

Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia

Weight gain and metabolic disorders in schizophrenia

CARMEM LUCIA LEITÃO-AZEVEDO¹, LÍCIA REJANE GUIMARÃES², MARIA INÊS LOBATO³, PAULO BELMONTE-DE-ABREU⁴

¹ Nutricionista, mestre em Psiquiatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Nutricionista.

³ Médica psiquiatra, mestre e doutora em Ciências da Saúde pela UFRGS.

⁴ Médico psiquiatra, mestre em Ciências da Saúde pela The Johns Hopkins University, doutor em Ciências da Saúde pela UFRGS e pós-doutorado em Biologia Molecular pela UFRGS.

Resumo

Contexto: Após cinco décadas de síntese e disseminação de uso de drogas para o tratamento da esquizofrenia, foi possível observar a disponibilidade de drogas com diferentes perfis farmacológicos e um largo perfil de efeitos adversos que se estendem além dos originalmente descritos em área endocrinológica e neurológica, se expandindo para aumento de peso, transtornos metabólicos, transtornos cardiovasculares e morte prematura associada a doenças comuns. Estas evidências, agravadas com a relativa ausência de diretrizes e orientações para o clínico, apontam para a necessidade de se produzir orientações claras e sintéticas para uso pelo clínico, orientando para a seleção de drogas e medidas de prevenção e tratamento de transtornos de peso e metabolismo. **Objetivo:** Identificar a frequência e o tipo de alterações de peso e metabolismo em pessoas diagnosticadas com esquizofrenia, antes e depois do uso de diferentes antipsicóticos, e sintetizar as medidas preventivas e paliativas adequadas para a redução desses desfechos desfavoráveis. **Métodos:** Efetuada breve revisão em PubMed e SciELO nos últimos cinco anos com os descritores *weight, metabolic syndrome AND schizophrenia*, e a partir dos artigos encontrados, selecionados artigos com dados clínicos. **Resultado:** Foram identificados aumento de peso, dislipidemia e síndrome metabólica em pacientes portadores do diagnóstico de esquizofrenia, antes, durante e após o uso de antipsicóticos, especialmente em drogas de nova geração, com taxas perto de duas vezes maiores do que na população geral, que resultam de redução de cerca de 20% na expectativa de vida desses pacientes. **Conclusão:** Devido a estes riscos elevados e à inexistência de critérios claros de definição de risco de ganho de peso antes da exposição a antipsicóticos (apesar do maior risco associado a uso de clozapina e olanzapina), recomenda-se seguimento ativo de pacientes em regime de drogas antipsicóticas, com troca logo que observado aumento em 5% ou mais no peso corporal, com manutenção do cuidado ativo, com orientação nutricional e de estilo de vida e nível de atividade. Adicionalmente, existe a necessidade de revisões sistemáticas para controlar possíveis vieses de seleção com o tipo de metodologia empregada.

Leitão-Azevedo, C.L. et al. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 184-188, 2007

Palavras-chave: Esquizofrenia, transtornos metabólicos, ganho de peso.

Abstract

Background: Five decades after use and dissemination of use of drugs for the treatment of schizophrenia, with different pharmacologic profiles, it has been evidenced that these drugs display a large profile of adverse events other than endocrinological and neurological, including weight gain, metabolic disorders, increased frequency of cardiovascular disorders and premature death associated to common disorders. These evidences, aggravated by the lack of synthetic and clear description of guidelines for the clinical practitioner, points to the need of comprehensive studies about weight gain and metabolic disturbances followed by clear and simple guidelines orienting drug selection and measures for prevention and treatment of weight and metabolic disturbances. **Objective:** Identification of frequency and type of weight and metabolic disturbances in people diagnosed with schizophrenia, before and after the use of

different antipsychotics. **Method:** A PubMed and SciELO review of the last 5 years using descriptors such as weight, metabolic syndrome AND schizophrenia, and after that, the authors selected articles with clinical data. **Results:** Increased weight, dislipidemia and metabolic syndrome in subjects with schizophrenia, before, was evidenced during and after drug use, especially new-generation drugs, with overall rates around 2 times the general population, resulting in a 20% reduction of life expectancy in these patients. **Conclusion:** The evidence of elevated risk for overweight and metabolic syndrome and the lack of defined criteria for risk assessment for weight gain before drug use (despite of increased pre-drug use risk with clozapine and olanzapine) it is recommended active follow-up of patients under antipsychotic drug use, with drug change when observed 5% or more weight gain, with maintenance of active care of nutritional, lifestyle and activity level. There is also a need of systematic reviews for controlling selection biases associated to the type of methodology of the present review.

