

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

**ESTUDO DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES
ESQUIZOFRÊNICOS TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS**

Autora: Carmen Lúcia Leitão Azevedo
Orientador: Prof. Dr. Paulo Belmonte-de-Abreu

Porto Alegre
2006

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

**ESTUDO DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES
ESQUIZOFRÊNICOS TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

CARMEN LÚCIA LEITÃO AZEVEDO

Orientador: Prof. Dr. Paulo Belmonte de Abreu

Porto Alegre
2006

A994e Azevedo, Carmen Lúcia Leitão

Estudo de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos tratados com antipsicóticos / Carmen Lúcia Leitão Azevedo ; orient. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu – 2006.

124 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria, Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Esquizofrenia 2. Agentes Antipsicóticos 3. Metabolismo I.

Abreu, Paulo Silva Belmonte de II. Título.

NLM: WM 203

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Dissertação de Mestrado

CARMEN LÚCIA LEITÃO AZEVEDO

**ESTUDO DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES
ESQUIZOFRÊNICOS TRATADOS COM ANTIPSICÓTICOS**
COMISSÃO EXAMINADORA

Prof (a). Dr (a). Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu
Presidente

Prof. Dr. Flavio Kapczinski
UFRGS

Prof (a). Dr (a). Prof^a Dr^a Elza Daniel de Mello
UFRGS

Prof^a. Dr^a. Lúcia Ceitlin
UFRGS

Prof. Dr. Dinarte Ballester
PUCRS

Porto Alegre, março de 2006.

“Body weight is a lot like the weather: everybody talks about it,
but no one seems able to do much about it.
But in the past few years...”

(Kiberstis PA, Marx J 1998 Science:280:1363)

AGRADECIMENTOS

À minha família de origem, meus pais, irmãos e tia Dileta; ao Tunico, meu marido, e à família que construímos junto, Bruno, Ary, Flávia e Guilherme, pelo apoio de sempre.

À Fundação de Proteção Especial e aos colegas/ amigos, Miriam, Claudete, Manoel, Ana, Ariane, Liege, Marília e toda a equipe de estagiárias, pela disponibilidade dos horários e incentivo. Em especial à nutricionista e amiga Sonia Alscher pelo apoio técnico.

À Ana Lúcia Leitão Carraro, pelo incansável trabalho nas versões dos artigos para o inglês, à Marilene Zimmer e Alexei Gil pela colaboração em diversas etapas, à Daniela Laitano pela ajuda na coleta e organização dos dados do OPCRIT e à estatística Ceres de Oliveira pela análise minuciosa dos mesmos.

À nutricionista Lísia Rejane Guimarães, amiga e colega de mestrado pela presença constante e participação ativa em todas as etapas do trabalho.

À nutricionista Martha Guerra Belmonte de Abreu, amiga desde sempre e colega desde o dia em que, às vésperas do vestibular, decidimos acertadamente optar por esta profissão, pelo incentivo e ajuda que foram decisivos para a realização do trabalho.

À toda a equipe do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conduzida com competência e entusiasmo sempre renovados pelo Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, Dra. Maria Inês Lobato e Dra. Clarissa Severino Gama, pela disponibilidade e criação de um ambiente propício à pesquisa científica e ao aprendizado.

Aos pacientes do Ambulatório de Esquizofrenia que me ajudaram a confirmar que trabalhar com alegria é sempre um prazer.

Aos professores da comissão examinadora, pela gentileza de participarem da banca e ao Prof. Dr. Flávio Kapczinski por ter aceitado o convite para ser o relator do trabalho.

Finalmente, ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, pela maneira inovadora de como conduz seu trabalho, pela sabedoria e generosidade de compartilhá-lo, e pela coragem e audácia de sempre querer fazer mais e melhor.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS DA APRESENTAÇÃO, RESUMO, ABSTRACT E INTRODUÇÃO

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

APRESENTAÇÃO.....	xii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	9
1.2.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	9
1.2.2 OBJETIVOS.....	9
1.2.2.1 OBJETIVO GERAL.....	9
1.2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
1.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	10
1.4 REFERÊNCIAS.....	11
2 ARTIGOS.....	15
ARTIGO 1.....	16

ARTIGO 2 (Versão em Português).....	37
ARTIGO 2 (Versão em Inglês).....	49
ARTIGO 3	61
ARTIGO 4 (Versão em Português).....	65
ARTIGO 4 (Versão em Inglês).....	82
ARTIGO 5	99
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
ANEXO.....	106
ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS DA APRESENTAÇÃO, RESUMO, ABSTRACT E INTRODUÇÃO

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
PG	População Geral
SM	Síndrome Metabólica
APGs	Antipsicóticos de Primeira Geração
ASGs	Antipsicóticos de Segunda Geração
PRODESQ	Programa de Esquizofrenia e Demência do HCPA
SUS	Sistema Único de Saúde
IMC	Índice de Massa Corporal
HDL	HDL-Colesterol
OR	Odds Ratio
IC	Intervalo de Confiança
MS	Metabolic Syndrome
FGAs	First Generation Antipsychotics
SGAs	Second Generation Antipsychotics
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Interval
RCV	Risco Cardiovascular
DCV	Doença Cardiovascular
LDL	LDL-Colesterol
RI	Resistência à Insulina
OMS	Organização Mundial da Saúde
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
TG	Triglicerídeos
PA	Pressão Arterial

DM	Diabete Melito
AGL	Ácidos Graxos Livres
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
VLDL	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade
RP	Risco de Prevalência
E	Esquizofrenia
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

TABELA 1 - Diferentes definições de Síndrome Metabólica (adaptação de Nugent AP, 2004).....
20

TABELA 2 - Estudos de prevalência de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, comparados com população geral, com critério NCEP.....25

APRESENTAÇÃO

A presente Dissertação de Mestrado partiu inicialmente da observação clínica do grupo de atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, onde os pacientes apresentavam constantes queixas de aumento de peso no decorrer do tratamento psiquiátrico. Durante o período do mestrado, foram coletadas medidas antropométricas e realizados exames laboratoriais de níveis lipídicos e de glicemia de jejum, de forma consecutiva, para avaliação da magnitude de riscos cardiovasculares relacionados à presença de síndrome metabólica. A partir disto, estabeleceu-se um atendimento clínico-nutricional semanal, com coleta sistemática das medidas, avaliação e aconselhamento nutricional, onde ficou constatada a importância do tratamento destes pacientes em uma visão multidisciplinar, através da detecção dos riscos cardiovasculares, corroborados por diversos relatos da literatura psiquiátrica.

