

Sabrina Leal Pscheidt¹
<https://orcid.org/0000-0001-5481-573X>

Heloísa Nunes Zardeto¹
<https://orcid.org/0000-0003-1852-7225>

Antônio Reis de Sá Junior²
<https://orcid.org/0000-0001-7486-5531>

Ione Jayce Ceola Schneider³
<https://orcid.org/0000-0001-6339-7832>

Doenças cardiovasculares e uso de antipsicóticos na esquizofrenia: uma revisão

Cardiovascular diseases and use of antipsychotics in schizophrenia: a review

DOI: 10.1590/0047-2085000000376

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão de escopo a respeito dos efeitos adversos cardiovasculares e metabólicos associados ao uso de antipsicóticos em pessoas com o diagnóstico de esquizofrenia. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de escopo utilizando-se da base de dados PubMed, com descritores MeSH relacionados às doenças cardiovasculares e antipsicóticos. Foram encontrados 976 artigos, os quais foram filtrados por títulos, seguidos dos resumos e, na sequência, lidos na íntegra. Ao final, foram selecionados 71 artigos para a análise. **Resultados:** O uso de antipsicóticos típicos e atípicos para tratamento da esquizofrenia associa-se a alterações glicêmicas e lipídicas, síndrome metabólica, hipertensão, ganho de peso e morbidade cardiovascular. Os estudos evidenciaram a existência de subdiagnóstico e subtratamento de doenças crônicas nessa população. A mortalidade por doença cardiovascular demonstrou aumento considerável nos pacientes em tratamento com agentes antipsicóticos, em comparação com a população geral. **Conclusão:** Alguns fatores dos antipsicóticos, ainda não completamente determinados na psicofarmacologia, vêm se mostrando relacionados a maior risco de distúrbios metabólicos, comportamentais e intrínsecos às pessoas diagnosticadas com esquizofrenia, os quais podem agravar o curso clínico de tais doenças. Reconhece-se a necessidade de aprimorar o acompanhamento e o diagnóstico de doenças cardiovasculares e metabólicas entre pessoas com diagnóstico de esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos típicos e atípicos.

PALAVRAS-CHAVE

Doenças cardiovasculares, esquizofrenia, antipsicóticos.

ABSTRACT

Objective: To perform a scoping review of cardiovascular and metabolic adverse effects associated with the use of antipsychotics in people diagnosed with schizophrenia. **Methods:** A scoping review was conducted based on the PubMed database containing MeSH descriptors related to cardiovascular diseases and antipsychotics. At first moment, 976 articles were found, which were filtered by titles, followed by abstracts, and then fully read. In the end 71 articles were selected for the analysis. **Results:** The use of typical and atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia is associated with glycemic and lipid abnormalities, metabolic syndrome, hypertension, obesity/weight gain, and cardiovascular morbidities. The literature showed underdiagnosis and undertreatment of chronic diseases in this population. Mortality from cardiovascular disease showed a considerable increase in patients under treatment with antipsychotic agents, compared to the general population. **Conclusion:** Factors, still not entirely determined, in the psychopharmacology of antipsychotics have been shown to be related to an increased risk of metabolic, behavioral and intrinsic disorders in people diagnosed with schizophrenia, which may worsen the clinical course of such illnesses. It is recognized that there is a need to improve the monitoring and diagnosis of cardiovascular and metabolic diseases among people diagnosed with schizophrenia on treatment with typical and atypical antipsychotics.

KEYWORDS

Cardiovascular diseases, schizophrenia, antipsychotics agents.

Received in: Jun/21/2021. Approved in: Feb/14/2022.

1 Medicina, Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde, Campus Araranguá, Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, SC, Brasil.

2 Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

3 Departamento de Ciência da Saúde, Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde, Campus Araranguá, Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, SC, Brasil.

Address for correspondence: Ione Schneider. Rodovia Governador Jorge Lacerda, 3.201, Jardim das Avenidas – 88906-072 – Araranguá, SC, Brasil.

E-mail: ione.schneider@ufsc.br



INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a esquizofrenia é um transtorno mental grave, a qual afeta cerca de 23 milhões de pessoas em todo o mundo. Está entre 1 das 10 doenças mais incapacitantes e é a terceira causa de perda da qualidade de vida entre os 15 e 44 anos, considerando-se todas as enfermidades¹. Em recente revisão do *Global Burden of Disease Study* sobre o impacto mundial da doença, a taxa de prevalência padronizada por idade foi de 0,28%, sem diferenças significativas entre os sexos². Homens e mulheres apresentam, no entanto, diferentes idades de início, expressão dos sintomas, curso da doença e resposta ao tratamento³. A incidência está próxima de 1,5 novo caso para cada 10.000 pessoas anualmente⁴. O início normalmente ocorre durante a adolescência; início na infância e na idade avançada, acima de 45 anos, é raro.

De acordo com a *10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças* (CID-10)⁵, trata-se de uma psicopatologia complexa caracterizada por distorções de pensamento, auto-percepção e realidade externa, incluindo eco, imposição, disseminação ou roubo do pensamento, com percepções delirantes de controle e influência, alucinações auditivas, distúrbios do pensamento e sintomas negativos. De acordo com o *Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5), para o diagnóstico, o paciente deve relatar a presença de pelo menos dois sintomas, como delírios, alucinações, fala ou comportamento desorganizado e sintomas negativos, por um espaço significativo de tempo durante o período de um mês⁶.

Segundo a teoria dopaminérgica da esquizofrenia, os sintomas positivos da psicose – delírios, alucinações, incoerência do pensamento, alterações afetivas e psicomotoras – partem de hiperestimulação da atividade de dopamina em receptores D2. Por outro lado, os sintomas negativos, definidos como embotamento afetivo, alogia, abulia-apatia e anedonia, seriam decorrentes de redução na ativação de receptores dopaminérgicos no córtex pré-frontal⁷. Assim, a função dos medicamentos antipsicóticos seria reduzir a atividade dopaminérgica no núcleo *accumbens*, para atenuar os sintomas positivos, ao passo em que deve intensificá-la no córtex pré-frontal, a fim de atenuar os sintomas negativos⁷.

Contudo, são observados efeitos colaterais importantes com o uso crônico da medicação, incluindo alterações motoras, tais como bradicinesia e acatisia⁸. Os antipsicóticos também são conhecidos por favorecerem anormalidades metabólicas, com destaque para obesidade, diabetes e dislipidemia, que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, incluindo doença cardíaca coronariana e doença cerebrovascular, associadas ao aumento da morbimortalidade⁹.

Os distúrbios metabólicos são prevalentes em pessoas com esquizofrenia tratadas com antipsicóticos, principalmente com os atípicos, e são subdiagnosticados e subtratados¹⁰.

Diante desse cenário, indivíduos com esquizofrenia morrem 10 a 25 anos mais cedo do que a população em geral, principalmente de doença cardiovascular (DCV) prematura¹¹. A razão para esse aumento da mortalidade pode envolver vulnerabilidade intrínseca, fatores de estilo de vida e efeitos iatrogênicos de medicamentos antipsicóticos¹².

O ganho de peso clinicamente relevante ocorre com frequência com o uso de antipsicóticos e estabilizadores de humor. Antipsicóticos atípicos como a clozapina e a olanzapina também estão associados a maior incidência de *diabetes mellitus* e dislipidemia, seja pelo ganho de peso, seja pela ação deletéria direta no metabolismo da glicose¹³.

Como agravante, pacientes com doenças mentais graves tendem a ter acesso reduzido a cuidados de saúde e tratamento para comorbidades, em comparação com a população em geral. Assim, pessoas com esquizofrenia demandam rastreamento e monitoramento cuidadoso acerca dos efeitos colaterais cardiometabólicos ou mesmo de outros fatores de risco relacionados à medicação e à doença¹⁴. Em face do acima exposto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão de escopo a respeito dos efeitos adversos cardiovasculares e metabólicos associados a terapia antipsicótica nos pacientes diagnosticados com esquizofrenia.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão da literatura acadêmica indexada em bases de dados internacionais, de acordo com a metodologia *scoping review*. O estudo de escopo objetiva mapear os principais conceitos que apoiam determinada área de conhecimento, examinar a extensão, alcance e natureza da investigação, sumarizar e divulgar os dados da investigação e identificar as lacunas de pesquisas existentes¹⁵.

Para construção da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia *Population, Concept and Context* (PCC) para uma revisão de escopo¹⁶. A população de estudo é constituída por pessoas diagnosticadas com esquizofrenia; o conceito, tratamento com antipsicóticos e o contexto, a saúde cardiovascular. Assim, a revisão partiu da seguinte pergunta de pesquisa: Qual é a relação entre o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e o uso de antipsicóticos nas pessoas diagnosticadas com esquizofrenia?

A partir da pergunta de pesquisa, foram definidos os descritores em saúde no DECS e MeSH, sendo realizada a busca na base de dados internacional, a leitura de títulos, a leitura de resumos e a leitura na íntegra, a análise crítica dos resultados e a discussão.

As informações foram coletadas na base de dados PubMed, da base de dados MEDLINE, da *National Library of Medicine*, e incorporadas no *software* Mendeley. Utilizaram-se as palavras-chave "*arrhythmias, cardiac*", "*ischaemia*", "*heart diseases*", "*cardiac disorders*", "*cardiovascular diseases*",

"schizophrenia", "schizophrenia spectrum and other psychotic disorders", "paranoid schizophrenia", "schizophrenia, disorganized", "dementia praecox", "risk factors" e suas derivações.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: idioma de publicação em português, inglês ou espanhol; envolvimento de participantes diagnosticados com esquizofrenia sob tratamento ou não com fármaco antipsicótico; contextualização e interesse em repercussão cardiovascular e saúde metabólica do paciente.

A busca foi realizada com artigos até o dia 12 de agosto de 2020 e retornou 976 artigos. Na sequência, após leitura dos títulos e resumos, 678 foram excluídos por não apresentarem elementos que atendessem ao objetivo desta revisão. Os 297 que permaneceram na seleção foram lidos na íntegra; desses, 226 foram excluídos e 71 foram selecionados.

Os critérios de exclusão foram: título e/ou resumo com pouca ou nenhuma associação com o objetivo e a população do estudo; texto completo que não abordou de forma substancial os efeitos cardiovasculares e/ou metabólicos associados ao uso de antipsicóticos ou que não adequou o desfecho à população com diagnóstico de esquizofrenia,

especificamente; comparação com terapias farmacológicas diferentes de antipsicótico típico ou atípico; textos classificados como revisões literárias ou publicações não acadêmicas; texto completo indisponível. A figura 1 apresenta, como base na recomendação Prisma, o fluxograma do processo de seleção das publicações desta revisão.

A revisão seguiu o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist*¹⁷.

RESULTADOS

No presente estudo, todos os artigos analisados foram publicados no idioma inglês e em periódicos da área médica e da epidemiologia. A maioria dos estudos é originária dos Estados Unidos¹⁸⁻³⁸, da China³⁹⁻⁴⁶, da Espanha⁴⁷⁻⁵⁴, da Austrália⁵⁵⁻⁵⁸ e da Inglaterra⁵⁹⁻⁶⁴. Os principais achados são em relação a alterações glicêmicas e lipídicas, síndrome metabólica, hipertensão, obesidade/ganho de peso e morbidade cardiovascular e serão detalhados em tópicos.

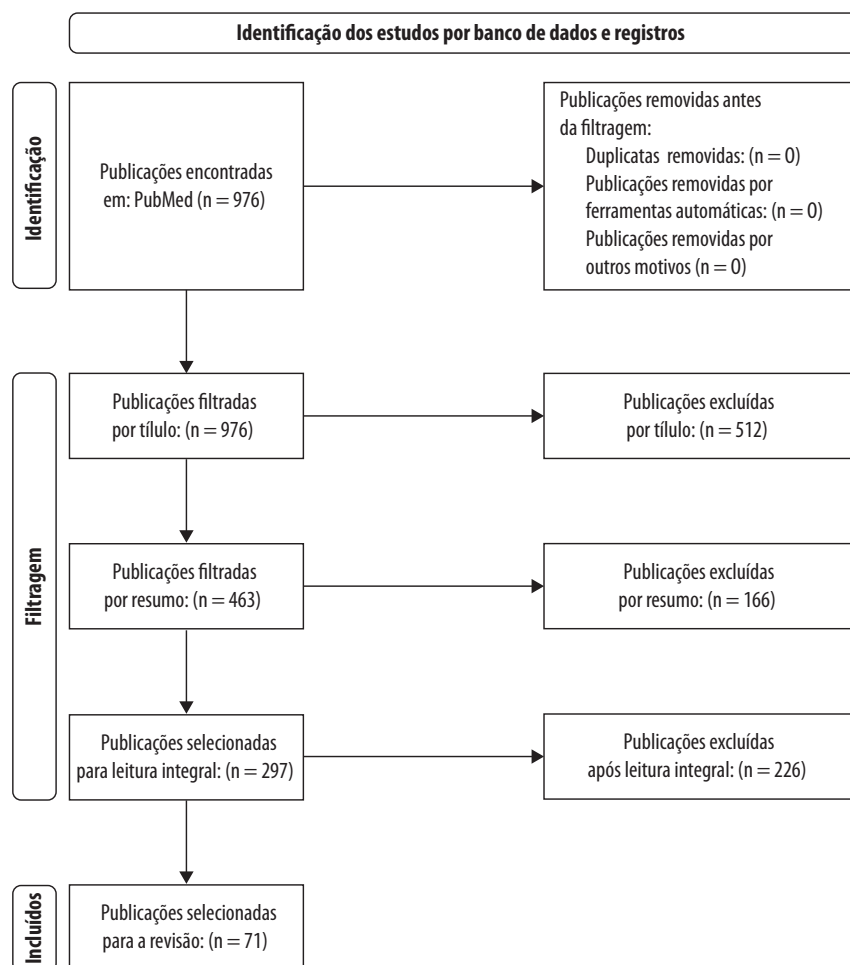


Figura 1. Diagrama PRISMA adaptado para a Scoping Review.