Leitão-Azevedo, C.L. et al. / Rev. Psiqu. Clín. 34, supl 2; 184-188, 2007

Key-words: Schizophrenia, metabolic disturbances, weight gain.

Introdução

A associação entre doenças mentais graves, incluindo a esquizofrenia, e doença cardiovascular surge como uma importante questão de saúde pública, envolvendo tanto profissionais especializados em saúde mental, como outros especialistas e profissionais de saúde primária.

Estudos revelam que pacientes esquizofrênicos apresentam uma taxa de mortalidade duas vezes maior que a da população em geral devido à maior prevalência e à gravidade das condições clínicas, e a expectativa de vida é 20% menor se comparada à média das pessoas não-portadoras da doença.

Embora a literatura tenha focado com frequência o suicídio, no que diz respeito à mortalidade relacionada ao tratamento em condições psiquiátricas, os pacientes com esquizofrenia, geralmente, morrem em virtude de causas comuns, tais como: doença respiratória, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (Newman e Bland, 1991). O aumento dos relatos por parte da literatura psiquiátrica sobre alterações metabólicas relacionadas a tais condições tem coincidido com o crescente uso das medicações antipsicóticas em portadores de transtornos mentais graves.

Os antipsicóticos representam um importante componente no manejo médico de várias condições psicóticas, incluindo a esquizofrenia. Embora os antipsicóticos de segunda geração (ASG), ou atípicos, apresentem benefícios modestos (tamanho de efeito entre 0,2 e 0,3) em relação aos convencionais, também chamados de típicos ou de primeira geração (APG), por exemplo, o risco reduzido de efeitos extrapiramidais e de discinesia tardia, o seu uso tem sido associado ao aumento de risco cardiovascular em virtude de outras complicações como: ganho de peso, diabetes melito e dislipidemia.

Em virtude da associação entre essas alterações metabólicas e a doença cardiovascular, os antipsicóticos atípicos têm recebido crescente atenção por parte da literatura psiquiátrica, e apenas recentemente os clínicos e os pesquisadores começaram a avaliar a relação entre

o uso dos medicamentos e a esquizofrenia dentro do contexto do risco cardiovascular (Meyer, 2005).

Ganho de peso

A epidemia de obesidade na população constitui, por si só, uma grande preocupação na área de saúde e está claramente associada a outros problemas como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e osteoartrite, causas da morbidade e da mortalidade (Meyer, 2005). Enquanto a prevalência da obesidade nos Estados Unidos é estimada em cerca de 20% a 30% da população, no Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% para o sobrepeso e 8% para a obesidade (Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular, 2002).

Por outro lado, a prevalência relatada de obesidade na população de pacientes com esquizofrenia, tratados com medicamentos, varia entre 40% e 60% (Wirshing, 2004).

Estudo recente realizado num hospital tido como referência na região sul do Brasil, gerido pelo Sistema Único de Saúde, no qual foram avaliados 121 pacientes portadores de esquizofrenia encaminhados para atendimento psiquiátrico ambulatorial, constatou uma alta prevalência de sobrepeso/obesidade (72,73%) claramente superior à média da população brasileira (Leitão-Azevedo *et al.*, 2006a).

É certo que pacientes com esquizofrenia apresentam um maior risco de obesidade se comparados a outros indivíduos devido a fatores como estilo de vida sedentário, escolhas dietéticas inadequadas e efeitos colaterais das medicações psicoativas (Meyer, 2005). O aumento de peso corporal ocorre em mais de 50% dos pacientes esquizofrênicos que recebem administração de drogas antipsicóticas (Baptista, 1999). Embora o tratamento da doença tenha evoluído com a introdução dos ASG's (clozapina, olanzapina e risperidona) por causa da melhor tolerabilidade e efetividade dos sintomas em relação aos APG's, ambos os tipos de tratamento estão sendo

associados ao aumento de peso (Allison *et al.*, 1999a). Entretanto, essas alterações metabólicas não são equivalentes entre os diferentes agentes antipsicóticos.