A dissertação foi estruturada em forma de artigos (quadro 1), submetidos e/ ou para serem submetidos para publicação, à medida que os resultados foram obtidos.

Quadro – Descrição da estrutura dos artigos da dissertação

Tema/ investigação	Desfecho	Produção: título abreviado do artigo
1. sobrepeso/ obesidade	- ausência de associação na frequência do IMC comparando uso de clozapina e demais antipsicóticos	Sobrepeso e obesidade: esquizofrenia e antipsicóticos (Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul)
2. perfil lipídico e glicemia de jejum	- hiperglicemia - dislipidemia independente da idade	Glicose e lipídeos séricos em esquizofrenia (Revista Brasileira de Psiquiatria)
3. SM em esquizofrenia no Brasil	- evidências do impacto da alta prevalência de SM na saúde pública	Alta taxa de síndrome metabólica em esquizofrenia no Brasil (Revista Brasileira de Psiquiatria)
4. frequência de fatores associados à SM	- preditores de SM: aumento da idade e uso de clozapina	Síndrome metabólica em esquizofrenia (Journal Clinical of Psychiatry)
5. educação nutricional em esquizofrenia	- evidências da necessidade de programas psico-educacionais em esquizofrenia	Perspectiva da educação nutricional em esquizofrenia (Cadernos de Saúde Pública - FIOCRUZ)

PG: população geral; SM: síndrome metabólica

Os resultados iniciais de sobrepeso e obesidade foram descritos no primeiro artigo, os de dislipidemia e hiperglicemia foram descritos no segundo artigo, os resultados parciais de síndrome metabólica gerando evidências do impacto desta no Brasil foram referidos no terceiro artigo e subseqüentemente analisados de forma mais detalhada no quarto artigo, e, por fim, as evidências da necessidade de intervenções psico-educacionais em esquizofrenia no quinto e último artigo. Alguns artigos trazem somente a versão em português e outros a versão em inglês, de acordo com as exigências das revistas as quais foram e/ ou serão submetidos.

A primeira parte da dissertação (**Introdução**) traz uma breve revisão da literatura a respeito de síndrome metabólica e de sua associação com a esquizofrenia, incluindo o tratamento antipsicótico, finalizando com a descrição dos objetivos do estudo.

A segunda parte (**Artigo 1 – versão em português**) apresenta o resultado da prevalência de sobrepeso/ obesidade dos pacientes portadores de esquizofrenia da nossa amostra, comparando os expostos à clozapina com os expostos aos demais antipsicóticos.

A terceira parte (**Artigo 2 – versão em português e inglês**) traz um estudo transversal que procurou verificar se os antipsicóticos de segunda geração estavam associados a maiores níveis de glicose e lipídeos, independente de idade e sexo.

Na quarta parte (**Artigo 3 – versão em português**), são apresentados resultados parciais objetivando gerar evidências do impacto da freqüência da síndrome metabólica na saúde pública.

Já, na quinta parte (**Artigo 4 – versão em português e inglês**), são gerados os resultados da freqüência da síndrome metabólica nos pacientes da amostra e a interação de outros fatores ambientais de risco cardiovascular no diagnóstico da síndrome – tabagismo e sedentarismo.

A sexta e última parte desta dissertação (**Artigo 5 – versão em português**) objetivou gerar evidências sistemáticas para intervenções psico-educacionais, dentro de uma perspectiva de educação nutricional em esquizofrenia.

A comparação de freqüências de síndrome metabólica com controles normais (Estudo controlado de síndrome metabólica em esquizofrênicos tratados com neurolépticos – aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA com Financiamento do FIPE, sob o número 05-212) segue em fase de coleta, e ficou fora do presente documento, uma vez que se julgou suficientes os presentes estudos para o cumprimento do requisito do mestrado.

Por fim, são descritas considerações finais que sintetizam os principais achados do estudo.

RESUMO

Introdução: Existem evidências de altas taxas de morbi-mortalidade de pacientes esquizofrênicos por doenças cardiovasculares possivelmente relacionadas à presença de componentes da síndrome metabólica e conseqüente risco cardiovascular aumentado, e o uso de antipsicóticos de primeira (APGs) e de segunda geração (ASGs) são conhecidamente implicados nestas alterações metabólicas.

Objetivo: Determinar a presença de síndrome metabólica (SM) e sua associação com o uso de APGs (haloperidol, pimozida, sulpirida, tioridazida, levomepromazina e clorpromazina) e de ASGs (risperidona, clozapina, olanzapina, amisulprida e ziprasidona) em pacientes esquizofrênicos adultos crônicos atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ), através do Sistema Único de Saúde/ SUS.

Método: Este estudo transversal incluiu 124 pacientes (93 homens) encaminhados consecutivamente, com diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do DSM-IV e do CID-10, através do *Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders*. Foram coletadas amostras de sangue a fim de obter valores de colesterol e frações, glicose e triglicerídeos séricos. Os pacientes foram avaliados para SM, segundo o *National Cholesterol Education Program*, modificado para a glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL) e para a circunferência da cintura que foi substituída pelo índice de massa corporal (IMC) onde não foi possível obter a medida. Todos os pacientes assinaram termo de Consentimento Informado e estavam em tratamento de antipsicóticos há, pelo menos, 9 semanas.

Resultados: Houve elevada prevalência de pacientes (72,7%) com excesso de peso (sobrepeso e obesidade) com médias significativamente maiores do que a população de Porto Alegre/ RS ($\chi^2 = 43,294$; $p < 0,001$) e do Brasil ($\chi^2 = 60,835$; $p < 0,001$). A maioria dos pacientes apresentou dislipidemia (84,7%). Os usuários de ASGs tiveram HDL mais baixo e percentual de dislipidemia mais elevado comparados com os de APGs. Houve efeito significativo de IMC elevado ($p = 0,033$, $OR = 3,3$ (1,1-9,8) e de ASGs ($p = 0,021$, $OR = 3,5$ (1,1-11,2), ajustado para idade e sexo, na regressão logística para dislipidemia, e efeito significativo de idade para hiperglicemia ($p = 0,030$, $OR = 1,1$ (1,0-1,1). Quanto ao diagnóstico de SM, a população estudada apresentou uma prevalência de 55,6%, sendo que os fatores preditores foram a idade ($OR = 1,19$; IC 95% = 1,08-1,32) e o uso de clozapina ($OR = 8,29$; IC 95% = 1,70-40,39).