Alterações glicêmicas

Os distúrbios glicêmicos associados ao tratamento foram relatados em três estudos, e as prevalências variaram de 27% a 31%, sem diferenças marcantes nas frequências entre os grupos de antipsicóticos típicos e atípicos^{12,58,65}. Dois estudos encontraram que pessoas tratadas por esquizofrenia apresentaram taxas mais altas de diabetes de início recente que a população em geral^{27,66}.

Estudo envolvendo 689 indivíduos em tratamento com antipsicóticos encontrou que o diabetes foi diagnosticado em 16% das mulheres e 11% dos homens com esquizofrenia, e apenas em 3% dos controles⁶⁷. Da mesma forma, em comparação com a população em geral e com homens com esquizofrenia, as mulheres com esquizofrenia apresentaram taxas mais altas de obesidade, que favorece o desenvolvimento de diabetes^{58,65}.

Indivíduos em uso de clozapina tiveram maior percentual de diagnóstico de diabetes^{58,68}. Em um dos estudos, 42% dos pacientes foram diagnosticados com diabetes, em comparação com a prevalência nacional de 13,7% em uma faixa etária semelhante⁵⁸. Por outro lado, dois estudos relacionam o uso de olanzapina com maior deterioração no estado metabólico e desenvolvimento de diabetes depois de seis meses^{58,69}. A incidência pode ser associada a maior frequência e posologia^{27,52}.

Um estudo dos Estados Unidos comparou os riscos de morbidade e mortalidade cardiovascular em 1.920 pessoas com esquizofrenia que usam medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos com os riscos em 9.600 indivíduos sem esquizofrenia. Aqueles em uso regular dos antipsicóticos – seja típicos, atípicos ou ambos – tiveram três vezes mais chance de desenvolver diabetes, em comparação com aqueles em uso menos frequente²⁷.

Em um estudo realizado em unidades de internação psiquiátrica de curta permanência na Espanha, 5% dos pacientes apresentavam diabetes, mas apenas 60% deles estavam diagnosticados e sob tratamento. As evidências disponíveis indicam que fatores de risco cardiovascular, como diabetes, podem resultar em altos índices de morbimortalidade⁴⁸.

Dislipidemia

Cinco estudos relacionaram o uso de antipsicóticos para tratamento de esquizofrenia com alterações lipídicas^{38,42,45,70,71}. O uso de antipsicóticos atípicos foi identificado como principal responsável por alterações lipídicas em três estudos^{38,42,70}. Em menor proporção, dois estudos apontam que antipsicóticos típicos também estão associados a alterações lipídicas^{45,71}. Um estudo abordou a fisiopatologia da doença como colaborativa ao risco aumentado de doenças cardiovasculares, tendo em vista as taxas reduzidas de lipoproteínas de alta densidade (*high density lipoproteins* ou HDL) e aumentadas de lipoproteínas de baixa densidade (*low density*

lipoproteins ou LDL) nesse grupo, em comparação aos não esquizofrênicos⁴².

Quanto ao uso de antipsicóticos para o tratamento, quatro estudos relacionaram a ingestão do medicamento com maior incidência de distúrbios metabólicos sanguíneo-lipídicos^{12,37,45,72}, e um relacionou essa condição ao uso crônico de antipsicóticos fenotiazínicos – classificados como típicos⁴⁵. Outra pesquisa apontou o uso de antipsicótico atípico associado ao aumento dos distúrbios metabólicos com apenas dois meses de uso⁷⁰.

Outros pontos abordados foram as reduzidas intervenções que visam diminuir os riscos cardiovasculares por meio de mudanças de estilo de vida, apesar do conhecimento de tais condições por parte dos psiquiatras^{38,71}. Isso sugere que os pacientes com esquizofrenia têm morbimortalidade cardiovascular acentuada, mas podem receber tratamento mais precário para suas doenças somáticas⁷¹.

Síndrome metabólica

Em nove estudos, a síndrome metabólica foi associada ao uso de antipsicóticos em indivíduos com diagnóstico de esquizofrenia^{26,49,51,56,57,63,68,73,74}. Dois estudos abordaram os antipsicóticos injetáveis de longa ação com maior prevalência⁴⁹, e aqueles com menos de 35 anos apresentaram 2,5 vezes maior chance⁵⁷. O tratamento com antipsicóticos típicos e atípicos por mais de 12 semanas foi fator de risco para maior prevalência, com íntima relação de piora de saúde cardiovascular⁵¹.

Entre os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração utilizados para o tratamento, a olanzapina apresentou perfil metabólico mais deteriorado, em comparação à risperidona⁷⁴, enquanto o sertindol apresentou taxas de incidência e prevalência de síndrome metabólica ligeiramente inferiores à apresentadas pela risperidona⁷³. Já a clozapina foi associada tanto a maiores fatores de risco cardiovascular – como tabagismo, sedentarismo, sobrepeso e hipertensão – quanto a maiores taxas de polifarmácia ou doses dos fármacos^{56,68}.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Oito artigos associaram a HAS com os fármacos utilizados para o tratamento da esquizofrenia^{32,37,48,50,65,67,69,75}. A maior prevalência de HAS foi evidenciada por um estudo, assim como os menores índices de HDL-colesterol – fator protetivo às doenças cardiometabólicas⁶⁷. Também foi apontada maior prevalência da doença com o uso dos antipsicóticos típicos ou de primeira geração⁶⁵.

Entre os fármacos disponíveis, as piores taxas de incidência de pressão arterial elevada e HAS diagnosticada foram encontradas na prescrição de ziprasidona, quando comparada a outros antipsicóticos típicos bloqueadores de receptores de dopamina D2, a exemplo do haloperidol^{37,69}. A clozapina foi citada com maior associação ao aumento da pressão arterial, quando comparada à olanzapina⁶⁸.

Contudo, apesar dos índices aumentados de HAS em pacientes sob uso de fármacos antipsicóticos, um estudo apontou efeitos mínimos do medicamento sobre a pressão sanguínea, quando comparado a outros parâmetros metabólicos e fatores de risco intrínsecos³².

Obesidade/ganho de peso

A obesidade e o ganho de peso foram abordados em oito estudos^{26,55,64,65,73,76-78}. Foi apontada a associação com resposta inflamatória específica relacionada a ganho de peso e hiperglicemia induzida pelo uso de antipsicóticos atípicos⁷⁸. Os fármacos pertencentes a essa classificação foram relacionados a maior ganho de peso médio, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura^{55,76}, especialmente em mulheres⁶⁵.

Os medicamentos atípicos mais citados para repercussões em excesso de peso foram: sertindol, risperidona, clozapina e olanzapina^{64,73,76,77}. Esses dois últimos com maior ganho de peso envolvido. Entre os antipsicóticos típicos citados com similar repercussão, estavam o haloperidol e a clorpromazina^{64,77}.

Um estudo apontou a indicação de substituição do antipsicótico atípico prévio por medicamento com baixo potencial de ganho de peso, denominado aripiprazol, para os pacientes que apresentaram ganho excessivo, contudo essa substituição, além de menos efetiva para o controle dos sintomas psicóticos, não altera as anormalidades metabólicas resultantes do ganho de peso anterior²⁶.

Morbidade cerebrovascular

É relatada maior morbidade cerebrovascular entre pacientes com esquizofrenia^{31,36,53,71,79}. Houve aumento de quatro vezes o risco de desenvolver acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com esquizofrenia em relação ao grupo controle, pareado por idade e sexo⁵³. Mulheres têm riscos de mortalidade e hospitalização por AVE aumentados, enquanto para os homens há aumento de mortalidade por doença coronariana⁷¹.

Três estudos encontraram que os antipsicóticos atípicos apresentaram maiores relações com AVE do que os típicos^{36,53,79}. Embora os sintomas neuromusculares apareçam com menos frequência com antipsicóticos atípicos, em comparação com os típicos, as taxas relativamente maiores de depressão do sistema nervoso central associadas à sobredosagem de antipsicóticos atípicos podem ser mais perigosas³⁶.

Outro estudo de coorte, com 31.976 pacientes de Taiwan, encontrou que qualquer uso agudo em todos os antipsicóticos atípicos foi associado a um aumento de 45% do risco de AVE (depois de ajustados fatores de confusão), especialmente em pacientes em uso de quetiapina ou zotepina⁷⁹. O mesmo estudo também encontrou que o uso de qualquer antipsicótico de segunda geração foi associado ao AVE isquêmico, mas não ao hemorrágico⁷⁹.

Repercussões cardíacas

A respeito das repercussões cardíacas, têm-se, primeiramente, as alterações eletrocardiográficas decorrentes do uso de antipsicóticos. Dois estudos apontaram a dispersão QTc significativamente aumentada nos pacientes em uso de antipsicóticos típicos e atípicos, quando comparado ao grupo controle^{29,80}. No entanto, um dos estudos relaciona a dispersão à obesidade induzida pelo antipsicótico²⁹. Não foi apontada maior incidência de taquiarritmias ventriculares^{29,80}.

Outro estudo considerou o uso de fenotiazídicos de baixa potência – clorpromazina, decanoato de flupentixol e decanoato de flufenazina – como risco para maior incidência de *torsades de pointes*⁸¹. Entre os fármacos abordados, a olanzapina não foi relacionada com impacto adicional em relação à variabilidade QT⁸². Contudo, esse medicamento foi relacionado à diminuição da função vagal cardíaca, o que pode ter influência no aumento da mortalidade cardíaca⁸².

Tangente às repercussões cardíacas fora do intervalo QT, tem-se os antipsicóticos não atípicos como principais responsáveis por aumento de mortalidade cardiovascular e hospitalização em decorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias ventriculares, parada cardíaca e morte súbita^{27,28,33,46,72,83,84}. Além disso, doses mais altas dos antipsicóticos também são responsáveis por maiores taxas dos achados anteriores^{34,72}. Entre os fármacos levantados, a clozapina apresentou maior taxa de miocardite induzida no primeiro mês de tratamento dos internados⁸⁵ e maior risco de morte súbita com os medicamentos à base de butirofenona, sendo o haloperidol o seu representante mais conhecido³³.

Além dos efeitos unicamente cardíacos, estudos também correlacionaram o uso do antipsicótico com maior incidência de doença arterial coronariana (DAC), responsável por grande número de hospitalizações, morbidade e mortalidade, em especial nas mulheres⁷¹. Essa relação envolve intimamente o medicamento de escolha; a olanzapina e a quetiapina foram associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de doença cardíaca coronariana em 10 anos, ao passo que perfenazina, risperidona e ziprasidona apresentaram importante redução desse mesmo risco^{30,43}.

Repercussões vasculares

Em relação às alterações vasculares decorrentes do estado pró-coagulante e pró-inflamatório que promovem o tromboembolismo venoso (TEV), três estudos apontaram os fármacos antipsicóticos como predisponentes à TEV, principalmente os atípicos^{44,86,87}. Outro estudo apontou que, embora não se tenha identificado um perfil de alta inflamação e fatores pró-coagulantes em pacientes tratados com antipsicóticos típicos e atípicos, alterações vasculares que favorecem repercussões vasculares podem estar relacionadas a hábitos de vida inadequados, elevado IMC e sedentarismo⁸⁸.