Apesar da insuficiência de dados provenientes de estudos longitudinais e controlados, um consenso recente entre quatro organizações norte-americanas relativo ao perfil de riscos metabólicos de diversos antipsicóticos reconhece que as possibilidades de ganho de peso, além do diabetes e da dislipidemia, não se verificam uniformes entre todos os medicamentos desta classe, variando conforme o tempo de utilização e a dosagem.

Dois deles, a clozapina e a olanzapina, foram associados a um risco maior de ganho de peso do que os de introdução mais recente (ziprasidona e aripiprazol). Além disso, a risperidona e a quetiapina apresentavam riscos intermediários (Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes, 2004). Uma meta-análise de Allison *et al.* (1999a) abrangeu 81 estudos sobre tratamento com antipsicóticos, estimando a mudança de peso em 10 semanas de tratamento com antipsicóticos em doses padronizadas. Ficou evidente que a média de ganho de peso com vários antipsicóticos de segunda geração foi maior do que a média com os de primeira geração, com associação de aumento médio de peso de 4,45 kg, 4,15 kg, 2,10 kg e 0,04 kg para clozapina, olanzapina, risperidona e ziprasidona, respectivamente (Allison *et al.*, 1999a).

Embora um polimorfismo do gene do receptor 5-HT_{2c} tenha sido associado com o ganho de peso, não existem atualmente explicações genéticas ou fisiológicas satisfatórias para a grande variabilidade quanto à capacidade de ganho de peso entre indivíduos e drogas. Adicionalmente, o risco de obesidade não pode ser previsto antes do início do tratamento (Goff *et al.*, 2005). O potencial de indução de ganho de peso entre as diferentes classes de antipsicóticos não está completamente esclarecido, porém já existe evidência de que ele está relacionado a diferentes fatores: a esquizofrenia por si (Thakore *et al.*, 2002), a polifarmácia (Wirshing, 2004) e o tipo de antipsicótico (Allison *et al.*, 1999a).

Em função dessa evidência, recomenda-se o início de uma intervenção com um agente mais neutro em relação ao peso, desde que este também controle efetivamente os sintomas, associado a um programa de perda de peso, caso ocorra um ganho ponderal indesejável (Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes, 2004).

Alterações metabólicas

Além do ganho de peso, as co-morbidades decorrentes, por exemplo, alterações no metabolismo dos carboidratos, diabetes melito tipo II, hipertensão e dislipidemia, representam importante questão de saúde pública referente a riscos cardiovasculares.

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte em nosso país (Diretrizes para Cardiolo-

gistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular, 2002), sendo que, em 1999, a doença da artéria coronariana foi responsável por quase um terço da mortalidade (Datusus, 2000).

Estudos recentes têm demonstrado uma alta prevalência de hiperglicemia, dislipidemia e síndrome metabólica em pacientes tratados com antipsicóticos atípicos, com evidência de maior efeito para aqueles que usam a clozapina e a olanzapina, embora também tenha sido relacionada com outros atípicos, como a risperidona e a quetiapina (Osser *et al.*, 1999; Henderson *et al.*, 2000).

Um estudo brasileiro que investigou alterações metabólicas em 126 pacientes ambulatoriais portadores de esquizofrenia constatou uma prevalência de aproximadamente 80% de dislipidemia e 40% de glicemia alterada (Leitão-Azevedo *et al.*, 2006b). Outro estudo de revisão dos efeitos da terapia de antipsicóticos nos lipídios séricos identificou um processo controlado de 18.309 pacientes esquizofrênicos expostos a antipsicóticos de primeira ou de segunda geração, no qual foram registrados 1.268 casos incidentes de dislipidemia associando a olanzapina, triplicando a chance de desenvolver hiperlipidemia quando comparada com os APG.