Discussão: Houve maior prevalência de sobrepeso/obesidade entre a população esquizofrênica do que entre a população geral, evidenciados pelo IMC. Uma grande parcela destes pacientes apresentou dislipidemia, e mais da metade obteve o diagnóstico para SM. Este aumentou de forma progressiva de acordo com a idade, sendo que o uso de clozapina mostrou ser um preditor importante, provavelmente pela sua maior associação com ganho de peso e alterações metabólicas, quando comparado ao uso dos demais antipsicóticos. Os resultados mostraram a necessidade do tratamento adequado de excesso de peso e dislipidemia em esquizofrenia, especialmente aos usuários de ASGs, a fim de prevenir as co-morbidades associadas à síndrome metabólica, permitindo uma melhoria da qualidade de vida destes pacientes. Neste sentido, intervenções educativas direcionadas aos pacientes e suas famílias devem ser incluídas nas políticas públicas de atendimento em saúde para esta população.

ABSTRACT

Introduction: There is evidence of high rates of morbimortality of schizophrenic patients due to cardiovascular diseases possibly related to the presence of metabolic syndrome components and, consequently, increased cardiovascular risk, and the use of first (FGAs) and second (SGAs) generation antipsychotics are widely involved in these metabolic alterations.

Objective: To determine the presence of metabolic syndrome (MS) and its association with the use of FGAs (haloperidol, pimozide, sulpiride, thioridazine, levomepromazine and chlorpromazine) and SGAs (risperidone, clozapine, olanzapine, amisulpride and ziprazidone), in adult chronic schizophrenic outpatients followed at the Schizophrenia and Dementia Program at a major teaching hospital in Porto Alegre, Brazil.

Method: This cross-sectional study included 124 consecutive patients (93 men) diagnosed with schizophrenia through DSM-IV and ICD-10 with the Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders. Blood samples were collected in order to obtain cholesterol and fractions, glucose and triglycerides levels. Patients were assessed for MS according to the National Cholesterol Education Program, modified for fasting glucose (≥ 100 mg/dL) and waist circumference, which was substituted by body mass index (BMI) where it was not possible to obtain the measure. All patients signed the informed consent and were using antipsychotics for at least 9 weeks.

Results: There was elevated prevalence of overweight and obesity (72.7%) with significantly higher means than the population of Porto Alegre ($\chi^2 = 43.294$; $p < 0.001$) and Brazil ($\chi^2 = 60.835$; $p < 0.001$). Most patients showed dyslipidemia (84.7%). SGA users had lower HDL and higher percentage of dyslipidemia compared to FGA users. Elevated BMI showed significant effect ($p = 0.033$; OR=3.3; 1.1-9.8) and SGAs ($p = 0.021$; OR=3.5; 1.1-11.2), adjusted for age and gender in the logistic regression for dyslipidemia, and significant age effect for hypoglycemia ($p = 0.030$; OR= 1.1; 1.0-1.1). As far as MS diagnosis is concerned, the population studied showed prevalence of 55.6% and predictors were age (OR = 1.19; 95% CI = 1.08-1.32) and the use of clozapine (OR = 8.29; 95% CI = 1.70-40.39).

Discussion: There was higher prevalence of overweight/obesity among the schizophrenic population than in the population in general, showed by BMI. A large number of these patients showed dyslipidemia and more than half of them were diagnosed with MS, which increased progressively according to age. The use of

clozapine was regarded as an important predictor, probably due to its stronger association with weight gain and metabolic alterations when compared to use of other antipsychotics. Results showed the need for assertive treatment of excess weight and dyslipidemia in schizophrenia, especially to SGA user, in order to prevent co-morbidities associated with metabolic syndrome, bringing improvement in the quality of life of these patients. Therefore, educational interventions towards patients and their families should be part of public health policies for this population.

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo que reúne diversos fatores de risco cardiovascular (RCV), principalmente os distúrbios da insulina e a deposição de gordura central. Destaca-se a sua importância epidemiológica por aumentar em 1,5 vezes a mortalidade geral e em 2,5 vezes a mortalidade cardiovascular. Os fatores de risco cardiovascular têm sido apontados como a principal causa de morte no mundo, não só nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento (1).

O diagnóstico da SM varia conforme a população e os critérios utilizados para avaliação. Apesar das 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 (2). 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 (3). No Brasil não foram encontrados estudos com dados representativos da população, mas as estatísticas registram uma taxa de 25% de morte por doenças cardiovasculares (4), as quais podem sugerir estimativas elevadas de SM.

O conceito de síndrome metabólica envolve um estado de anormalidades clínicas e laboratoriais, representando um estado metabólico geral associado a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O perfil lipídico clássico da síndrome é caracterizado pela elevação dos triglicerídeos, elevação dos níveis de LDL-colesterol (LDL), bem como pela redução do HDL-colesterol (HDL). Estas condições somadas aos demais componentes que incluem a desregulação do metabolismo da glicose, pressão arterial elevada e adiposidade visceral determinam um risco cardiovascular elevado (1,5).

A síndrome tem como causas primárias o sobrepeso/obesidade, a inatividade física e fatores genéticos, e está fortemente associada à resistência à insulina (RI), que é um distúrbio metabólico no qual a resposta dos tecidos-alvo à ação normal da insulina está prejudicada (5).

A nomeação e a caracterização da síndrome metabólica, tendo como sinônimos termos como a síndrome X, síndrome de resistência à insulina, síndrome plurimetabólica e síndrome de Reaven (6,7), vêm evoluindo há cerca de 10 anos e ainda existem algumas controvérsias. Atualmente não há um critério único aceito internacionalmente para o diagnóstico. Contudo, na prática clínica, muitas pessoas são prontamente reconhecidas como portadoras de múltiplos fatores de risco (5).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) e o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII) têm agrupado diferentes componentes para definir a síndrome (tabela 1) (8).

A resistência à insulina parece representar o papel central na síndrome e pode contribuir para o processo subjacente que envolve outras anormalidades (2). É uma condição em que há uma produção anormal de insulina para que a resposta biológica normal seja alcançada. Está quase sempre presente na diabetes melito (DM), mas, apesar de não cursar necessariamente com a hiperglicemia, cursa com a síndrome metabólica e pode preceder a diabetes em até uma década (9).