Tabela 1. Características dos artigos incluídos no estudo

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. ⁶⁵	Estimar a prevalência de distúrbios metabólicos e hipertensão em pacientes com esquizofrenia e comparar entre tratados com antipsicóticos de primeira geração (APG) e de segunda geração (PIG).	Estudo transversal com 2.270 adultos com esquizofrenia. Foram atribuídos a um estrato APG ou PIG com base no tratamento atual.	A prevalência de distúrbios glicêmicos foi de 31,1% (APG) e 27,6% (PIG). A prevalência de hipertensão foi maior no grupo APG. A proporção de mulheres com sobrepeso ou obesidade foi maior no grupo PIG, assim como a proporção que relatou ganho de peso de mais de 5 kg.
The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. ¹²	Determinar a prevalência de diabetes, distúrbios lipídicos, obesidade, hipertensão e síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia tratados com medicamentos antipsicóticos.	O estudo transversal incluiu 2.270 indivíduos de 16 países europeus, predominantemente da Europa Central e Oriental.	A proporção de sujeitos apresentando doenças de interesse variou de 28%, para distúrbios glicêmicos, a 70%, para distúrbios lipídicos.
Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. ⁷³	Comparar a segurança metabólica de curto e longo prazo do sertindol à da risperidona	Estudo aberto e randomizado com 261 pacientes comparando ambos os fármacos pelo SCoP (<i>Sertindole cohort prospective</i>). O acompanhamento foi realizado nas semanas 8 e 12 e a cada 3 meses posteriores.	Houve aumentos moderados no peso médio, IMC e circunferência da cintura durante o tratamento tanto com sertindol quanto com risperidona.
Metabolic impact of switching antipsychotic therapy to aripiprazole after weight gain: a pilot study. ²⁶	Avaliar a eficácia metabólica e psiquiátrica da mudança para aripiprazol em 15 pacientes ambulatoriais com esquizofrenia que ganharam pelo menos 10 kg em seu regime antipsicótico anterior.	Os indivíduos foram avaliados quanto a tolerância à glicose, resistência à insulina (teste de supressão de insulina), concentrações de lipídios e estado psiquiátrico antes e após a troca para aripiprazol por 4 meses.	Um terço dos indivíduos não tolerou psiquiátricamente a mudança para o aripiprazol. A mudança para o aripiprazol não alterou o peso ou os resultados metabólicos.
Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in People Treated with Long-Acting Injectable Antipsychotics. ⁴⁹	Quantificar o risco cardiovascular em um grupo de pessoas tratadas com antipsicóticos injetáveis de longa ação.	Estudo transversal com 130 pessoas em ambulatório de saúde mental, no qual foi estimada a prevalência de síndrome metabólica e mensurado o risco cardiovascular pelo Escore de Risco de Framingham.	46,2% apresentavam síndrome metabólica. O critério individual mais encontrado foi a obesidade. O escore de risco de Framingham médio para a amostra foi moderado, menor nas mulheres (média = 5,7) que nos homens (média = 9).
Mortality in current and former users of clozapine. ²⁵	Avaliar causa de mortalidade em usuários de clozapina.	Avaliaram atestados de óbito e calcularam as taxas de mortalidade para as causas básicas de morte usando padronização para ajustar por idade, sexo e raça, de 67.072 usuários atuais e ex-usuários de clozapina.	A mortalidade foi menor durante o uso atual de clozapina do que durante os períodos de não uso. Durante o uso, houve elevações nas taxas de mortalidade para causas menos comuns de morte, incluindo embolia pulmonar e distúrbios respiratórios.
Serious Cardiovascular Events and Mortality Among Patients with Schizophrenia. ²⁷	Comparar o risco cardiovascular de esquizofrênicos em uso de antipsicótico com indivíduos não esquizofrênicos.	Estudo de coorte, com 190 pacientes com tratamento de esquizofrenia e 9.600 do grupo sem diagnóstico, membros do <i>Ingenix Research Database</i> no período de 1 de abril de 1995 a 31 março de 1999.	A proporção de diabetes nos esquizofrênicos foi o dobro, e o uso de medicação para o coração foi mais frequente. Uso regular dos antipsicóticos aumentam em três vezes a chance de desenvolver diabetes.
Serum lipid profiles and schizophrenia: Effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. ⁴²	Interação do antipsicótico com os lipídios séricos em esquizofrênicos	Estudo de coorte com acompanhamento de 126 esquizofrênicos e 59 do grupo controle, por um ano, no Hospital Chang Gung Memorial em Kaohsiung, Taiwan.	O HDL é mais baixo e o LDL é mais alto em esquizofrênicos comparados aos controles. Após três semanas de antipsicótico, houve aumento de HDL e VLDL e diminuição de TC/HDL e LDL/HDL, mas sem mudança de TC, TG e LDL.
Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population? ⁶⁰	Comparar o uso de antipsicóticos com fatores independentes dos esquizofrênicos para risco cardiovascular	Estudo longitudinal, retrospectivo, de registros da atenção primária da Catalunha (Espanha), de 2006 a 2011, com três grupos: esquizofrênicos, não esquizofrênico em uso de antipsicótico e grupo controle.	Os esquizofrênicos tiveram rastreamento mais frequente para dislipidemia e diabetes do que o grupo controle. Tabagismo não foi muito rastreado em nenhum.
Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. ⁸⁰	Avaliar o prolongamento do QTc e aumento das taquiarritmias ventriculares em pacientes com esquizofrenia na ausência de doenças cardíacas.	Estudo de caso-controle com acidentes internados. Foram medidas a dispersão QTc e QTc e taquiarritmias ventriculares em 64 pacientes com esquizofrenia, incluindo 59 que receberam medicamentos psiquiátricos, e 45 voluntários saudáveis.	A dispersão de QTc e QTc foi significativamente ($p < 0,017$) aumentada nos que receberam medicamentos psiquiátricos, em comparação aos que não receberam ou eram voluntários saudáveis.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Weight Gain and Antipsychotic Medication: Differences Between Antipsychotic-Free and Treatment Periods. ⁷⁶	Determinar a diferença nas medições semanais de peso entre os grupos em tratamento sem antipsicóticos, antipsicóticos típicos e antipsicóticos atípicos.	Análise retrospectiva de 256 pacientes com medições semanais de peso para grupos sem antipsicóticos (n = 65), antipsicóticos típicos (n = 51) e antipsicóticos atípicos (n = 130) – esse dividido em olanzapina (45), clozapina (47) e risperidona (36).	O ganho de peso foi de 0,4 kg/semana para aqueles em uso de antipsicótico atípicos, 0,27 kg/semana para os típicos e 0,21 kg/semana para aqueles sem medicação psiquiátrica.
A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: Findings from the CLAMORS study. ⁵¹	Comparar parâmetros clínicos, laboratoriais, de estilo de vida e sociodemográficos e risco cardíaco em pacientes tratados com antipsicóticos com e sem síndrome metabólica (SM).	Estudo transversal com pacientes ambulatoriais tratados com antipsicóticos que atendiam aos critérios do DSM-IV para esquizofrenia, esquizofreniforme ou transtorno esquizoafetivo, na Espanha.	A prevalência de SM foi de 24,6% em pacientes recebendo tratamento antipsicótico por mais de 12 semanas, consideravelmente maior do que na população geral de referência.
A comparative study of detection of myocarditis induced by clozapine: With and without cardiac monitoring. ⁸⁵	Comparar a incidência de casos suspeitos ou definitivos de miocardite induzida por clozapina (SDM) e fatores clínicos.	Estudo caso-controle com grupos de 38 e 33 pacientes esquizofrênicos na Turquia, monitorados durante introdução de clozapina, por seis anos.	A miocardite induzida por clozapina foi significativamente maior no primeiro mês de tratamento. Os sinais e sintomas mais comuns foram febre, taquicardia, falta de ar e dor torácica.
A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. ⁶⁷	Avaliar risco de desenvolvimento de doença coronariana.	Foi calculado o risco para doença arterial coronariana para 689 indivíduos participantes dos Ensaios Clínicos de Eficácia do Tratamento Antipsicótico (CATIE) <i>Schizophrenia Trial</i> usando o escore de Framingham CHD e comparados com controles pareados por idade, raça e gênero.	O risco de CHD em 10 anos foi significativamente elevado naqueles com esquizofrenia, em comparação aos controles. Os com esquizofrenia tiveram taxas significativamente maiores de tabagismo, diabetes e hipertensão e níveis mais baixos de colesterol HDL.
A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs. ⁵²	Descrever um modelo geral de simulação estocástica para o tratamento da esquizofrenia relacionada aos riscos de antipsicóticos de segunda geração (ASG).	Um modelo para simular a incidência de eventos de doença arterial coronariana (DAC) pelo escore risco de Framingham ajustado do estudo <i>Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness</i> (CATIE).	A taxa de eventos de DAC em 10 anos após o tratamento com ASGs foi de 0,181, 0,179, 0,176 e 0,172 para olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona, respectivamente.
Olanzapine-induced weight gain plays a key role in the potential cardiovascular risk: evidence from heart rate variability analysis. ⁴³	Testar a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com esquizofrenia em tratamento com olanzapina, e após quatro semanas.	83 pacientes com esquizofrenia ficaram sem medicação por pelo menos um mês para testar sua variabilidade do batimento cardíaco na linha de base e quatro semanas após o tratamento com olanzapina.	Pacientes que tiveram ganho de peso substancial diminuíram o intervalo de batimento cardíaco, em comparação aos que não ganharam peso.
An Epidemiologic Study of Psychotropic Medication and Obesity-Related Chronic Illnesses in Older Psychiatric Patients. ⁶⁹	Comparar a incidência relativa de condições relacionadas à obesidade (diabetes e hipertensão) em pacientes psiquiátricos idosos recebendo antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores de humor.	Estudo caso-controle de base populacional com pacientes psiquiátricos com 67 anos ou mais, acompanhados em serviços especializados ou atenção primária.	Amitríptilina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e olanzapina foram associados a risco aumentado de apresentar hipertensão seis meses após a prescrição. A olanzapina foi associada ao diabetes após seis meses.
Physiological characteristics of patients with schizophrenia prematurely dying from circulatory diseases. ⁴¹	Identificar mecanismos fisiopatológicos entre esquizofrênicos que morreram por causa vascular antes de completarem 65 anos.	81 pacientes que morreram por doença vascular com idade de 48 anos em Taiwan. Cada caso de esquizofrenia foi, então, combinado com dois controles saudáveis para idade e sexo, e data do exame laboratorial.	No total, 81 pacientes com esquizofrenia que morreram de doenças circulatórias com idade média de 48,0 ± 10,7 anos. Números de hiperglicemia maiores que grupo controle sem esquizofrenia. Não houve alteração no perfil lipídico.
Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: A 10-year review. ⁵⁵	Investigar as causas de morte em séries consecutivas de casos de esquizofrenia, com foco específico nas doenças cardiovasculares e morte súbita.	Foram analisados 19.478 obituários, do período de 2003 a 2012, do <i>Department Forensen</i> de Sidney (Austrália), e 683 preencheram os critérios.	Entre as causas de morte, 23% foram cardiovascular, 20% suicídio e 17% intoxicação. Além disso, 63% tomavam antipsicóticos e, desses, 46% prolongavam intervalo QT.
Potential Causes of Higher Mortality in Elderly Users of Conventional and Atypical Antipsychotic Medications. ²⁸	Investigar mecanismos em potencial que os antipsicóticos têm nos pacientes idosos, comparando antipsicóticos típicos e atípicos.	Estudo de coorte com residentes da Columbia britânica acima de 65 anos que começou o uso de antipsicótico convencional ou atípico entre 1996 e 2004. Comparar o risco de desenvolver causa de morte com 180 dias do início da medicação.	Total de mortos em 180 dias: 3.821; 49% cardiovascular. Em relação ao tipo de medicamento, 12,7% dos pacientes que usavam antipsicóticos típicos morreram por causas não relacionadas ao câncer, contra 9% dos atípicos.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: A cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. ⁴⁸	Analisar a prevalência de fatores de risco cardiovascular na população esquizofrênica.	Estudo transversal com 733 esquizofrênicos em uso de antipsicóticos atípicos e admitidos para hospitalização de curta estada.	Fumantes: 71%; hipercolesterolemia: 66%; aproximadamente um terço obeso e sobrepeso; hipertrigliceridemia: 26%, hipertensão: 18%, diabetes: 5%.
Prevalence and Predictors of Metabolic Syndrome in People with Schizophrenia in Inpatient Rehabilitation Wards. ⁴⁰	Conhecer a prevalência de síndrome metabólica e fatores de risco associados em indivíduos com esquizofrenia.	357 participantes de 10 clínicas de reabilitação no norte de Taiwan com aplicação de questionários específicos.	Prevalência de síndrome metabólica em 37,8%, glicose elevada em 28,3%; hipertrigliceridemia em 33,6%, baixo HDL em 47,6%, hipertensão em 40,3% e obesidade central em 62,2%.
Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. ⁵¹	Mensurar a frequência do intervalo QT em esquizofrênicos em uso de psicotrôpicos.	163 pacientes (104 homens, 59 mulheres) com 100 voluntários saudáveis para comparação do Hospital Woodbridge de Singapura.	Dois com histórico de DCV, 63 fumantes, nenhum usando psicotrópico de segunda geração e nenhum com hipocalemia; 11 pacientes tinham QT prolongada e o preditor mais significativo foi clorpromazina, flupentixol e decanoato de flufenazina.
Psychosis and cardiovascular disease: Is diet the missing link? ⁵⁸	Explorar a dieta de pessoas que vivem com transtornos psicóticos e comparar sua composição dietética com a da população em geral.	184 participantes voluntários de um outro projeto, com 402 participantes, sobre a sobrevivência de psicose, responderam ao <i>The cancer council dietary questionnaire</i> , que reporta os últimos 12 meses, além do questionário sobre atividade física, dados antropométricos, hábitos de vida e comorbidades.	54,9% homem, idade média de 39,4 anos (DP = 9,6). 85% tomando antipsicótico. Os participantes tomando clozapina tiveram maior percentual de diagnóstico de diabetes. Mulheres tiveram maior índice de obesidade.
Risk of underdiagnosis of hypertension in schizophrenia patients. ⁵⁴	Analisar a proporção de casos subdiagnosticados de hipertensão.	Estudo transversal com os registros de 2006 a 2011, de três grupos (64.480 esquizofrênicos, 2.626 não esquizofrênicos, mas em uso de antipsicóticos, e 58.323 controles).	O subdiagnóstico ficou mais evidenciado no grupo controle. O manejo preventivo da hipertensão pareceu ser suficiente para pacientes com esquizofrenia e tratamento com antipsicótico. A menor prevalência de hipertensão encontrada nesses grupos pode ser decorrente de outros fatores (efeito anti-hipertensivo de psicofármacos ou tabagismo).
Risk factors for early circulatory mortality in patients with schizophrenia. ³⁹	Avaliar os principais fatores de risco de mortalidade de esquizofrênicos.	Estudo de caso-controle com 69 pacientes que morreram por doença circulatória antes dos 65 anos e 158 escolhidos aleatoriamente dos três hospitais psiquiátricos.	A média de idade de óbito é de 47,5 anos. A associação de antipsicótico tem relação de proteção para a morte por causa circulatória, quanto maior o tempo de uso.
Relative risks of cardiovascular disease in people prescribed olanzapine, risperidone and quetiapine. ⁵⁹	Identificar fatores de risco causados por uso exclusivo de uma das drogas citadas.	Estudo de coorte britânico com registro eletrônico de prescrição de olanzapina, risperidona e quetiapina entre 1995 e 2011. Foram excluídos aqueles como doença cardiovascular prévia.	18.319 pessoas usando medicamentos (5.909 risperidona, 7.797 olanzapina e 4.613 quetiapina). Não houve diferenças estatísticas na incidência de doença cardiovascular entre olanzapina e risperidona ou quetiapina, apesar dos fatores de risco intrínsecos dos pacientes.
Anti-atherogenic properties of high-density lipoproteins in psychiatric patients before and after two months of atypical anti-psychotic therapy. ⁷⁰	Investigar o efeito do tratamento de curto prazo (dois meses) com antipsicóticos atípicos sobre os fatores de risco para doença coronariana, incluindo as propriedades funcionais da lipoproteína de alta densidade (HDL), em pacientes psiquiátricos.	Dezenove pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e bipolar, e 10 voluntários saudáveis foram incluídos no estudo. O sangue foi coletado no início do estudo e após dois meses de tratamento com antipsicótico atípico.	A circunferência de onda e o estresse oxidativo em pacientes psiquiátricos foram maiores, em comparação com o grupo de controle. A capacidade de fluxo de colesterol mediado pelo soro foi menor em pacientes psicóticos, em comparação com os controles. Dois meses de terapia antipsicótica foram associados a aumento da obesidade abdominal e diminuição da atividade da diminuição da atividade da paraoxonase-1, uma lactonase com atividade antioxidante e imunoprotetora.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study. ²⁹	Determinar as características clínicas associadas ao prolongamento do QTc (440 mseg ou mais) em crianças e adolescentes hospitalizados para tratamento de transtornos psiquiátricos.	Estudo de coorte, com 811 pacientes psiquiátricos pediátricos. A duração do QTc foi de 440 mseg ou superior (intervalo de 441-481 mseg) em 16 pacientes (1,97%). Em um caso-controle aninhado 1:5, os 16 pacientes com QTc prolongado foram pareados por idade e sexo, com 80 pacientes com QTc < 421 mseg.	Pacientes com QTc normal e prolongado tiveram utilização semelhante de antipsicóticos e equivalentes diários de clorpromazina. Hipocalcemia e obesidade foram mais comuns entre os pacientes com QTc prolongado. Obesidade e prolongamento do QTc também foram associados.
Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. ⁸⁶	Descobrir se uso de medicamentos antipsicóticos está associado a risco aumentado de TEV.	Usamos uma coorte aberta de pacientes derivados de dados coletados rotineiramente de 453 práticas gerais que contribuem para o banco de dados QResearch.	Indivíduos em uso de antipsicótico tiveram risco 35% maior de TEV do que não usuários, apesar do ajuste para fatores de risco potenciais.
Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. ³⁰	Examinar os efeitos de diferentes tratamentos antipsicóticos nas estimativas de risco de doença cardíaca coronária em 10 anos calculado pela fórmula do <i>Framingham Heart Study</i> .	A mudança no risco de 10 anos para CHD foi comparada entre os grupos de tratamento em 1.125 pacientes acompanhados por 18 meses ou até a descontinuação do tratamento no ensaio clínico antipsicótico de eficácia de intervenção (CATIE) <i>Schizophrenia Trial</i> .	A olanzapina foi associada a aumento do risco de 0,5% e a quetiapina, de 0,3%; enquanto o risco diminuiu em pacientes tratados com perfenazina, risperidona e ziprasidona. A diferença no risco de doença arterial coronariana em 10 anos entre a olanzapina e a risperidona foi significativa.
Antipsychotic medications and stroke in schizophrenia: A case-crossover study. ⁷⁹	Avaliar a associação entre infarto e antipsicóticos em uma coorte nacional com esquizofrenia.	Coorte retrospectiva de pacientes com esquizofrenia (N = 31.976) derivada do <i>Taiwan National Health Insurance Research Database</i> . Estudo de caso cruzado usando janelas de 14 dias para explorar os fatores de risco de AVC e a associação entre medicamentos antipsicóticos e o risco de AVC.	O uso de qualquer antipsicótico de segunda geração foi associado a risco aumentado de AVC, mas não com o uso de antipsicóticos de primeira geração. O uso de qualquer antipsicótico de segunda geração foi associado ao AVC isquêmico, mas não ao AVC hemorrágico.
Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. ¹¹⁵	Avaliar a relação entre uso de antipsicóticos e causas de mortalidade entre pacientes esquizofrênicos.	Foram identificadas pessoas com primeiro diagnóstico de esquizofrenia de 2006-2010 (n=1.230). Em seguida, foi avaliada a mortalidade total e específica por causa da exposição cumulativa a antipsicóticos no mesmo período. Foi avaliada a mortalidade total e específica por causa da exposição cumulativa a antipsicóticos de janeiro de 2006 a dezembro de 2010.	A alta exposição (HR = 8,5, 7,3-9,8) e nenhuma exposição (HR = 7,6, 5,8-9,9) foram associadas a maior mortalidade cardiovascular do que a baixa exposição (HR = 4,7, 3,7-6,0) ou a exposição moderada (HR = 5,6, 4,8-6,6).
Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nationwide registry study. ⁴⁴	Examinar a associação entre o uso de antipsicóticos e TEV.	Estudo de caso-controle aninhado usando o <i>National Health Insurance Research Database</i> em Taiwan. 2.162 casos de TEV e 12.966 controles foram identificados de 2001 a 2010. O status de exposição aos antipsicóticos foi medido, e os fatores de confusão potenciais foram ajustados nas análises.	O uso de antipsicóticos atual foi associado a risco aumentado de TEV. Usuários novos tiveram maior risco de TEV (AOR = 3,26; IC 95%: 2,06-5,17).
Antipsychotic Use and Stroke: A Retrospective Comparative Study in a Non-Elderly Population. ³¹	Avaliar o risco de AVC entre usuários de antipsicóticos típicos em comparação com usuários de antipsicóticos atípicos em uma população norte-americana não idosa e sem demência.	Estudo caso-controle com novos usuários de antipsicóticos com idade entre 18-64 anos sem demência foram identificados por meio de dados eletrônicos de 13 planos de saúde. O risco de eventos de AVC em pacientes hospitalizados foi comparado entre usuários de antipsicóticos típicos e atípicos.	Embora os HRs não pareados sugiram um risco aumentado de AVC entre usuários de antipsicóticos típicos, em comparação com usuários de antipsicóticos atípicos, nenhum risco aumentado foi observado após a correspondência durante todo o período de acompanhamento.
Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. ³²	Análise do impacto independente da adiposidade de certos antipsicóticos na homeostase da glicose-insulina e nos fatores biológicos específicos da doença que predisõem os pacientes com esquizofrenia à disfunção metabólica.	Análise do <i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i> (CATIE).	Confirmação clara da responsabilidade metabólica da olanzapina e também da quetiapina, particularmente nas medidas associadas à resistência à insulina: triglicerídeos em jejum e adiposidade central.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. ⁸³	Avaliar a incidência de morte cardíaca em pacientes usando antipsicóticos em diferentes doses.	A coorte incluiu 481.744 pessoas com 1.282.996 pessoas-ano de acompanhamento. Isso incluiu 26.749 pessoas-ano para o uso atual de antipsicóticos de dose moderada, 31.864 pessoas-ano para o uso atual de antipsicóticos de baixa dose, 37.881 pessoas-ano para o uso apenas no ano anterior. A coorte teve 1.487 mortes cardíacas súbitas confirmadas.	A razão de taxas para uso atual de antipsicóticos de dose moderada aumentou 2,39 (IC 95%: 1,77-3,22), para a baixa dose atual, de 1,30 (IC 95%: 0,98-1,72) e anterior, de 1,20 (IC 95%: 0,91-1,58). Entre os membros da coorte com doença cardiovascular grave, os atuais usuários de doses moderadas tiveram aumento de 3,53 vezes (IC 95%: 1,66-7,51), resultando em 367 mortes adicionais por 10.000 pessoas-ano.
Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. ³³	Investigar a associação entre o uso de antipsicóticos e morte súbita cardíaca.	Estudo caso-controle de base populacional no projeto <i>Integrated Primary Care Information</i> (IPC). Todas as mortes entre 1º de janeiro de 1995 e 1º de abril de 2001 foram revisadas. Morte súbita cardíaca foi classificada com base no tempo entre o início dos sintomas cardiovasculares e a morte. Para cada caso, até 10 controles aleatórios foram pareados por idade, sexo e data da morte súbita.	O uso atual de antipsicóticos foi associado a um aumento de três vezes no risco de morte cardíaca súbita. O risco de morte súbita cardíaca foi maior entre aqueles que usam antipsicóticos de butirofenona, aqueles com dose diária definida equivalente a mais de 0,5 e usuários de curto prazo (≤ 90 dias).
Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. ⁷²	Avaliar o risco de IAM associado ao tratamento antipsicótico.	56.910 pacientes com esquizofrenia, transtornos do humor ou demência hospitalizados pela primeira vez ou em uma sala de emergência para IAM em 1999 a 2009.	O risco de IAM foi 2,52 (IC 95%: 2,37-2,68) para qualquer antipsicótico, 2,32 (IC 95%: 2,17-2,47) para os de primeira geração e 2,74 (IC 95%: 2,49-3,02) para os de segunda geração. O risco aumentou significativamente com elevações na dosagem e uso de curto prazo (≤ 30 dias). Pacientes do sexo masculino, pacientes idosos e pacientes com demência estavam em risco significativamente aumentado.
Atypical Antipsychotic Administration in Schizophrenic Patients Leads to Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels and Increased Cardiovascular Risk: A Retrospective Cohort Study. ¹¹⁶	Investigar se os antipsicóticos atípicos aumentam os níveis de fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2), aumentando, assim, o risco de DCV.	Um estudo de coorte retrospectivo com 452 pacientes internados com idades entre 18-60 anos com diagnóstico de esquizofrenia, 163 tratados com clozapina, 186 tratados com olanzapina, 47 tratados com quetiapina e 56 não recebendo medicação.	Em comparação com os sem medicação, a administração de antipsicóticos atípicos em pacientes com olanzapina, clozapina ou quetiapina teve níveis séricos de Lp-PLA2 mais elevados quando a idade, sexo, IMC e nível de glicose em jejum foram combinados. Administração de antipsicóticos atípicos foi fator independente de risco de DCV quando ajustado por potenciais fatores de confusão.
Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. ³⁴	Avaliar a relação entre o uso de antipsicóticos e morte súbita.	Estudo de coorte prospectivo para calcular a incidência ajustada de morte súbita cardíaca entre os usuários atuais de medicamentos. A análise primária incluiu 44.218 e 46.089 usuários de base de medicamentos únicos típicos e atípicos, respectivamente, e 186.600 não usuários de medicamentos antipsicóticos compatíveis.	Entre os usuários de medicamentos antipsicóticos típicos, as taxas de morte súbita aumentaram de 1,31 (IC 95%: 0,97;1,77) para os que tomam doses baixas e 2,42 (IC 95%: 1,91;3,06) para doses altas. Entre os usuários de agentes atípicos, as taxas aumentaram 1,59 (IC 95%: 1,03;2,46) para aqueles com doses baixas e 2,86 (IC 95%: 2,25;3,65) para os de altas doses.
Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. ⁷⁵	Investigar as alterações da pressão arterial em pacientes coreanos esquizofrênicos internados e tratados com clozapina ou olanzapina.	Estudo retrospectivo de revisão de prontuários. Setenta pacientes internados no grupo clozapina e 97 no olanzapina. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram avaliadas antes da medicação e no pós-tratamento (oito semanas).	As pressões sanguíneas sistólica e diastólica mudaram significativamente nos grupos clozapina e olanzapina. As pressões sanguíneas sistólica e diastólica no grupo da clozapina aumentaram significativamente após o tratamento, mas as pressões sanguíneas sistólica e diastólica do grupo inolanzapina não mudaram significativamente.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality associated with antipsychotic medications in elderly psychiatric inpatients. ¹¹⁷	Avaliar a taxa de resultados médicos adversos em idosos expostos ao tratamento antipsicótico.	Avaliação retrospectiva dos prontuários de pacientes psiquiátricos internados. Idade, sexo, diagnóstico, tratamento com antipsicóticos e duração do tratamento foram analisados.	Os pacientes tratados com antipsicóticos não tiveram uma taxa maior de resultados médicos adversos, em comparação com os pacientes que não receberam antipsicóticos.
Cardiac structure and function in patients with schizophrenia taking antipsychotic drugs: an MRI study. ¹¹⁸	Determinar se há evidência de fibrose cardíaca e/ou inflamação usando ressonância magnética cardíaca em pacientes medicados com esquizofrenia, em comparação com controles saudáveis pareados.	Quatorze pacientes e 17 controles foram submetidos a ressonância magnética cardíaca para avaliar marcadores miocárdicos de fibrose/inflamação, indexados pelo tempo T1 do miocárdio nativo e estrutura e função cardíaca	Em comparação com os controles, o T1 foi significativamente mais longo em pacientes com esquizofrenia. Os pacientes tiveram menores massa do ventrículo esquerdo e volumes diastólicos e sistólicos finais dos ventrículos. Não houve diferenças significativas nos volumes sistólicos finais e nas frações de ejeção entre os grupos.
Cardiac-related findings at autopsy in people with severe mental illness treated with clozapine or risperidone. ¹⁸	Comparar efeitos metabólicos da clozapina e risperidona em autópsias.	Estudo caso-controle que examinou dados de autópsia de doença cardíaca e fatores de risco em pessoas com esquizofrenia que receberam clozapina (N = 62) ou risperidona (N = 42).	Não houve diferença significativa no IMC entre os grupos. Os óbitos por miocardiopatia estiveram associados a maior espessura da parede abdominal. O IMC médio no momento da morte foi de $31,4 \pm 8,8 \text{ kg/m}^2$ e $27,1 \pm 8,2 \text{ kg/m}^2$ nos grupos clozapina e risperidona, respectivamente.
Cardiometabolic health, prescribed antipsychotics and health-related quality of life in people with schizophrenia-spectrum disorders: a cross-sectional study. ⁶⁸	Examinar as possíveis relações entre os regimes de medicação antipsicótica prescrita, os riscos cardiometabólicos para a saúde e a QVRS em chineses baseados na comunidade com TF.	Os dados desses participantes selecionados aleatoriamente (n = 82) foram analisados para calcular o risco relativo de DCV em 10 anos (usando o escore QRISK [®] 2), estimar a prevalência de síndrome metabólica e contextualizar os antipsicóticos prescritos pelos pacientes (tipos, combinações e definição diária equivalente de dose).	Dois terços dos pacientes tinham IMC $\geq 23 \text{ kg/m}^2$, 29% preenchiam os critérios para síndrome metabólica e 13% tiveram um escore de risco de DCV moderado a alto em 10 anos. Menor QVRS física foi preditora por maior IMC e menor QVRS mental. Dose Diária Definida Mais Alta, clozapina, idade mais jovem e sexo masculino explicaram 40% da variância no risco relativo de DCV.
Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. ⁵⁶	Avaliar de forma abrangente os fatores de risco cardiometabólico e seu manejo em uma grande amostra de pacientes ambulatoriais tratados com clozapina.	Estudo transversal de 451 usuários em uso de clozapina atendidos em clínicas especializadas, durante o período de um ano – 01/10/2015-30/09/2016.	Preencheram questionários e medidas antropométricas 92,2%. Desses, 58,3% preencheram os critérios para síndrome metabólica, 79,6% tinham excesso de peso, 46,6%, glicose sanguínea em jejum elevada, 55,2%, triglicérides sanguíneos elevados e 43,6% eram fumantes atuais. Apenas 10% atingiram os níveis de atividade física semanais recomendados.
Cardio-metabolic risk in individuals prescribed long-acting injectable antipsychotic medication. ⁵⁷	Avaliar a prevalência da síndrome metabólica e outros fatores de risco cardiometabólicos em uma coorte prescrita com injetável de longa duração.	Estudo de coorte observacional transversal. Foram avaliados pacientes de serviços psiquiátricos com fatores de risco cardiometabólicos elevados em uso de antipsicótico injetável de longa duração.	Os fatores de risco cardiovasculares foram subtratados ou não tratados, 62% eram tabagistas, além de altas prevalências de inatividade física e ingestão alimentar pobre. Os indivíduos com prescrição de injetável de longa duração têm maior prevalência de síndrome metabólica e fatores de risco potencialmente modificáveis para doenças cardiovasculares.
Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: results from the CLAMORS study. ⁴⁷	Avaliar coronariopatias e síndrome metabólica em pacientes que usam antipsicóticos.	Estudo transversal multicêntrico. O risco de doença coronariana foi avaliado por SCORE e escore de risco de Framingham. A síndrome metabólica foi definida pela presença de três dos cinco componentes.	A síndrome metabólica estava presente em 24,6% dos pacientes. Mulheres tiveram mais risco de apresentar obesidade e LDL alto.
Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. ³⁵	Avaliar a mortalidade de pacientes com esquizofrenia em uso de clozapina.	Avaliação de 1.084 pacientes tratados com clozapina em Maryland por meio de um banco de dados.	Durante o período de acompanhamento, ocorreram 136 óbitos, dos quais 43 foram atribuídos a DCV. Pacientes com idade igual ou superior a 55 anos tiveram 4,6 vezes o risco de mortalidade do que os mais jovens.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. ⁷¹	Conhecer os efeitos de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia.	Estudo de coorte com acompanhamento de pacientes adultos usando bancos de dados nacionais sobre hospitalizações cardiovasculares e cerebrovasculares, mortalidade e direitos de reembolso e uso de medicamentos.	Indivíduos com esquizofrenia tiveram 1,65 vez o risco de hospitalização por doença coronariana e de 2,92 de mortalidade, principalmente entre as mulheres. Pacientes com esquizofrenia usaram menos hipolipemiantes e tratamento com drogas anti-hipertensivas.
Cardiovascular risk factors during second generation antipsychotic treatment are associated with increased C-reactive protein. ⁷⁸	Investigar a relação entre os fatores de risco de DCV e a inflamação na esquizofrenia ou transtorno bipolar e se os ASG interagem.	Estudo transversal com 235 pacientes em tratamento com ASG e 126 não tratados com ASG. Os parâmetros cardiovasculares foram medidos e a medicação atual, registrada. Os níveis plasmáticos de jejum de citocinas foram medidos.	Os fatores de risco de DCV associados a marcadores de inflamação elevados foram IMC, triglicerídeos e glicose com hsCRP, HDL-colesterol e triglicerídeos com sTNF-R1, e triglicerídeos com vWf.
Cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia receiving continuous medical care. ¹⁰⁵	Avaliar os fatores de risco em pacientes em uso contínuo de antipsicóticos.	Estudo transversal para avaliar os fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular entre indivíduos com esquizofrenia recebendo cuidados médicos contínuos (ou seja, 24 horas).	Os não brancos eram significativamente mais propensos a ter um IMC mais alto.
Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. ¹⁹	Examinar as características clínicas de indivíduos com esquizofrenia que desenvolvem DT associada ao tratamento antipsicótico.	Os dados de 1.460 pacientes com esquizofrenia foram coletados como parte do estudo <i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i> . Os indivíduos que preencheram os critérios de Schooler-Kane para provável DT foram comparados àqueles sem DT.	DM e hipertensão não previram DT, enquanto o abuso de substâncias previu DT significativamente.
Clozapine, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk and Mortality: Results of a 21-Year Naturalistic Study in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. ²⁰	Examinar os fatores de risco cardiovascular após o início da clozapina e as estimativas de mortalidade resultantes de doenças cardiovasculares.	Os dados foram coletados de registros de pacientes tratados com clozapina com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Dados demográficos, dosagem de clozapina e resultados laboratoriais foram extraídos em intervalos de 12 meses.	A probabilidade de eventos cardiovasculares em 21 anos foi de 29%, enquanto para mortalidade por doença cardiovascular em 21 anos foi de 10%. O risco cardiovascular médio aumentou durante os primeiros 10 anos, enquanto uma ligeira diminuição ocorreu após 10 anos.
Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. ⁸⁸	Avaliar fatores sanguíneos associados a coagulação e inflamação em pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicótico e seus parentes de primeiro grau.	Fatores pró-coagulantes (fibrinogênio e inibidor do ativador do plasminogênio), fator anticoagulante antitrombina III e fatores relacionados à inflamação (proteína C reativa e leptina) foram avaliados em pacientes tratados cronicamente com clozapina, olanzapina, antipsicóticos típicos e parentes de primeiro grau de clozapina e indivíduos com olanzapina.	Grupo antipsicótico típico apresentou o maior nível de PCR apesar de apresentar o menor IMC. O grupo AP típico apresentou os níveis mais altos de AT-III. Os pacientes com olanzapina exibiram os níveis mais altos de PAI-1 e leptina entre os indivíduos tratados com drogas.
Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. ²¹	Efeitos da troca de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar que evidenciaram efeitos colaterais metabólicos adversos.	Medidas antropométricas e metabólicas, psicopatologia, qualidade de vida e efeitos adversos motores foram avaliados ao longo de um período de 52 semanas.	Houve melhoras significativas no peso corporal, IMC, TG, HDL e TG/HDL, que não diferiram entre os tratamentos.
Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. ³⁶	Comparar a toxicidade aguda de medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração.	Estudo de coorte retrospectivo, com revisão de prontuários do banco de dados eletrônico do <i>California Poison Control System</i> de 1.975 casos do período de 10 anos de 1997 a 2006 envolvendo pacientes com idades entre 18 e 65 anos que ingeriram um único ASG ou APG.	As chances de um desfecho adverso importante ou morte foram 1,71 para ASGs do que para APGs. Pacientes que tomavam ASGs tinham maior chance de depressão respiratória, coma e hipotensão, em comparação com aqueles que tomavam APGs.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. ⁶⁴	Avaliar o curso do ganho de peso e a incidência de anormalidades metabólicas durante os primeiros três anos de tratamento antipsicótico.	Os dados foram coletados de uma coorte de 170 pacientes com primeiro episódio de psicose. Eles foram designados aleatoriamente para haloperidol (32%), olanzapina (32%) e risperidona (36%).	Os resultados mostraram que o ganho de peso médio em três anos foi de 12,1 kg, com aumento de 85% do ganho de peso médio total no primeiro ano. Os níveis de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides seguiram uma trajetória semelhante.
Development of an atherogenic metabolic risk factor profile associated with the use of atypical antipsychotics. ⁷⁴	Avaliar se dois antipsicóticos atípicos (risperidona e olanzapina) diferem quanto ao seu impacto no perfil de risco para doenças cardiovasculares, em comparação com um grupo de referência.	Estudo transversal, multicêntrico. Pacientes foram comparados com um grupo de referência de homens não diabéticos. Risperidona ou olanzapina teve que ser prescrita como o primeiro e único antipsicótico por seis meses. Em seguida, avaliaram os índices antropométricos de obesidade.	Pacientes tratados com olanzapina apresentaram concentrações plasmáticas de triglicérides maiores, níveis mais baixos de HDL-colesterol, relações colesterol/colesterol HDL mais elevadas, assim como de apolipoproteína B, menores diâmetros de partícula de pico de lipoproteína de baixa densidade e maiores concentrações de insulina em jejum.
Effect of lifestyle, medication and ethnicity on cardiometabolic risk in the year following the first episode of psychosis: prospective cohort study. ⁶³	Explorar a influência de fatores individuais e de estilo de vida nos desfechos cardiometabólicos na psicose inicial.	Estudo de coorte prospectivo com 293 adultos do Reino Unido que se apresentaram no primeiro episódio de psicose investigados durante os 12 meses seguintes.	As taxas de obesidade e desregulação da glicose aumentaram de 17,8% e 12%, respectivamente, para 23,7% e 23,7% em um ano. Não houve associação entre o estilo de vida no início do estudo ou o tipo de medicação antipsicótica prescrita com os desfechos.
Effects of Cigarette Smoking and Clozapine Treatment on 20-Year All-Cause & Cardiovascular Mortality in Schizophrenia. ²²	Estimar o risco de mortalidade em 20 anos em pessoas com esquizofrenia usando ASG, considerando tabagismo.	Estudo de coorte multicêntrico com 1.199 indivíduos com esquizofrenia. Foi avaliado o risco de mortalidade por todas as causas estimado em 20 anos pela curva de Kaplan-Meier.	O risco estimado de mortalidade por todas as causas foi de 30%, a principal causa de morte foi a doença cardiovascular (27%). Fumantes de cigarro e raça branca apresentaram maior risco.
Effects of phenothiazine drugs on serum levels of apolipoproteins and lipoproteins in schizophrenic subjects. ⁴⁵	Investigar os fatores de risco do distúrbio metabólico sanguíneo-lipídico em pacientes com esquizofrenia, causado pelo tratamento com fenotiazina por longo prazo (de 1 mês a 25 anos).	Níveis séricos de apolipoproteína AI (apoAI), apolipoproteína B (apoB), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), triglicéride (TG) e colesterol total (TC) foram medidos em 120 pacientes com esquizofrenia crônica, 50 com demência vascular e 100 controles normais pelo método enzimático e método turbidimétrico de imunofluorescopia.	Pacientes com esquizofrenia e demência vascular apresentaram conteúdo significativamente menor de apoAI, HDL-C e apoAI/apoB do que aqueles no controle normal. Níveis de apoB e TG foram maiores do que o grupo de controle saudável.
Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. ⁶²	Investigar os fatores que afetam as concentrações plasmáticas de tioridazina no estado estacionário.	Um estudo transversal com 97 pacientes que receberam tioridazina crônica. Variantes alélicas comuns de CYP2D6 e CYP2C19, bem como tioridazina e concentrações de metabólitos e intervalos QTc, foram determinadas.	O intervalo QTc não foi significativamente afetado pelos genótipos CYP2D6 ou CYP2C19. As concentrações plasmáticas de tioridazina são influenciadas pela idade, tabagismo e genótipo CYP2D6, mas o genótipo CYP2D6 não parece influenciar o intervalo QTc durante o tratamento.
Gender differences in antipsychotics prescribed to veterans with serious mental illness. ²³	Examinar as diferenças de gênero na prescrição de medicamentos antipsicóticos.	4.510 pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar recebendo cuidados habituais em uma rede de cuidados de saúde <i>Veterans Affairs (VA)</i> na região do Atlântico médio dos EUA.	Mulheres veteranas tinham 1,47 vez mais probabilidade do que os homens de receber prescrição de um APM de baixo risco metabólico.
Identification of high-risk coronary heart disease patients receiving atypical antipsychotics: single low-density lipoprotein cholesterol threshold or complex national standard? ²⁴	Comparar a precisão de um único limite de intervenção do colesterol LDL de >130 mg/dL com as metas mais complexas de colesterol LDL definidas pelo <i>National Cholesterol Education Panel (NCEP)</i> .	Pacientes submetidos a avaliações do padrão de LDL-colesterol na admissão no hospital. O consenso de >130 mg/dL de LDL foi usado para determinar resultados falso-negativos entre pacientes com LDL definido pelo NCEP acima do alvo e resultados falso-positivos no grupo com colesterol LDL definido pelo NCEP abaixo do alvo.	O limite > 130 mg/dL classificou incorretamente 15 (14,9%) de 101 pacientes de alto risco e 31 (12,2%) de 255 pacientes de baixo risco.

