(1-2):82-90.
38. Howes OD, Gaughran FP, Amiel SA, Murray RM, Pilowsky LS. The effect of clozapine on factors controlling glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(10):1352-5.
39. Dwyer DS, Donohoe D. Induction of hyperglycemia in mice with atypical antipsychotics drugs that inhibit glucose uptake. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75(2):255-60.
40. Vestergaard P, Schou M. Does long-term lithium treatment induce Diabetes mellitus? *Neuropsychobiology.* 1987;17(3):130-2.
41. Liebrecht KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11(1):25-32.
42. Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16(2):63-73.
43. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM, Schneider BS. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy.* 2003;23(6):735-44.
44. Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia.* 2005;48(2):215-21.
45. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia and hypertension. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(12):1172-6.
46. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):561-6.
47. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes mellitus among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ.* 2002;325(7358):243.
48. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(5):425-33.
49. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2003;160(2):290-6.
50. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry.* 1996;37(1):68-73.
51. Hägg S, Joelsson L, Mjörndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with clozapine compared with patients treated with conventional depot neuroleptics. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(6):294-9.
52. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2004;65 Suppl 18:27-35.
53. Sasaki J, Kumagai G, Sata T, Kuramitsu M, Arakawa K. Decreased concentration of high density lipoprotein cholesterol in schizophrenic patients treated with phenothiazines. *Atherosclerosis.* 1984;51(2-3):163-9.
54. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An assessment of independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(11):1021-6.
55. Almérás N, Després JP, Villeneuve J, Demers MF, Roy MA, Cadrin C, et al. Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(4):557-64.
56. Heldenberg D, Harel S, Holtzman M, Levto O, Tamir I. The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurology.* 1983;33:510-3.
57. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, Gualandi S, Sangiorgi Z, Descovich GC, et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 1992;33(5):932-5.
58. Calandre EP, Rodriguez-Lopez C, Blazquez A, Cano D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand.* 1991;83(4):250-3.
59. Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, Tracy KA, Wozniak P, Sommerville KW. Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(1):182-92.
60. Casey DE, L'Italien GJ, Cislo P. Incidence of metabolic syndrome in olanzapine and aripiprazole patients. In: 157<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York: APA; 2004. Abstract 338.
61. 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.

## RESUMO

*Introdução: Um aumento na incidência de obesidade e diabetes melito entre pacientes psiquiátricos foi observado ainda na década de 60, como resultado indesejável do uso de antipsicóticos. Nos anos 80 e 90, a reabilitação da clozapina, a síntese dos demais antipsicóticos atípicos e a disseminação do uso do lítio e do ácido valpróico chamaram novamente a atenção para os efeitos metabólicos desses medicamentos. Este estudo tem por objetivo revisar a literatura médica a respeito dos efeitos adversos metabólicos associados ao uso de antipsicóticos e estabilizadores de humor.*

Método: Foi realizada uma extensa pesquisa nas bases de dados MEDLINE e LILACS até outubro de 2005.

Conclusão: Os efeitos adversos metabólicos permanecem como problemas importantes da psicofarmacologia. Ganho de peso clinicamente relevante ocorre com frequência em pacientes em uso de antipsicóticos e estabilizadores de humor, principalmente naqueles em uso de clozapina, olanzapina, lítio e ácido valpróico. A clozapina e a olanzapina associam-se também a uma maior incidência de diabetes melito e dislipidemias, seja devido ao ganho de peso, seja por ação deletéria direta sobre o metabolismo da glicose. A incidência de obesidade e outros distúrbios metabólicos é menor com a risperidona, se comparada à olanzapina ou à clozapina. Carbamazepina associa-se a menor ganho de peso, se comparada ao lítio ou ao ácido valpróico. Drogas como o haloperidol, a ziprasidona, o aripiprazol e a lamotrigina não estão associadas a ganho importante de peso ou a maior incidência de diabetes melito e são alternativas para pacientes mais propensos a desenvolver tais efeitos adversos.

Palavras-chave: Antipsicóticos, estabilizadores de humor, síndrome metabólica, diabetes melito, dislipidemia, ganho de peso.

#### ABSTRACT

Background: An increase in the incidence of obesity and diabetes mellitus in psychiatric patients using antipsychotic drugs was observed as early as the 1960's. In the 1980's and 1990's, rehabilitation of clozapine, synthesis of other atypical antipsychotics, and spread of the use of lithium and valproic acid once again directed the attention to their metabolic effects. This study aims to review the medical literature with regard to metabolic side effects

associated with the use of antipsychotics and mood stabilizers.

Method: Research was carried out at MEDLINE and LILACS through October 2005.

Conclusion: Metabolic side effects remain a major concern for psychopharmacology. Clinically relevant weight gain occurs frequently in patients taking antipsychotics and mood stabilizers, particularly clozapine, olanzapine, lithium, and valproic acid. Clozapine and olanzapine are also associated with higher incidence of diabetes mellitus and dyslipidemias, either due to weight gain or because of a direct deleterious action on glucose metabolism. Incidence of obesity and other metabolic disorders is lower with risperidone when compared to olanzapine or clozapine. Carbamazepine is associated with lower weight gain when compared to lithium or valproic acid. Drugs such as haloperidol, ziprasidone, aripiprazole and lamotrigine are not associated with significant weight gain or with higher incidence of diabetes mellitus. They are alternatives for patients more likely to develop these adverse effects.

Keywords: Antipsychotics, mood stabilizers, metabolic syndrome, diabetes mellitus, dyslipidemia, weight gain.

Title: Metabolic side effects of antipsychotics and mood stabilizers

#### Correspondência:

Paulo J. R. Teixeira  
Rua Fernandes Tourinho, 470/903, Savassi  
CEP 30112-000  
Belo Horizonte, MG  
Fone: (31) 3227.0030  
E-mail: teixeirapaulo@uol.com.br

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