Apesar de a obesidade central também representar um fator fundamental na SM, a resistência à insulina acompanhada de hiperinsulinemia parece ser mais freqüente do que todos os outros fatores entre os pacientes (2). Portanto, há um consenso de que a resistência à insulina é um fator crucial no desenvolvimento da diabetes e que, acompanhada de hiperinsulinemia, pode representar um papel maior na doença cardiovascular.

É sabido que indivíduos com tolerância à glicose diminuída apresentam maior risco de desenvolver DCV, sendo que a aterosclerose pode estar bem avançada quando a DM é diagnosticada (10). Tanto fatores genéticos como adquiridos podem produzir RI, sendo que a obesidade é a causa mais comum. Vários estudos evidenciam que a RI diminui na medida em que diminui o excesso de gordura corporal, apesar de 25% da população com peso normal apresentar algum grau de sensibilidade à glicose diminuída (11).

A associação positiva entre excesso de gordura corporal com a resistência à insulina e com os componentes da SM já está bem estabelecida. A obesidade (com predomínio de deposição de gordura na região abdominal - adiposidade visceral) associa-se, com maior freqüência, à intolerância à glicose, alterações do perfil lipídico

do plasma e, principalmente, à hipertensão arterial. A adiposidade visceral é atualmente considerada uma região metabolicamente mais ativa do que outros tecidos adiposos em outras partes do corpo e pode levar à resistência à insulina, ao aumento dos triglicerídeos e à redução das lipoproteínas de alta densidade. Estudos sugerem que a sensibilidade à insulina é influenciada pela localização anatômica da gordura na região portal, cuja drenagem levaria a um alto fluxo de ácidos graxos livres (AGL) e glicerol diretamente para o metabolismo hepático, elevando os níveis de glicemia e de insulina (12).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), por sua vez, representa fator de risco, independente de doenças cardiovasculares, e apresenta forte associação com os demais elementos da SM, como diabetes melito, obesidade e resistência à insulina/ hiperinsulinemia. A relação causal entre estas condições e a HAS ainda é controversa, apesar de existirem várias evidências de que pacientes hipertensos são resistentes à insulina e possuem níveis mais altos de insulina, quando comparados com indivíduos normotensos (13). Por outro lado, é bem conhecido que, atuando no sistema nervoso central, a hiperinsulinemia age aumentando a atividade do sistema nervoso simpático, gerando um estado hiperadrenérgico que promove vasoconstrição na musculatura lisa e contribui para a elevação dos níveis da pressão arterial (12).

A dislipidemia, também componente da SM, é determinada pela presença de altas concentrações de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e baixa concentração sérica de HDL, acompanhada de partículas pequenas e densas (LDL) e lipemia pós-prandial. A resistência à insulina e a obesidade podem explicar os mecanismos desta anormalidade, já que, na hiperinsulinemia, o fluxo aumentado de AGL na adiposidade visceral leva a um aumento da síntese hepática dos triglicerídeos com produção anormal de VLDL, e maior concentração de triglicerídeos do que as VLDL habituais. Com sua composição alterada, não há fixação hepática para sua total remoção plasmática e são produzidas partículas de LDL menores, mais densas e mais aterogênicas (12).

A identificação e o tratamento precoce de pacientes com risco de DCV são essenciais para a prevenção de um primeiro ou de um recorrente evento cardiovascular. Pacientes com DM e/ ou síndrome metabólica têm duas a quatro vezes mais chance de desenvolver DCV do que os pacientes sem estas condições. A diabetes tem sido identificada como uma epidemia mundial, com previsão de aumento de casos nos próximos 10 anos. Pacientes com DM têm sido tratados tradicionalmente para hiperglicemia, mas é agora reconhecido que outros fatores de risco de DCV, tais como dislipidemia, hipertensão e obesidade, também precisam ser tratados. Como pacientes com SM têm um risco aumentado para DCV que antecede o desenvolvimento de

intolerância à glicose e DM, estes têm representado o foco para a prevenção primária para a doença vascular (7).

Tabela 1 - Diferentes definições de Síndrome Metabólica (8).

WHO 1999	EGIR 1999	NCEP 2001 (NIH 2001)
<ul style="list-style-type: none"> Diabete ou tolerância à glicose diminuída ou RI e 2 dos seguintes componentes: 	<ul style="list-style-type: none"> RI ou hiperinsulinemia (somente não diabéticos) e 2 dos seguintes componentes: 	<ul style="list-style-type: none"> 3 dos seguintes componentes:
<ol style="list-style-type: none"> Dislipidemia <ul style="list-style-type: none"> TG \geq 150mg/dl e/ ou HDL < 35mg/dl (homens); < 39mg/dl (mulheres) Hipertensão <ul style="list-style-type: none"> PA > 140/90 mmHg e / ou Medicamento Obesidade <ul style="list-style-type: none"> IMC > 30kg/m² e/ ou Relação cintura/ quadril >0,9 (homens); >0,85 (mulheres) 	<ol style="list-style-type: none"> Glicemia de jejum \geq110mg/dl Dislipidemia <ul style="list-style-type: none"> TG \geq 150mg/dl e/ ou HDL < 39mg/dl ou Tratado para dislipidemia Hipertensão <ul style="list-style-type: none"> PA > 140/90 mmHg e / ou Medicamento Obesidade Central <ul style="list-style-type: none"> Circunferência da cintura >94cm (homens); >80cm (mulheres) 	<ol style="list-style-type: none"> Glicemia de jejum 110mg/dl TG \geq 150mg/dl HDL baixo Hipertensão <ul style="list-style-type: none"> PA > 130/85 mmHg e/ ou Medicamento Obesidade Central <ul style="list-style-type: none"> Circunferência da cintura >102cm (homens); >88cm (mulheres)
<ol style="list-style-type: none"> Microalbuminúria 		

RI: resistência à insulina; TG: triglicérides; PA: pressão arterial; HDL: lipoproteína alta densidade; IMC: índice de massa corporal.

Fonte: Adaptação de Nugent AP, 2004.