Outro estudo transversal de 1998, descrito pelos mesmos autores, analisou 30 indivíduos em uso de clozapina e 30 pessoas em uso de APG, verificando que os níveis séricos de TG foram significativamente maiores no grupo da clozapina após um ano de tratamento quando comparado com os APG e não encontrando diferença significativa nos níveis séricos de colesterol total entre usuários das diferentes drogas. A mesma revisão identificou um estudo retrospectivo de um ano de tratamento no qual os níveis séricos de TG foram significativamente maiores no grupo exposto à clozapina ($p < 0,001$), sem diferença nos níveis de CT (Meyer e Koro, 2004).

Uma recente meta-análise com 16 estudos, sendo 11 de delineamento retrospectivo e 5 de caso-controle, investigando a associação de incidência de diabetes entre pacientes virgens de tratamento e em uso de APG e ASG, evidenciou que a clozapina e a olanzapina apresentam maior incidência em relação aos dois outros grupos (APGs e sem medicamentos) (Newcomer, 2007).

Outro diagnóstico estudado em relação à esquizofrenia e ao tratamento com antipsicóticos é o de Síndrome Metabólica (SM). A SM é um transtorno complexo que associa diversos fatores de risco cardiovascular, principalmente os transtornos da insulina e a deposição de gordura central. É considerada a principal causa de morte no mundo e aumenta 1,5 vez a mortalidade geral e 2,5 vezes a mortalidade cardiovascular (I-DBSM, 2005).

O diagnóstico da SM varia conforme a população e os critérios utilizados para avaliação. Apesar de as condições inerentes à síndrome serem amplamente reconhecidas por contribuir significativamente para a morbi-mortalidade prematura por doença cardiovascular (DCV), não há um dado de sua prevalência mundial. Nos Estados Unidos, estima-se que sua prevalência seja de

aproximadamente 24% na população adulta e de 50% a 60% na população acima de 50 anos. Dependendo do critério utilizado e das características da população estudada, são encontradas taxas que variam de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,75% a 40,5% em mulheres. No Brasil, não foram encontrados estudos com dados representativos da população, mas as estatísticas registram uma taxa de 25% de morte por doenças cardiovasculares, as quais podem sugerir estimativas elevadas da síndrome. Ainda existem controvérsias quanto à sua nomeação e caracterização e não há um único critério adotado internacionalmente. O critério mais utilizado é o NCEP ATPIII, também utilizado pelas diretrizes brasileiras, nas quais a síndrome é caracterizada a partir da presença de três ou mais componentes de alterações: HDL-c, triglicérides, glicemia, pressão arterial e circunferência da cintura.

Importante ressaltar que, com o diagnóstico na prática clínica, muitas pessoas são prontamente reconhecidas como portadoras de múltiplos fatores de risco (I-DBSM, 2005).

As características da SM ocorrem com frequência elevada nos pacientes portadores de esquizofrenia. Além disso, ocorrem prematuramente e podem ser exacerbadas por fatores que incluem estilo de vida, como o tabagismo, o sedentarismo e a privação social, sendo que, atualmente, as evidências sugerem que a esquizofrenia por si só e/ou os antipsicóticos, principalmente os mais novos, estão associados com o RCV (Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes, 2004).

É inegável que a mortalidade na população em geral se eleva com o tabagismo, o abuso do álcool, a dieta não balanceada e o sedentarismo. Adicionalmente, os pacientes com esquizofrenia, em sua maioria, consomem altas taxas de bebidas alcoólicas, são dependentes de nicotina (50% a 90%), têm o apetite aumentado, ingerem altas quantidades de carboidratos e não praticam atividade física, talvez pelos próprios sintomas negativos da doença, pelo efeito sedativo dos medicamentos, além da permanência nos leitos dos hospitais (Ryan e Thakore, 2002).

É difícil determinar se as alterações metabólicas associam-se à doença em si ou ao uso dos medicamentos,

apesar de alguns estudos com pacientes no seu primeiro episódio da doença, livres de medicação, terem evidenciado maior ocorrência de adiposidade visceral – três vezes maior – (Thakore *et al.*, 2002), menor tolerância à glicose e maior resistência à insulina do que seus controles (Ryan *et al.*, 2003).