Artigo	Objetivo	Método	Resultados
Incidence and costs of cardiometabolic conditions in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medications. ³⁷	Comparar as taxas de incidência para cinco condições cardiometabólicas em 2.231 pacientes com esquizofrenia.	Estudo de coorte retrospectivo com 2.231 pacientes com esquizofrenia que iniciaram uso de um dos sete medicamentos antipsicóticos durante três anos.	As taxas de incidência de pressão arterial elevada e hipertensão diagnosticada clinicamente foram maiores para pacientes com prescrição de ziprasidona, em relação àqueles com haloperidol prescrito.
Increased risk of acute myocardial infarction after acute episode of schizophrenia: 6-year follow-up study. ⁴⁶	Estimar o risco de IAM em pacientes com esquizofrenia durante um período de acompanhamento de seis anos.	Estudo de coorte de comparação composta por 22.059 inscritos selecionados aleatoriamente. Cada paciente foi rastreado desde sua hospitalização de 2000 até o final de 2006 para identificar se ocorreu IAM.	O risco de ocorrência de IAM durante o período de acompanhamento de seis anos foi 1,83 vez maior para pacientes com esquizofrenia.
Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. ⁸²	Avaliar a influência da olanzapina no intervalo QT e na complexidade dos batimentos cardíacos.	Quinze pacientes com esquizofrenia aguda antes e depois do tratamento com olanzapina estabelecido foram comparados com controles pareados.	O índice de variabilidade QT aumentou em pacientes não medicados. Redução da complexidade da regulação da frequência cardíaca após o tratamento com olanzapina. Nenhuma mudança na variabilidade QT foi observada após o tratamento.
Low-density lipoprotein cholesterol in patients treated with atypical antipsychotics: missed targets and lost opportunities. ³⁸	Avaliar prevalência de LDL-C acima dos parâmetros normais e abordar diferentes formas de manejo.	Estudo transversal com 364 adultos hospitalizados recebendo ASGs. Pacientes com LDL-C acima da meta foram avaliados sobre tratamentos dietéticos ou farmacológicos e encaminhamentos para consulta médica.	Apenas 32,0% desses pacientes receberam intervenções adequadas durante a internação hospitalar para minimizar a prevalência de LDL-C.
Is cerebrovascular disease a silent condition in patients with chronic schizophrenia-related disorders? ⁵³	Analisar a relação entre transtornos relacionados à esquizofrenia e morbidade cerebrovascular.	Estudo de caso-controle que compara a morbidade cerebrovascular em um grupo de pacientes com esquizofrenia com um grupo de pacientes com outra doença mental grave.	O risco de apresentar morbidade cerebrovascular foi quatro vezes maior em pacientes com esquizofrenia em relação aos controles, pareados por idade e sexo.