As características da SM são bastante freqüentes em pacientes com esquizofrenia (14). Estudos mostram que pacientes esquizofrênicos apresentam uma taxa de mortalidade duas vezes maior do que a população geral, pela maior prevalência e gravidade das condições clínicas, sendo que a expectativa de vida é 20% menor do que a população geral (15). Embora a literatura venha enfocando com freqüência o suicídio no que diz respeito à mortalidade relacionada ao tratamento em condições psiquiátricas, os pacientes com esquizofrenia, como a população geral,

morrem de condições comuns, tais como doença respiratória, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (15,16). O suicídio e a doença cardiovascular são considerados as duas causas mais comuns de morte na esquizofrenia, sendo que esta última corresponde a aproximadamente o dobro do que ocorre na população geral (17).

Estas condições ocorrem prematuramente e podem ser exacerbadas por fatores que incluem estilo de vida, como o tabagismo, o sedentarismo e a privação social, sendo que, atualmente, as evidências sugerem que a esquizofrenia por si só e/ou os antipsicóticos, principalmente os mais novos, estão associados com o RCV (18).

Os antipsicóticos, em geral, representam o tratamento mais efetivo para a esquizofrenia, sendo que os ASGs (antipsicóticos de segunda geração) ou atípicos, em geral, são melhor tolerados e mais efetivos do que os APGs (antipsicóticos de primeira geração) ou típicos no controle dos sintomas negativos da psicose, além de apresentarem menos efeitos extrapiramidais (18). O tratamento com os antipsicóticos atípicos tem aumentado nos últimos anos, em parte por sua contribuição clínica superior, especialmente a clozapina, possibilitando a permanência dos pacientes portadores de esquizofrenia junto às suas famílias, reduzindo o número de hospitalizações e melhorando sua aceitação dentro da comunidade (19).

Tanto os APGs como os ASGs estão sendo associados a problemas importantes, dentre os quais se deve incluir o aumento de peso, o aumento dos lipídeos, as alterações dos carboidratos e o conseqüente risco metabólico e cardiovascular (20,21,22). Entretanto, estas alterações metabólicas não são equivalentes entre os diferentes agentes antipsicóticos. Recentemente, quatro organizações nacionais americanas publicaram um relatório de consenso referente ao perfil de riscos metabólicos de diversos antipsicóticos. Reconheceram que o risco de ganho de peso, diabetes e dislipidemia não foi uniforme entre todos os antipsicóticos (18). Dois deles, a clozapina e a olanzapina, foram associados a um maior risco de ganho de peso, diabetes e dislipidemia do que outros dois de introdução mais recente - a ziprasidona e o aripiprazol. Quanto aos outros dois representantes desta classe de antipsicóticos, risperidona e quetiapina, observaram riscos intermediários para ganho de peso e resultados discrepantes para avaliação da diabetes e da dislipidemia (18). De qualquer forma, o aumento de peso corporal ocorre em mais de 50% dos pacientes esquizofrênicos que recebem administração de drogas antipsicóticas em geral (23). Allison et al, 1999, em uma meta-análise abrangendo 81 estudos sobre tratamento com antipsicóticos, estimaram a mudança de peso em 10 semanas de tratamento com antipsicóticos em doses padronizadas. Evidenciaram que a média de ganho de peso com vários antipsicóticos de segunda geração foi maior do que com os de primeira

geração, e a associação de aumento médio de peso de 4,45 kg, 4,15 kg, 2,10 kg e 0,04 kg para clozapina, olanzapina, risperidona e ziprasidona, respectivamente (20).

Atualmente, o excesso de peso, caracterizado por sobrepeso e obesidade, é um evento comum nestes pacientes, tendo sido demonstrado que os mesmos apresentam um índice de massa corporal significativamente maior do que os pacientes psiquiátricos sem o diagnóstico de esquizofrenia e do que a população geral (21). Aliado a isto, o excesso de peso, nesta população psiquiátrica específica, além de reduzir a auto-estima possibilitando o abandono do tratamento (24), estende-se também em nível epidêmico, como na população geral, a um maior risco de co-morbidades, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento (25). A crescente epidemia de obesidade na população geral já é, por si só, uma grande preocupação na área da saúde e está claramente associada a riscos como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia e osteoartrite, causas da morbidade e da mortalidade (17). Enquanto a prevalência da obesidade nos Estados Unidos é estimada em cerca de 20 a 30% da população geral (17), no Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% para o sobrepeso e 8% para a obesidade (12). Por outro lado, a prevalência relatada de obesidade na população de pacientes com esquizofrenia tratados com medicamentos gira em torno de 40 a 60% (17).

Além do aumento de peso, a hiperlipidemia, a hipertensão e a diabetes também têm sido reconhecidas como complicações significativas nestes pacientes (26).

O aumento destes relatos vem coincidindo com o uso crescente de antipsicóticos, embora seja difícil determinar se a prevalência destas complicações está aumentada nestas populações psiquiátricas independente do tratamento com drogas. Embora a maior parte dos estudos disponíveis já abordem pacientes com esquizofrenia, os dados obtidos são de difícil interpretação pelo pouco rigor metodológico nos critérios diagnósticos, nas medidas antropométricas e, pela ausência de trabalhos com grupos-controle em relação ao uso de medicação antipsicótica e SM (17,18,27). O próprio tratamento da esquizofrenia, além de incluir trocas de antipsicóticos com dosagens diversas, inclui 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 (17).

Aliado a isto, a inatividade física aumentada, o tabagismo e a ingestão alimentar inadequada, que são características comuns nos pacientes esquizofrênicos, podem contribuir para a maior prevalência de anormalidades metabólicas. Os fatores ambientais envolvendo estilo de vida podem predispor ao desenvolvimento de DCV e de doenças endócrinas. O tabagismo, o uso do álcool, a dieta inadequada e o sedentarismo aumentam a mortalidade na população em geral, sendo que 50 a 90%

dos pacientes esquizofrênicos são dependentes de nicotina. Além de estudos apontarem altas taxas de ingestão de bebidas alcoólicas nesta população, há também a evidência de que esquizofrênicos consomem uma dieta mais rica em gordura e baixa em fibras do que a população de referência, existindo, ainda a associação de medicação antipsicótica com apetite aumentado e *craving* por carboidratos. O sedentarismo, presente nos esquizofrênicos, pode ser devido, em parte, aos sintomas negativos da doença e pelos efeitos sedativos dos antipsicóticos, além das confinamentos nos leitos de hospitais por longos períodos (14).