Embora seja difícil determinar se a prevalência dessas complicações aumenta nessas populações psiquiátricas, independentemente do tratamento com drogas, o fato é que tais relatos são presenciados cada vez mais com o uso crescente de antipsicóticos. A maior parte dos estudos publicados identifica casos com o diagnóstico de esquizofrenia já estabelecido, com dados de difícil interpretação pelo deficiente rigor metodológico quanto à própria definição, de medidas antropométricas, além da ausência de grupos de comparação, relacionando o uso de medicação antipsicótica e o metabolismo.

Adicionalmente, o tratamento da esquizofrenia, além de incluir trocas de antipsicóticos com dosagens diversas, compreende a prática da polifarmácia com outros tipos de medicamentos, como anticonvulsivantes, que podem ter ações diretas, ou em interação com outros agentes, sobre o ganho de peso e alterações metabólicas (Wirshing, 2004, Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes, 2004).

Estudos recentes de vários países sugerem que pacientes com esquizofrenia apresentam alta prevalência dos componentes da síndrome metabólica, bem maior do que a população em geral, sendo que sua prevalência varia, aproximadamente, entre 19% a 63% (Tabela 1). (Heiskanen *et al.*, 2003; Bobes *et al.*, 2007).

Apesar da falta de clareza em relação à causa dessas alterações físicas, se decorrentes da própria doença e/ou do tratamento, a obesidade e suas morbidades associadas são um achado comum entre os pacientes esquizofrênicos. Estes parecem também apresentar um risco aumentado para o desenvolvimento de alterações clínicas relacionadas à obesidade, como diabetes e doença cardiovascular (Allison *et al.*, 1999a), mesmo antes do uso de antipsicóticos, embora a utilização destes esteja aumentando ainda mais o risco.

Tabela 1. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos de acordo com o critério NCEP.

Autor	Ano	N	Amostra	País	Prevalência (%)
Heiskanen <i>et al.</i>	2003	35	A	Finlândia	37,1
Basu <i>et al.</i>	2004	33	A	EUA	42,4
Cohn <i>et al.</i>	2004	240	A+H	Canadá	44,7
Kato <i>et al.</i>	2004	48	A	EUA	63,0
McEvoy <i>et al.</i>	2005	689	A	EUA	49,0
Saari KM <i>et al.</i>	2005	31	A	Finlândia	19,0
De Hert M <i>et al.</i>	2006	430	A	Bélgica	28,4
Meyer J <i>et al.</i>	2006	80	A	EUA	48,8
Bobes J <i>et al.</i>	2007	1.452	A	Espanha	24,6

A = Ambulatório, H = Hospital, A + H = Ambulatório e Hospital.

Existe uma clara necessidade de estudos prospectivos controlados a fim de verificar a magnitude da associação entre síndrome metabólica e esquizofrenia. O dilema clínico atual em relação aos pacientes esquizofrênicos obesos e àqueles com síndrome metabólica situa-se em como determinar a melhor estratégia para a promoção da perda de peso e limitar as conseqüências adversas à saúde em longo prazo destas condições.

Os especialistas recomendam que, nos pacientes que apresentam um ganho de peso de 5% ou mais, tanto no início como em qualquer período do tratamento com drogas antipsicóticas, haja uma intervenção para perda de peso, incluindo dieta, exercício físico e a própria substituição por outro medicamento de ação mais neutra em relação à mudança (Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes, 2004).

Entretanto, para que se possam recomendar intervenções mais específicas, é necessária uma identificação extremamente precisa do tamanho do problema da síndrome metabólica na população portadora de esquizofrenia e sua associação/interação com fatores individuais e diferentes formas de exposição ambiental.