DAC: doença arterial coronariana; ASG: antipsicótico de segunda geração; DM: *diabetes mellitus*; AVC: acidente vascular cerebral; HR: *hazard ratio*; TEV: tromboembolismo venoso; IC: intervalo de confiança; IAM: infarto agudo do miocárdio; DCV: doença cardiovascular; IMC: índice de massa corporal; DT: discinesia tardia; APG: antipsicótico de primeira geração; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

DISCUSSÃO

Está estabelecido na literatura que os antipsicóticos de primeira e segunda geração são eficazes no tratamento da esquizofrenia. Contudo, é de extrema relevância avaliar os dados disponíveis referentes à segurança em seu uso. Os riscos cardiometabólicos associados aos antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia foram investigados no presente estudo de revisão. Nos 71 artigos selecionados acerca das repercussões cardiovasculares em pessoas diagnosticadas com esquizofrenia, foram encontradas importantes diferenças entre antipsicóticos típicos e atípicos.

Referente aos possíveis efeitos colaterais do uso crônico de neurolépticos, destaca-se, primeiramente, a classe dos antipsicóticos típicos, com seus conhecidos efeitos extrapiramidais, tais quais transtornos do movimento e discinesia tardia^{89,90}. Essas manifestações motoras ocorrem devido à alta afinidade do fármaco por receptores D2 de dopamina no sistema nervoso central, principalmente quando ocupam majoritariamente os receptores da via nigroestriatal. Também são citados efeitos neuroendócrinos decorrentes do bloqueio de receptores dopaminérgicos na via tuberoinfundibular, como hiperprolactinemia, galactorreia, ginecomastia e amenorreia. Apesar da proeminente afinidade

dopaminérgica, os antipsicóticos típicos também apresentam menores efeitos cardiometabólicos relacionados aos receptores serotoninérgicos, assim como os atípicos⁹¹.

Já no que tange aos antipsicóticos atípicos, esses efeitos extrapiramidais estão significativamente reduzidos por conta da menor afinidade com os receptores dopaminérgicos. No entanto, decorrente da maior afinidade para receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos, suas repercussões cardiometabólicas estão mais evidenciadas^{91,92}, a exemplo de miocardite, ganho de peso e indução de *diabetes mellitus*^{93,94}. Todas essas condições de aumento de peso, resistência insulínica e hiperlipidemia podem ser associadas, em parte, ao aumento do apetite desencadeado pela farmacodinâmica desses antipsicóticos⁹¹.

Os achados dessa pesquisa corroboram e convalidam os elevados índices de distúrbios metabólicos encontrados em outros estudos^{10,95-96} entre usuários de antipsicóticos típicos e atípicos. Na literatura recente, a obesidade é descrita em aproximadamente 50% dos pacientes, a síndrome metabólica é relatada em até 40%, a intolerância à glicose, em 25% e o diabetes, em 15% dos indivíduos com esquizofrenia⁹⁷.

Em consonância com outros estudos, as manifestações cardíacas associadas aos antipsicóticos apontam aumento do risco de eventos adversos como arritmia, IAM e mortalidade

em pacientes esquizofrênicos⁹⁸. Tem-se o prolongamento do intervalo QT como importante alteração decorrente do uso de antipsicótico, tanto atípico quanto típico. Apesar do desconhecimento quanto à fisiopatologia, sabe-se que essa alteração está relacionada ao bloqueio dos canais de potássio no miocárdio, o que resulta no prolongamento da repolarização ventricular. Tal mecanismo também pode ser responsável pela deflagração de *torsades de pointes*, arritmias e morte súbita^{99,100}. A literatura evidencia risco aumentado para *torsades de pointes* na prescrição de antipsicóticos típicos, a qual associa maior deflagração ao uso de haloperidol, principalmente¹⁰⁰. Contudo, o maior risco de *torsades de pointes* não se relaciona diretamente ao maior risco de prolongamento QT, portanto tem-se que os antipsicóticos atípicos provocam prolongamentos com maior frequência, em especial a ziprasidona e a risperidona^{99,100}. Ademais, a morte súbita pode se relacionar a níveis séricos reduzidos de magnésio (Mg), favorecendo disfunções morfológicas e funcionais do coração. Considerando que esse é um distúrbio frequente entre pessoas com esquizofrenia e que antipsicóticos potencialmente afetam a frequência cardíaca, esses fatores associados podem contribuir para a mortalidade nesse grupo¹⁰¹.

Em relação aos pacientes em tratamento com antipsicóticos atípicos, quando comparado aos típicos, o presente estudo observou risco aumentado de eventos cardiovasculares e morte secundária a maior incidência de doenças⁵⁶. Entretanto, a mortalidade geral foi menor durante o uso de antipsicóticos atípicos do que durante os períodos de não uso, especialmente em esquizofrênicos graves, ao diminuir as taxas de suicídio²⁵. Esse dado ganha relevância, uma vez que, de acordo com a Associação Americana de Psiquiatria, cerca de 4% a 10% das pessoas com esquizofrenia morrem por suicídio, com taxas mais altas entre os homens no curso inicial do transtorno⁹⁶.

Em linhas gerais, repercussões metabólicas, como dislipidemia, são achados frequentes entre pacientes em tratamento com antipsicóticos atípicos¹⁰². Ao comparar dois desses medicamentos, o risco de mortalidade por DCV em adultos com esquizofrenia não difere entre a clozapina e a risperidona, mas esses fármacos apresentam diferenças nos perfis de risco para ganho de peso e efeitos colaterais metabólicos, maior com a clozapina^{35,103}. Além disso, a quetiapina revelou menor relação de causa de prolongamento do intervalo QTc, seguida de olanzapina e risperidona. No entanto, a risperidona tem apresentado maior risco de ocorrência de eventos adversos cerebrovasculares em pacientes idosos, principalmente naqueles com comorbidade demencial do tipo vascular ou doença de Alzheimer. Portanto, esse medicamento deve ser evitado nesses grupos¹⁰⁴.

Ademais, a partir dos estudos analisados, é possível inferir que pessoas com esquizofrenia apresentam prevalência duas a três vezes maior de diabetes, de síndrome metabólica e de morbidade cardiovascular. Muitos estudos também

estabeleceram uma relação positiva entre o desenvolvimento de hipertensão em indivíduos com IMC mais elevado. A razão para esse aumento da prevalência pode envolver vulnerabilidade intrínseca, fatores de estilo de vida e efeitos iatrogênicos de medicamentos antipsicóticos⁶⁵. Além disso, as taxas de obesidade e desregulação glicêmica apresentam maiores crescimentos nos primeiros 12 meses do diagnóstico, constituindo-se em um ponto crucial de prevenção de risco cardiovascular. Nesse sentido, a Associação Americana de Psiquiatria preconiza a aferição da glicemia de jejum ou hemoglobina glicada quatro meses após o início de novo tratamento e pelo menos anualmente para rastreamento⁹⁶.

Também foram identificados fatores alimentares relacionados aos distúrbios metabólicos: ingestão deficiente de frutas e leguminosas, excesso de sódio e alimentação rica em lipídeos^{88,105}. Esses achados vão ao encontro daqueles apontados pelo *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE)⁹⁵, o qual atesta que pessoas com psicose ou esquizofrenia, especialmente em uso de antipsicóticos, devem receber um programa combinado de alimentação saudável e atividade física, uma vez que tais indivíduos apresentam predisposição aos comportamentos de risco. Assim, há a recomendação de monitoramento rotineiro do peso e dos indicadores cardiovasculares e metabólicos de morbidade, tais como glicemia em jejum, circunferência da cintura, pressão arterial, hemoglobina glicada e perfil lipídico. O acompanhamento acurado do perfil lipídico se justifica, uma vez que pessoas em tratamento para esquizofrenia apresentam taxas aproximadamente duas vezes maiores em relação às da população geral. Essa taxa elevada resulta em uma redução próxima a 20% na expectativa de vida de pessoas com esquizofrenia¹⁰⁶.

Além disso, destaca-se a alta prevalência de tabagismo nessa população, cuja média encontrada é de 60%, a qual varia de 13% a 83%¹⁰⁷. Acredita-se que a nicotina amenize os sintomas negativos por aumento da atividade dopaminérgica no córtex frontal^{107,108}. Contudo, o tabagismo representa fator de risco para o desenvolvimento e piora de diversas manifestações cardiovasculares e metabólicas. Ademais, há indícios de que o tabagismo interfira na farmacodinâmica dos antipsicóticos, principalmente da olanzapina e da clozapina, exigindo maiores doses e concentrações para o controle sintomático do paciente^{95,107,108}. Assim, os efeitos colaterais se intensificam à medida que a dose é aumentada.