Deste modo, torna-se difícil identificar se os distúrbios metabólicos são associados à doença por si só ou pela ação dos medicamentos. Entretanto, apesar de existirem dados limitados avaliando o perfil metabólico e o risco de diabetes dos pacientes com esquizofrenia virgens de drogas, alguns estudos sugerem que estes pacientes, antes de qualquer tratamento medicamentoso, podem apresentar tais distúrbios (18). Alguns trabalhos mostram que pacientes no primeiro episódio de esquizofrenia, nunca medicados, têm adiposidade visceral três vezes maior (27,28), menor tolerância à glicose e maior resistência à insulina do que seus controles sem doença (29).

Neste contexto, apenas recentemente, clínicos e pesquisadores começaram a avaliar a relação entre o uso dos medicamentos e a esquizofrenia na linha da síndrome metabólica (26).

Estudos recentes sugerem que pacientes com esquizofrenia apresentam alta prevalência dos componentes da síndrome metabólica, comparados com a população geral, sendo que sua prevalência varia de, aproximadamente, 37 a 63% (tabela 2) (30,31,32,33).

Tabela 2 - Estudos de prevalência de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, comparados com a população geral, com critério NCEP

Autor/ Ano	N	Amostra	País	Prevalência	Achados*
Heiskanen et al, 2003	35	Pacientes ambulatoriais	Finlândia	37,1%	E > PG
Basu et al, 2004	33	Pacientes ambulatoriais	EUA	42,4%	RP = 2
Cohn et al, 2004	240	Pacientes ambulatoriais e internados	Canadá	44,7%	RP = 2
Kato et al, 2004	48	Pacientes ambulatoriais	EUA	63,00	RP = 3

* RP = risco de prevalência; E = esquizofrênicos; PG = população geral

Apesar da falta de clareza em relação à causa destas 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 diabete e doença cardiovascular (20), mesmo antes do uso de antipsicóticos, embora o uso destes esteja aumentando ainda mais este risco.

Sendo assim, é relevante a necessidade de estudos prospectivos controlados, a fim de verificar a magnitude destas associações. 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 consequências adversas à saúde em longo prazo destas condições (34).

Os especialistas recomendam que, nos pacientes que apresentem um ganho de peso de 5% ou mais, tanto no início como em qualquer período do tratamento antipsicótico, haja uma intervenção para perda de peso, incluindo dieta, exercício físico e a própria substituição do antipsicótico por outro de ação mais neutra em relação à mudança de peso (18).

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

1.2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

1.2.1 Justificativa do Estudo

A proposta deste estudo justifica-se pela evidência de altas taxas de morbimortalidade de pacientes esquizofrênicos por doenças cardiovasculares, possivelmente relacionadas à presença de componentes da síndrome metabólica e conseqüente risco cardiovascular aumentado, e pela ausência de dados precisos nacionais sobre o evento e seus fatores associados.

1.2.2 Objetivos

1.2.2.1 Objetivo Geral

Determinar a presença de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, atendidos no Ambulatório de Esquizofrenias e Demência do HCPA.

1.2.2.2 Objetivos Específicos

- Verificar a frequência de sobrepeso/ obesidade nos pacientes esquizofrênicos expostos à clozapina, comparada com a dos expostos aos demais antipsicóticos¹.
- Verificar se o uso de antipsicóticos de segunda geração está associado a maiores níveis de glicose e lipídeos, independente de idade e sexo².
- Gerar evidências do impacto da frequência da síndrome metabólica na saúde pública³.
- Avaliar a frequência de fatores associados à síndrome metabólica e a interação de outros fatores ambientais de risco cardiovascular no diagnóstico da síndrome: tabagismo e sedentarismo⁴.
- Gerar evidências que contribuam para a formulação de intervenções psico-educacionais em esquizofrenia⁵.

¹ Artigo 1; ²Artigo 2; ³Artigo 3; ⁴Artigo 4; ⁵Artigo 5

1.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA – GPPG, sob número 05-212. Todos os pacientes e familiares assinaram Consentimento Pós-Informação através do projeto número 01-130, e aprovado e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob Parecer nº 1162/2001, com registro nº 2894.

1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). SBH, 2005.
2. Hansen, BC. The metabolic syndrome X. *Ann N.Y. Acad Sci* 1999; 892:1-24.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
4. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Ministério da Saúde – Consulta Pública SAS/MS nº 13, de 12 nov 2002; 125-146.
5. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285:1486-2497.
6. Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia and coronary heart disease: syndrome X revisited. In *Handbook of Physiology: The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism* 2001; Sect. 7, vol. 2 Jefferson LS, Cherrington AD, Eds. New York, Oxford University Press.
7. Betteridge DJ. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *European Heart Journal Supplements* 2004; 6:G3-G7.
8. Nugent AP. The metabolic syndrome. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2004; 29, 36-43.
9. Cohn G, Valdes G, Capuzzi DM. Fisiopatologia e tratamento da dislipidemia por resistência à insulina. *Current Cardiology Reports Brasil* 2001; 1(4):266-273.

10. Dagogo JS, Santiago JV. Pathophysiology of type 2 diabetes and models of action of therapeutic intervention. *Arch Int Med* 1997; 103:1802-1817.
11. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987(64):1169-1173.
12. Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78 (Suppl 1).
13. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2399-2403.
14. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences* 2002; 71:239-57.
15. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36 (4):239–45.
16. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of Schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 2000;177:212–7.
17. Wirshing D. Esquizofrenia e obesidade: impacto dos medicamentos antipsicóticos. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 18).
18. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.
19. Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with antipsychotic use. *J Clin Psychiatry* 2001 :62 (suppl 27).
20. Allison DB, Mentore JL, Moonseong H, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999a; 156:1686-1696.

21. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999b; 60:215-220.
22. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 7:4-18.
23. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drug: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100:3-16.
24. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975-1.
25. National Institute of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res.* 1998; 6 (2):51S-209S.
26. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:152-58.
27. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(suppl 1):7-14.
28. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:137-41.
29. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-9.
30. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikäinen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575–9.
31. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, Jhon V, Parepally H, Gershon S, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder - bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6:314-318.

32. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49:753-760.

33. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:74-77.

34. Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. *Medscape Psychiatry & Mental Health* 2005;8(1):2005 Medscape. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>

2 ARTIGOS



ARTIGO 1

SOBREPESO E OBESIDADE EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS EM USO DE CLOZAPINA COMPARADO COM O USO DE OUTROS ANTIPSICÓTICOS

Overweight and obesity in schizophrenic patients using clozapine compared to the use
of other antipsychotics

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

Rev psiquiatr Rio Gd Sul 2006; 28 (8): 120-8.