Conclusão

Pacientes portadores de diagnóstico de esquizofrenia possuem risco aumentado de mortalidade por doenças comuns, especialmente doenças cardiovasculares, com redução de cerca de 20% quanto à expectativa de vida. Mais de 70% dos pacientes com este diagnóstico apresentam sobrepeso e obesidade, comparado com cerca de 30% na população em geral. As causas para esse efeito são múltiplas, incluindo vulnerabilidade pré-mórbida associada a polimorfismos de genes reguladores de comportamento alimentar, saciedade e metabolismo energético, sedentarismo, alimentação, tipo de medicação e uso de múltiplos medicamentos. Cerca de 80% dos pacientes apresentam dislipidemia, 40% hiperglicemia, e entre 25% e 65%, síndrome metabólica (SM). Praticamente todos os antipsicóticos estão associados a aumento de peso e os mais fortemente relacionados são a clozapina e olanzapina, apesar de haver evidências de que a quetiapina e a risperidona também aumentam o risco de obesidade, dislipidemia e SM.

Considerando-se o aumento de morbimortalidade associado ao ganho de peso, recomenda-se que, uma vez identificado aumento de 5% de peso com o uso de qualquer tipo de antipsicótico, haja a troca por outro medicamento com perfil diferente de ação sobre o peso e o metabolismo, com seguimento ativo e encorajamento no envolvimento de padrão de vida ativo e dieta adequada.

Observação: os autores não incluíram a revisão de Teixeira, P.J.R.; Rocha, F.L. / Rev. Psiq. Clín. 34 (1); 28-38,

2007 por somente terem tido acesso a ela após entregar a versão final do artigo.

Referências

- Allison, D.B.; Mentore, J.L.; Heo, M.; Chandler, L.P.; Cappelleri, J.C.; Infante, M.C. et al. - Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156:1686-1696, 1999a.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601, 2004.
- Baptista, T. - Body weight gain induced by antipsychotic drug: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 100:3-16, 1999.
- Bobes, J.; Arango, P.; Carmena, R.; Garcia-Garcia, M.; Rojas, J. - Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: Results of the CLAMORS Study. *Schizophr Res* 90:162-173, 2007.
- Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular. *Arq Bras Cardiologia* 78 (Suppl 1), 2002.
- Goff, D.C.; Cather, C.; Evins, E.; Henderson, D.C.; Freudenreich, O.; Copeland, P.M. et al. - Medical morbidity and mortality in schizophrenia: guidelines for psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 66:183-194, 2005.
- Heiskanen, T.; Niskanen, L.; Lyytikäinen, R.; Saarinen, P.I.; Hintikka, J. - Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 64: 575-579, 2003.
- Henderson, D.C.; Cagliero, E.; Gray, C.; Nasrallah, R.A.; Hayden, D.L.; Schoenfeld, D.A.; Goff, D.C. - Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 157:975-971, 2000.
- Leitão-Azevedo, C.L.; Abreu, M.G.B.; Guimarães, L.R.; Moreno, D.; Lobato, M.I.; Gama, C.S. et al. - Sobrepeso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado ao uso de outros antipsicóticos. *Revista Psiquiatria* 28(2):12-18, 2006a.
- Leitão-Azevedo, C.L.; Guimarães, L.R.; Abreu, M.G.B.; Gama, C.S.; Lobato, M.I.; Belmonte-de-Abreu, P. S. - Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatria* 28(4):301-304, 2006b.
- Meyer, J.M. - Schizophrenia and the metabolic syndrome. *Medscape Psychiatry & Mental Health*, 8(1): 2005. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>
- Meyer, J.M.; Koro, C.E. - The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophrenia Research* 70:1-17, 2004.
- Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Datasus. Sistema de Informação sobre mortalidade 1979-1998: dados de declaração de óbito. Brasília, 2000.
- Newman, S.C.; Bland R.C. - Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 36(4): 239-245, 1991.
- Newcomer, J.W. - Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 68 (Suppl 1): 20-27, 2007.
- Osser, D.N.; Najarian, D.M.; Dufresne, R.L. - Olanzapine increase weight and serum triglycerides. *J Clin Psychiatry* 60:767-770, 1999.
- Ryan M.C.M.; Thakore, J.H. - Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences* 71:239-257, 2002.
- Ryan, M.C.M.; Collins, P.; Thakore, J.H. - Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 284-289, 2003.
- Thakore, J.H.; Mann, J.N.; Vlahos, I.; Martin, A.; Reznick, R. - Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 137-141, 2002.
- Wirshing, D.; - Esquizofrenia e obesidade: impacto dos medicamentos antipsicóticos. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 18): 2004.
- I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). SBH, 2005.