Os estudos analisados mostram que as alterações metabólicas são prevalentes em pessoas com esquizofrenia tratadas com antipsicóticos, sejam típicos ou atípicos. Entretanto, tais comorbidades apresentam-se subdiagnosticadas e subtratadas nessa população. Esses achados sugerem que pessoas com esquizofrenia têm morbimortalidade exacerbada, contudo recebem tratamento precarizado para suas doenças somáticas^{54,63}, apesar das recomendações internacionais, que preconizam ao menos uma monitorização ao ano, com

anamnese detalhada para agravos cardiovasculares, diabetes, ganho de peso e doenças respiratórias, comuns no paciente esquizofrênico⁹⁵.

Tal condição pode ser analisada por diversos vieses; entre eles, encontram-se resquícios do modelo biomédico de Claude Bernard, cujo adocimento seria resultado de um agente etiopatogênico apenas, ou seja, ao transpor para o médico psiquiatra, este poderia estar focado, unicamente, no transtorno mental do paciente, sem atentar às individualidades dele¹⁰⁹. O profissional especializado tende a se restringir aos cuidados referentes à sua área de atuação. Assim, a pessoa é reduzida e simplificada a um portador de uma doença e sua abordagem é direcionada a essa patologia. Isso se deve à deficiência na formação dos profissionais para manejar a subjetividade dos pacientes e, também, ao sentimento de impossibilidade de intervenção concreta mediante o enfrentamento de adversidades biopsicossociais¹¹⁰.

Além disso, está bem estabelecido que o antipsicótico é o fármaco de escolha para tratamento da esquizofrenia, mas o seu uso contínuo pode levar a repercussões indesejadas na saúde do paciente. O cuidado ampliado pode minimizar essas repercussões, pois, na medicina centrada na pessoa, a estratégia de assistência não foca exclusivamente no controle dos sintomas da doença esquizofrenia¹¹¹. Assim, reforça-se a importância das tecnologias leves, que abarcam a escuta, o vínculo e o acolhimento, visando não apenas à adesão ao tratamento, mas também ao desenvolvimento de autonomia e inclusão social¹¹².

Nesse sentido, ressalta-se a importância dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) para o acompanhamento de pessoas diagnosticadas com esquizofrenia. Tais unidades surgem na década de 1970, com o advento da Reforma Psiquiátrica no Brasil, quando há mudança de paradigma do modelo asilar, com o foco na psicopatologia e no manicômio, para o modo psicossocial, com o olhar para o sujeito em sofrimento¹¹³. Os CAPS realizam o acolhimento universal e diário a pacientes psiquiátricos, promovendo o desenvolvimento da autonomia dos usuários, reintegrando-os à vida social e à convivência familiar¹¹⁴. Nesse sentido, os usuários do CAPS são incentivados a se envolver com o seu tratamento para sentirem-se corresponsabilizados com o plano terapêutico, o que promove maior adesão e autonomia dos pacientes¹¹³. Além disso, o serviço realiza o agenciamento e encaminhamento de casos, visitas domiciliares e atividades comunitárias¹¹⁴. Assim, os CAPS funcionam como um complexo de produção de ações de cuidado feitas em rede, com abrangência além dos seus limites físicos, interagindo com outras instituições e serviços do Sistema Único de Saúde (SUS), funcionando como um dos principais dispositivos de desinstitucionalização¹¹⁴.

Por outro lado, também pode ser levantado o desafio da fisiopatologia da doença e sua repercussão na qualidade de vida do paciente. A manifestação dos sintomas negativos e positivos tende a interferir na motivação diária da pessoa,

tornando-a indisposta ou incapaz de seguir recomendações gerais e inespecíficas, como prática de exercício físico mínimo para a saúde cardiovascular ou alimentação equilibrada.

Por fim, cabe ressaltar a crescente preocupação com o uso por tempo indeterminado dos antipsicóticos. A exposição contínua e cumulativa dos neurolépticos nesses indivíduos tem revelado não somente alterações cardiovasculares e metabólicas, mas também aumento da mortalidade e perda da substância cinzenta do córtex cerebral. Assim, o *guideline*⁹⁵ britânico de esquizofrenia e psicose ressalta a importância de estimular novas pesquisas, a fim de identificar protocolos de descontinuação e redução escalonada do medicamento antipsicótico quando necessário a longo prazo e, assim, evitar efeitos colaterais ou agravantes do medicamento em questão, porém sem possibilitar retorno sintomático da psicopatologia que estava em remissão⁹⁵.

À luz do exposto, nota-se, portanto, a alta prevalência de comorbidades cardiovasculares e metabólicas do indivíduo com esquizofrenia em terapia antipsicótica. Percebe-se, ainda, a elevada prevalência de comportamentos e hábitos de vida que se classificam como fator de risco para as comorbidades, agravando o estado de saúde já debilitado pela doença e pelos aspectos farmacológicos da terapêutica medicamentosa.

Os achados deste estudo respondem à pergunta científica proposta, a qual diz respeito à relação da saúde cardiovascular do grupo de estudo em questão em uso de antipsicóticos. Assim, verifica-se a urgência no desenvolvimento de psicofármacos com eficácia comprovada e um perfil de segurança mais aceitável no tratamento da esquizofrenia. Além disso, é fundamental implementar um protocolo de atendimento multiprofissional minucioso, de acompanhamento rotineiro e seguindo a lógica da medicina centrada na pessoa, a fim de rastrear e tratar morbidades correlacionadas ao medicamento escolhido ou a fisiopatologia da doença em questão e, assim, otimizar a sobrevida e reduzir os índices de morbimortalidade desse grupo.

Entre as limitações do estudo, encontram-se a grande quantidade de artigos incluídos em primeira busca, o que resultou em inúmeras exclusões e pode ter ocasionado perda de material relevante no final da seleção. Além disso, a temática referente à farmacodinâmica dos antipsicóticos e seus respectivos receptores envolvidos está consolidada na literatura, porém os mecanismos envolvidos nas repercussões cardiometabólicas adversas não estão completamente elucidados. Isso acarreta conhecimento do possível desfecho, contudo sem compreender os meios que levam a ele.

CONCLUSÃO

A partir da revisão, constatou-se que o uso de agentes antipsicóticos foi associado a um risco aumentado de eventos

adversos cardiovasculares e metabólicos (ganho de peso, diabetes, dislipidemia, síndrome metabólica e eventos cardíacos) em pessoas diagnosticadas com esquizofrenia. No entanto, questiona-se sobre a relação dos eventos intrínsecos a fisiopatologia da doença e hábitos de vida dos pacientes com o desenvolvimento de tais distúrbios. Assim, a questão permanece até que novos estudos com desenho de pesquisa apropriado e amostra suficiente lancem luz sobre o assunto, para que se possa compreender, de fato, todos os entremeios e, assim, amenizar as repercussões patológicas.

Ademais, cabe ressaltar que os profissionais de saúde que cuidam de pessoas com esquizofrenia devem estar atentos à saúde física delas, não apenas aos sinais e sintomas relacionados à doença. Acompanhar marcadores antropométricos e sanguíneos relacionados à doença cardíaca e metabólica é uma estratégia que pode reduzir ou diagnosticar precocemente essas alterações. A abordagem da subjetividade do paciente deve ser realizada concomitantemente, vislumbrando compreender a vivência do indivíduo com sua doença. Assim, os profissionais devem adotar uma postura de receber, escutar e tratar de forma qualificada e humanizada o paciente e suas demandas. Dessa forma, será possível abordar o cuidado às pessoas com esquizofrenia em sua integralidade.

CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

Sabrina Leal Pscheidt – Participou ativamente na concepção e elaboração do estudo, bem como na pesquisa, análise e interpretação dos dados evidenciados pela literatura. Além disso, contribuiu substancialmente na elaboração e escrita do artigo e realizou revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual do trabalho. Aprovou a versão final a ser publicada.

Heloísa Nunes Zardeto – Participou ativamente na concepção e elaboração do estudo, bem como na pesquisa, análise e interpretação dos dados evidenciados pela literatura. Além disso, contribuiu substancialmente na elaboração e escrita do artigo e realizou revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual do trabalho. Aprovou a versão final a ser publicada.

Antônio Reis de Sá Junior – Participou ativamente na concepção e elaboração do estudo, bem como na pesquisa, análise e interpretação dos dados evidenciados pela literatura. Além disso, contribuiu substancialmente na elaboração e escrita do artigo e realizou revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual do trabalho. Ainda, orientou quanto à visão clínica psiquiátrica da temática em questão. Aprovou a versão final a ser publicada.

Ione Jayce Ceola Schneider – Participou ativamente na concepção e elaboração do estudo, bem como na pesquisa, análise e interpretação dos dados evidenciados pela literatura. Além disso, contribuiu substancialmente na elaboração

e escrita do artigo e realizou revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual do trabalho. Aprovou a versão final a ser publicada.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Sabrina Leal Pscheidt agradece à Pró-reitoria de Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina (PROEX/UFSC) pela bolsa concedida por meio do Programa de Bolsas de Extensão – PROBOLSAS 2020 (Edital 5/2019/PROEX).

Heloísa Nunes Zardeto agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Brasil) pela bolsa recebida por meio do Programa Institucional de Iniciação Científica e Tecnológica da UFSC (PIICT) (Edital PROPESQ 01/2020).

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. The world health report 2007: a safer future: global public health security in the 21st century: overview. 2007. p. 1-24. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69698/WHO07_overview_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 5 abr. 2021
- Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44:1195-203.
- Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: Evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:565-71.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
- Iacoponi E. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 – Diretrizes Diagnósticas e de Tratamento para Transtornos Mentais em Cuidados Primários. *Braz. J. Psychiatry.* 1999;21:132.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). Disponível em: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>. Acesso em: 15 abr. 2021.
- Moreira FA, Guimarães FS. Mechanisms of antipsychotic medications: Dopaminergic hypotheses. *Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;* 2007. p. 63-71.
- Alves CRR, Silva MTA. A esquizofrenia e seu tratamento farmacológico. *Estud Psicol.* 2001;18:12-22.
- Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 3:30-6.
- Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(1):77-85.
- Breese LC, Majumdar SR, Patten SB, Johnson JA. Utilization of general and specialized cardiac care by people with schizophrenia. *Psychiatric Serv.* 2012;63:237-42.
- de Hert M, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. The METEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2010;19(4):195-210.