SOBREPESO E OBESIDADE EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS EM USO DE CLOZAPINA COMPARADO COM O USO DE OUTROS ANTIPSICÓTICOS

Overweight and obesity in schizophrenic patients using clozapine compared to the use of other antipsychotics

Sobrepeso y obesidad en pacientes esquizofrénicos en uso de clozapina comparado al uso de otros antipsicóticos

Título abreviado: Sobrepeso e obesidade: esquizofrenia e antipsicóticos

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo¹, Martha Guerra Belmonte de Abreu², Lísia Rejane Guimarães¹, Dolores Moreno³, Maria Inês Lobato⁴, Clarissa Severino Gama⁴, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu⁵

¹Nutricionista, Especialista em Nutrição Clínica, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

²Nutricionista, Especialista em Saúde Pública, Mestre em Medicina: Psiquiatria – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

³Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

⁴Médica psiquiatra do Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Doutora em Medicina: Clínica Médica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), membro do Comitê de Peritos em Medicamentos Psicoativos da Coordenação da Política de Atenção Integral à Saúde Mental da Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

⁵Médico psiquiatra, Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, Coordenador do Programa de Esquizofrenia e Demência do HCPA – Serviço de Psiquiatria, membro do Comitê de Peritos em Medicamentos Psicoativos da Coordenação da Política de Atenção Integral à Saúde Mental da Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

Estudo realizado no Serviço de Psiquiatria e Medicina Legal do HCPA (Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Porto Alegre).

Correspondência:

Carmen Lúcia Leitão Azevedo

Av. Cel Lucas de Oliveira, 2437/ 103

90.460-001 Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: nicao@terra.com.br

Resumo

Introdução: O uso de antipsicóticos tem sido fundamental no tratamento de portadores de esquizofrenia. Entretanto, tanto a clozapina quanto a maior parte dos antipsicóticos atípicos podem induzir um maior ganho de peso corporal e alterações metabólicas.

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

Método: Foram estudados 121 pacientes esquizofrênicos, com idade de 18 anos ou mais, de ambos os sexos, atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, encaminhados de forma consecutiva. Foram avaliadas medidas antropométricas de 53 pacientes em uso de clozapina e de 68 usando outros antipsicóticos e todos preencheram os critérios diagnósticos de esquizofrenia do DSM-IV e CID-10. **Resultados:** Não houve diferença significativa na frequência do IMC entre os esquizofrênicos em uso de clozapina, comparado com o dos que usam os demais antipsicóticos. As análises mostraram uma elevada prevalência de pacientes (72,7%) com excesso de peso (sobrepeso + obesidade).

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

Termos de indexação: esquizofrenia; obesidade; antipsicóticos.

Resumen

Introducción: La utilización de los antipsicóticos ha sido fundamental en el tratamiento de portadores de esquizofrenia. Pero, tanto la clozapina cuanto la mayoría de los antipsicóticos atípicos pueden inducir el mayor ganho de peso corporal y alteraciones metabólicas. **Objetivo:** Comparar la frecuencia del sobrepeso y obesidad de pacientes esquizofrênicos expuestos a la clozapina y demás antipsicóticos.

Método: Fueron investigados 121 esquizofrênicos, con edad entre 18 años o más, de ambos los sexos, atendidos en el Ambulatorio de Esquizofrenia y Demencias del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, admitidos en el estudio por orden de llegada al ambulatorio. Fueron evaluadas las medidas antropométricas de 53 pacientes que estaban usando clozapina y de 68 usando otros antipsicóticos y todos cumplieron los criterios diagnósticos de esquizofrenia de la DSM-IV y ICD-10. **Resultados:** No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia del IMC entre los

esquizofrénicos que usaban clozapina, comparado con los que usaban los demás antipsicóticos. Los análisis estadísticos demuestran una elevada prevalencia de pacientes (72,7%) con exceso de peso (sobrepeso + obesidad). **Discusión:** Debido a la grande frecuencia del exceso de peso en la población esquizofrénica, se ha podido evidenciar en la muestra estudiada un indicativo de mayor riesgo para trastornos vasculares y metabólicos. La ausencia de diferencia significativa en relación al uso de clozapina comparado con los demás antipsicóticos demuestra la necesidad de plantearse nuevos estudios prospectivos determinando la magnitud del aumento de peso y el aumento del riesgo relativo a la exposición específica de cada antipsicótico.

Palabras clave: esquizofrenia; obesidad; antipsicóticos.

Abstract

Background: The use of antipsychotics has been crucial in the treatment of schizophrenic patients. However, clozapine, as well as most atypical antipsychotics, may lead to higher weight gain and metabolic changes. **Objective:** To compare the frequency of overweight and obesity between schizophrenic patients exposed to clozapine to the prevalence of patients exposed to other antipsychotics. **Method:** This study assessed 121 schizophrenic outpatients aged 18 years or older, both genders, consecutively referred to an outpatient clinic for schizophrenia and dementia at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a public hospital in Porto Alegre, Brazil. Anthropometric measures of 53 patients taking clozapine and of 68 taking other antipsychotics were assessed. All patients met DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria for schizophrenia. **Results:** There was no significant difference in body mass index between schizophrenic patients taking clozapine and patients taking other antipsychotics. Analyses showed high frequency of overweight and obesity (72.7%). **Discussion:** Due to higher frequency of overweight in the schizophrenic population, it was possible to confirm a higher risk of vascular and metabolic disorders in the sample. Absence of a significant difference with regard to the use of clozapine, compared to other antipsychotics, provides evidence for the need of prospective studies in order to determine the magnitude of weight gain and risk increase related to specific exposure to each antipsychotic drug.

Keywords: Schizophrenia; obesity; antipsychotic.