13. da Fonseca D, Fournere P. Very early onset schizophrenia. *Encephale*. 2018;44:58-11.
14. Newcomer JW, Lieberman JA. Comparing safety and tolerability of antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:e07.
15. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19-32.
16. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015 Methodology for JBI Scoping Reviews; 2015. Disponivel em: <https://nursing.lsuhs.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2021.
17. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.
18. Kelly DL, Wehring HJ, Linthicum J, Feldman S, McMahon RP, Love RC, et al. Cardiac-related findings at autopsy in people with severe mental illness treated with clozapine or risperidone. *Schizophr Res*. 2009;107:134-8.
19. Miller DD, McEvoy JP, Davis SM, Caroff SN, Saltz BL, Chakos MH, et al. Clinical correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia: baseline data from the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res*. 2005;80:33-43.
20. Nemani KL, Greene MC, Ulloa M, Vincenzi B, Copeland PM, Al-Khadari S, et al. Clozapine, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk and Mortality: Results of a 21-Year Naturalistic Study in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2019 Winter;12(4):168-76.
21. Chen Y, Bobo W v, Watts K, Jayathilake K, Tang T, Meltzer HY. Comparative effectiveness of switching antipsychotic drug treatment to aripiprazole or ziprasidone for improving metabolic profile and atherogenic dyslipidemia: a 12-month, prospective, open-label study. *J Psychopharmacol*. 2012;26:1201-10.
22. Stolz PA, Wehring HJ, Liu F, Love RC, Ellis M, DiPaula BA, et al. Effects of Cigarette Smoking and Clozapine Treatment on 20-Year All-Cause & Cardiovascular Mortality in Schizophrenia. *Psychiatr Q*. 2019;90:351-9.
23. Schwartz E, Charlotte M, Slade E, Medoff D, Li L, Dixon L, et al. Gender differences in antipsychotics prescribed to veterans with serious mental illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37:347-51.
24. Correll CU, Kane JM, Manu P. Identification of high-risk coronary heart disease patients receiving atypical antipsychotics: single low-density lipoprotein cholesterol threshold or complex national standard? *J Clin Psychiatry*. 2008;69:578-83.
25. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*. 1997;8:671-7.
26. Kim SH, Ivanova O, Abbasi FA, Lamendola CA, Reaven GM, Glick ID. Metabolic impact of switching antipsychotic therapy to aripiprazole after weight gain: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:365-8.
27. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:19-27.
28. Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, Canning CF, Kaci L, Schneeweiss S. Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1644-50.
29. Correll CU, Harris J, Figen V, Kane JM, Manu P. Antipsychotic drug administration does not correlate with prolonged rate-corrected QT interval in children and adolescents: results from a nested case-control study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21:365-8.
30. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res*. 2008;105:175-87.
31. Taylor LG, Panucci G, Mosholder AD, Toh S, Huang TY. Antipsychotic Use and Stroke: A Retrospective Comparative Study in a Non-Elderly Population. *J Clin Psychiatry*. 2019;80.
32. Meyer JM. Antipsychotics and metabolics in the post-CATIE era. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;4:23-42.
33. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med*. 2004;164:1293-7.
34. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225-35.
35. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim JC, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:304-11.
36. Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:122-9.
37. Jerrell JM, McIntyre RS, Tripathi A. Incidence and costs of cardiometabolic conditions in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *Clinical schizophrenia & related psychoses*. 2010 and lost opportunities. *Schizophr Res*. 2007;92:103-7.
38. Correll CU, Harris JL, Pantaleon Moya RA, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Low-density lipoprotein cholesterol in patients treated with atypical antipsychotics: missed targets and lost opportunities. *Schizophr Res*. 2007;92:103-7.
39. Chung KH, Chen PH, Kuo CJ, Tsai SY, Huang SH, Wu WC. Risk factors for early circulatory mortality in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;267:7-11.
40. Yang CY, Lo SC, Peng YC. Prevalence and Predictors of Metabolic Syndrome in People With Schizophrenia in Inpatient Rehabilitation Wards. *Biol Res Nurs*. 2016;18:558-66.
41. Chen PH, Tsai SY, Kuo CJ, Chung KH, Huang SH, Chen CC. Physiological characteristics of patients with schizophrenia prematurely dying from circulatory diseases. *Asia Pac Psychiatry*. 2016;8:199-205.
42. Huang TL, Chen JF. Serum lipid profiles and schizophrenia: effects of conventional or atypical antipsychotic drugs in Taiwan. *Schizophr Res*. 2005;80:55-9.
43. Wang J, Liu Y, Zhu W, Zhang F, Zhou Z. Olanzapine-induced weight gain plays a key role in the potential cardiovascular risk: evidence from heart rate variability analysis. *Sci Rep*. 2014;4:7394.
44. Wu CS, Lin CC, Chang CM, Wu KY, Liang HY, Huang YW, et al. Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nationwide registry study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:918-24.
45. Wen F, Tan J. Effects of phenothiazine drugs on serum levels of apolipoproteins and lipoproteins in schizophrenic subjects. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24:1001-5.
46. Lin HC, Chen YH, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction after acute episode of schizophrenia: 6 year follow-up study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44:273-9.
47. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatry*. 2012;27:267-74.
48. Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, Casademont J, Riesgo Y, Varela C. Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. *Eur Psychiatry*. 2009;24:431-41.
49. Sanchez-Martinez V, Romero-Rubio D, Abad-Perez MJ, Descalzo-Cabades MA, Alonso-Gutierrez S, Salazar-Fraile J, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk in People Treated with Long-Acting Injectable Antipsychotics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18:379-87.
50. Castillo-Sánchez M, Fábregas-Escurriola M, Bergé-Baquero D, Fernández-San Martín M, Goday-Arno A. Screening of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia and patients treated with antipsychotic drugs: are we equally exhaustive as with the general population? *Clin Exp Hypertens*. 2017;39:441-7.
51. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res*. 2008;104:1-12.
52. Darbà J, Kaskens L, Aranda P, Arango C, Bobes J, Carmena R, et al. A simulation model to estimate 10-year risk of coronary heart disease events in patients with schizophrenia spectrum disorders treated with second-generation antipsychotic drugs. *Ann Clin Psychiatry*. 2013;25:17-26.
53. Berrocal-Izquierdo N, Bioque M, Bernardo M. Is cerebrovascular disease a silent condition in patients with chronic schizophrenia-related disorders? *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32:80-6.
54. Castillo-Sánchez M, Fábregas-Escurriola M, Bergé-Baquero D, Fernández-San Martín M, Boreu QF, Goday-Arno A. Risk of underdiagnosis of hypertension in schizophrenia patients. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40:167-74.
55. Sweeting J, Duflo J, Semsarian C. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. *Schizophr Res*. 2013;150:398-403.

56. Lappin JM, Wijaya M, Watkins A, Morell R, Teasdale S, Lederman O, et al. Cardio- metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. *Schizophr Res.* 2018;199:367-73.
57. Morell R, Curtis J, Watkins A, Poole J, Fibbins H, Rossimel E, et al. Cardio- metabolic risk in individuals prescribed long-acting injectable antipsychotic medication. *Psychiatry Res.* 2019;281:112606.
58. Nenke MA, Hahn LA, Thompson CH, Liu D, Galletly CA. Psychosis and cardiovascular disease: is diet the missing link? *Schizophr Res.* 2015;161:465-70.
59. Osborn D, Marston L, Nazareth I, King MB, Petersen I, Walters K. Relative risks of cardiovascular disease in people prescribed olanzapine, risperidone and quetiapine. *Schizophr Res.* 2017;183:116-23.
60. Castillo-Sánchez M, Fábregas-Escurriola M, Bergè-Baquero D, Foguet-Boreu Q, Fernández-San Martín MI, Goday-Arno A. Schizophrenia, antipsychotic drugs and cardiovascular risk: Descriptive study in primary care. *Eur Psychiatry.* 2015;30:535-41.
61. Pérez-Piñar M, Mathur R, Foguet Q, Ayis S, Robson J, Ayerbe L. Cardiovascular risk factors among patients with schizophrenia, bipolar, depressive, anxiety, and personality disorders. *Eur Psychiatry.* 2016;35:8-15.
62. Thanacoody RH, Daly AK, Reilly JG, Ferrier IN, Thomas SH. Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:555-65.
63. Gaughran F, Stahl D, Stringer D, Hopkins D, Atakan Z, Greenwood K, et al. Effect of lifestyle, medication and ethnicity on cardiometabolic risk in the year following the first episode of psychosis: prospective cohort study. *Br J Psychiatry.* 2019;215:712-9.
64. Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G, Amado JA, García-Unzueta MT, Tabares-Seisdedos R, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:41-51.
65. Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, et al. The METEOR study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia. Focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26:291-302.
66. Mulerova T, Ogarkov M, Uchasova E, Voevoda M, Barbarash O. A comparison of the genetic and clinical risk factors for arterial hypertension between indigenous and non-indigenous people of the Shoria Mountain Region. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40:324-31.
67. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res.* 2005;80:45-53.
68. Bressington D, Mui J, Tse ML, Gray R, Cheung EFC, Chien WT. Cardiometabolic health, prescribed antipsychotics and health-related quality of life in people with schizophrenia-spectrum disorders: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2016;16:411.
69. Kisely S, Cox M, Campbell LA, Cooke C, Gardner D. An epidemiologic study of psychotropic medication and obesity-related chronic illnesses in older psychiatric patients. *Can J Psychiatry.* 2009;54:269-74.
70. Hussein O, Izikson L, Bathish Y, Dabur E, Hanna A, Zidan J. Anti-atherogenic properties of high-density lipoproteins in psychiatric patients before and after two months of atypical anti-psychotic therapy. *J Psychopharmacol.* 2015;29:1262-70.
71. Lahti M, Tiihonen J, Wildgust H, Beary M, Hodgson R, Kajantie E, et al. Cardiovascular morbidity, mortality and pharmacotherapy in patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 2012;42:2275-85.
72. Lin ST, Chen CC, Tsang HY, Lee CS, Yang P, Cheng KD, et al. Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation.* 2014;130:235-43.
73. de Hert M, Mittoux A, He Y, Peuskens J. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261:231-9.
74. Alméras 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;65:557-64.
75. Woo YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:420-5.
76. Simpson MM, Goetz RR, Devlin MJ, Walsh BT. Weight Gain and Antipsychotic Medication: Differences Between Antipsychotic-Free and Treatment Periods. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(9):694-700.
77. Lett TAP, Wallace TJM, Chowdhury NI, Tiwari AK, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Psychiatry.* 2012;17:242-66.
78. Dieset I, Hope S, Ueland T, Bjella T, Agartz I, Melle I, et al. Cardiovascular risk factors during second generation antipsychotic treatment are associated with increased C-reactive protein. *Schizophr Res.* 2012;140:169-74.
79. Chen WY, Chen LY, Liu HC, Wu CS, Yang SY, Pan CH, et al. Antipsychotic medications and stroke in schizophrenia: A case-crossover study. *PLoS one.* 2017;12:e0179424.
80. Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa H. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:259-62.
81. Chong SA, Mythily, Lum A, Goh HY, Chan YH. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18:647-9.
82. Bär KJ, Koschke M, Berger S, Schulz S, Tancer M, Voss A, et al. Influence of olanzapine on QT variability and complexity measures of heart rate in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:694-8.
83. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:1161-7.
84. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med.* 2005;165:696-701.
85. Elif Anıl Yağcıoğlu A, Ertuğrul A, Karakaşlı AA, Ağaoğlu E, Ak S, Karahan S, et al. A comparative study of detection of myocarditis induced by clozapine: With and without cardiac monitoring. *Psychiatry Res.* 2019;279:90-7.
86. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ.* 2010;341:c4245.
87. Semiz M, Yücel H, Kavakçı O, Yıldırım O, Zorlu A, Yılmaz MB, et al. Atypical antipsychotic use is an independent predictor for the increased mean platelet volume in patients with schizophrenia: A preliminary study. *J Res Med Sci.* 2013;18:561-6.
88. Carrizo E, Fernández V, Quintero J, Connell L, Rodríguez Z, Mosquera M, et al. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res.* 2008;103:83-93.
89. Alves Frederico W, Oga S, de Lourdes Rabelo Pequeno M, Fumi Taniguchi S. Efeitos extrapiramidais como consequência de tratamento com neurolépticos. *Einstein (São Paulo).* 2008;6(1):51-5.
90. Kane JM. Extrapiramidal side effects are unacceptable. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11 Suppl 4:5397-403.
91. Schisler V. Farmacoterapia no tratamento da esquizofrenia [Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso; 2017.
92. Alexandra D, Albano S. Esquizofrenia-Patologia e Terapêutica [Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas)]. Faro, Portugal: Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve; 2012.
93. Wannmacher L. Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? 2004. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_APS_1104.pdf. Acesso em: 12 jun. 2021.
94. Ferreira R. antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. São Paulo: Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz; 2007.
95. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical guideline. 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>. Acesso em: 27 maio 2021.
96. American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. American Psychiatric Association Publishing; 2020.
97. Annamalai A, Tek C. An overview of diabetes management in schizophrenia patients: Office based strategies for primary care practitioners and endocrinologists. *Int J Endocrinol.* 2015;2015.

98. da Silva AAS, Ribeiro MVMR, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Association between antipsychotics and cardiovascular adverse events: A systematic review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017;63(3):261-7.
99. Barcelos AC, Mota Trein A, Santos Sousa G, Fleury Neto L, Baldaçara L. Efeitos cardiotoxicos resultantes da interação da risperidona com diuréticos tiazídicos. *J Bras Psiquiatr*. 2014;63(4):379-83
100. Freitas SVS. Cardiotoxicidade induzida por fármacos: experiência profissionalizante na vertente de farmácia comunitária, hospitalar e investigação [Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2005
101. Scorza FA, de Albuquerque M, Arida RM, Cysneiros RM. Serum levels of magnesium in sudden cardiac deaths among people with schizophrenia: Hit or miss? *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2012;70:814-6.
102. de Cerqueira Filho EA, Arandas FDS, de Oliveira IR, de Sena EP. Dislipidemias e antipsicóticos atípicos. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55:296-307.
103. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, de Abreu MGB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28:301-4.
104. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Risperidona: risco maior de ocorrência de eventos adversos cerebrovasculares em pacientes idosos com demência do tipo vascular ou diagnóstico misto em comparação com os pacientes com demência do tipo Alzheimer. Agência Canadense (Health Canada); 2015
105. Ussher M, Doshi R, Sampuran A, West R. Cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia receiving continuous medical care. *Community Ment Health J*. 2011;47:688-93.
106. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, Lobato MI, Belmonte-De-Abreu P. Weight gain and metabolic disorders in schizophrenia. *Rev Psiq Clin*. 2007;34:184-8.
107. Oliveira M de, Furegato F. Esquizofrenia e dependência de tabaco: uma revisão integrativa. *Enfermería Global*. 2012;25:404-25.
108. Araújo AJ de, Menezes AMB, Dórea AJPS, Torres BS, Viegas CA de A, Silva CAR da, et al. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2004;30:S1-76.
109. Puttini RF, Pereira Junior A, Oliveira LR de. Modelos explicativos em saúde coletiva: abordagem biopsicossocial e auto-organização. *Physis*. 2010;20(3):753-67.
110. Barros RS de, Botazzo C. Subjetividade e clínica na atenção básica: narrativas, histórias de vida e realidade social. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(11):4337-48.
111. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*; 2017.
112. Tanaka OY, Ribeiro EL. Ações de saúde mental na atenção básica: caminho para ampliação da integralidade da atenção. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2009;14(2):477-86.
113. Nasi C, Schneider JF. O Centro de Atenção Psicossocial no cotidiano dos seus usuários. *Rev Esc Enferm USP*. 2011;45(5):1157-63.
114. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Centros de Atenção Psicossocial e Unidades de Acolhimento como lugares da atenção psicossocial nos territórios: orientações para elaboração de projetos de construção, reforma e ampliação de CAPS e de UA. 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/centros_atencao_psicossocial_unidades_acolhimento.pdf. Acesso em: 2 set. 2021.
115. Torniaainen M, Tanskanen A. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):656-63.
116. Shen H, Wu D, Wang S. Atypical Antipsychotic Administration in Schizophrenic Patients Leads to Elevated Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels and Increased Cardiovascular Risk: A Retrospective Cohort Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(6):756-65.
117. Barak Y, Baruch Y. Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality associated with antipsychotic medications in elderly psychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(4):354-6.
118. Pillinger T, Osimo EF. Cardiac structure and function in patients with schizophrenia taking antipsychotic drugs: an MRI study. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):163.