Introdução

O uso dos antipsicóticos tem sido fundamental no tratamento de portadores de esquizofrenia, possibilitando sua permanência junto a suas famílias, reduzindo número e tempo de hospitalizações e melhorando sua aceitação dentro da comunidade¹. Entre os antipsicóticos, tanto a clozapina quanto a maior parte dos outros antipsicóticos de segunda geração (atípicos) apresentam perfil peculiar de induzir menos efeitos extrapiramidais e menor frequência de aumento da prolactina, com conseqüente prevenção de recaída. Todavia, estão mais implicados na indução de aumento de peso e de alterações metabólicas^{2,3}, tais como diabetes melito tipo II e perfil lipídico aterogênico, embora ambos, típicos (1ª geração) e atípicos, estejam associados a estas complicações clínicas^{4,5,6,7}. Apesar destes efeitos adversos, somente a clozapina, entre todos os antipsicóticos, apresenta evidência de efeito clínico nos casos refratários ou resistentes aos demais antipsicóticos, os quais representam perto de 20% dos casos de esquizofrenia¹.

Foi observado que o aumento de peso corporal ocorre em mais de 50% dos pacientes esquizofrênicos que recebem administração de drogas antipsicóticas em geral⁸. Atualmente, o excesso de peso, caracterizado por sobrepeso e obesidade, é um evento comum nestes pacientes, tendo sido demonstrado que os mesmos apresentam um índice de massa corporal significativamente maior do que os pacientes psiquiátricos sem o diagnóstico de esquizofrenia e do que a população geral³. Aliado a isto, o excesso de peso, nesta população psiquiátrica específica, além de reduzir a auto-estima possibilitando o abandono do tratamento^{2,9}, estende-se também em nível epidêmico, como na população geral, a um maior risco de co-morbidades, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento¹⁰. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% para o sobrepeso e 8% para a obesidade¹¹.

Em pesquisa de 2002-2003 do Ministério da Saúde, em parceria com o Instituto Nacional de Câncer – Inca, em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal, foi constatada uma prevalência de 27,99% da população estudada com sobrepeso e 10,26% com obesidade, sendo que em Porto Alegre a taxa de excesso de peso (sobrepeso + obesidade) atinge 43,1%¹². Apesar deste estudo populacional não identificar portadores de esquizofrenia, estima-se a existência de um duplo efeito sobre a morbidade nutricional em esquizofrênicos (aumento epidêmico na população geral, somado a efeito de medicação neste grupo especial), acarretando uma ameaça adicional aos pacientes, os quais já enfrentam os problemas intrínsecos da doença, como maior taxa de incapacidade, aposentadoria precoce e menor qualidade de vida. O excesso de peso corporal aumenta intensamente o risco de mortalidade e morbidade de vários transtornos clínicos, incluindo hipertensão, dislipidemia, diabetes melito tipo II,

doenças cardíacas, doenças da vesícula biliar, osteoartrite, apnéia do sono e problemas respiratórios, e cânceres de endométrio, mama, próstata e cólon¹³, reduzindo ainda mais a sobrevida e a qualidade de vida dos portadores de esquizofrenia. Estudos mostram que estes pacientes apresentam uma taxa de mortalidade três vezes maior do que a população geral, pela maior prevalência e gravidade das condições clínicas^{14,15}, com conseqüente risco cardiovascular⁴.

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

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

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

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

Os fatores ambientais envolvendo estilo de vida podem predispor à morbimortalidade relacionada ao desenvolvimento do aumento ponderal, doenças endócrinas e doença cardiovascular. O tabagismo, o uso do álcool, a dieta inadequada e o sedentarismo aumentam a mortalidade na população geral, sendo que 50 a 90% dos pacientes esquizofrênicos são tabagistas. Além de estudos associarem altas taxas de ingestão de bebidas alcoólicas nesta população, há também a evidência de que esquizofrênicos consomem uma dieta mais rica em gordura e baixa em fibras do que a população de referência, existindo ainda a associação de medicação antipsicótica com

apetite aumentado e *craving* por carboidratos. O sedentarismo, também presente nos esquizofrênicos, pode ser devido, em parte, pelos sintomas negativos da doença e pelos efeitos sedativos dos antipsicóticos, além das confinamentos nos leitos de hospitais por longos períodos²².

Algumas pesquisas sugerem que, além dos hormônios sexuais, os hormônios tireoidianos também estão envolvidos com alterações no perfil lipídico e risco cardiovascular^{23,24,25,26}. Outras alterações metabólicas evidenciadas com o uso de antipsicóticos envolvem a hiperprolactinemia²⁷ e conseqüentes efeitos sobre hormônios reprodutivos, como o estradiol e a testosterona. Além das irregularidades menstruais, as alterações destes hormônios estão associadas à galactorrêia, disfunção sexual, infertilidade, ganho de peso e possíveis efeitos no humor²⁸. Adicionalmente, o aumento do cortisol também tem sido evidenciado em pacientes psiquiátricos e este está igualmente associado à obesidade visceral, à resistência à insulina e ao diabete²⁹.

Considerando a complexidade da obesidade e do sobrepeso, com a interação de fatores genéticos sob condições multifatoriais ligadas ao ambiente, existe a necessidade da quantificação desta interação para o tratamento de sucesso³⁰. Pesquisas recentes buscam explicar, de forma detalhada, o exato mecanismo subjacente à associação entre o uso de antipsicóticos e o ganho de peso^{8,17,31}. A regulação de peso corporal é uma relação complexa que envolve ingestão alimentar, gasto energético, saciedade e outros fatores ainda não identificados no controle do apetite. Em geral, agentes antipsicóticos têm ações diversas em diferentes sistemas de neurotransmissores e os atípicos, em especial, têm um amplo perfil de ação nestes sistemas múltiplos que parecem implicar na regulação do peso corporal. Dentro destes diferentes mecanismos já identificados, o ganho de peso ao longo do tratamento tem sido associado à maior afinidade de antipsicóticos atípicos aos receptores de histamina (H1), de serotonina (5-HT₂) e de dopamina (D₂)¹⁸. Um estudo preliminar de nosso grupo que acompanhou por um ano adolescentes brasileiras expostas a medicamentos psicoativos mostrou claramente o efeito dos antipsicóticos sobre o ganho de peso, comparado com o de antidepressivos e anticonvulsivantes. Este está sendo ampliado atualmente e apresentou como uma das limitações a não diferenciação do diagnóstico psiquiátrico (esquizofrenia e outros transtornos psicóticos) e do tipo de antipsicótico utilizado³².

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

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

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

Método

O estudo foi elaborado com pacientes adultos, com idade igual ou maior que 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia e Demências (PRODESQ) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através do Sistema Único de Saúde/ SUS, sem restrição de classe, educação, gênero ou etnia, abrangendo a área de cobertura gerida pela Prefeitura de Porto Alegre, RS³³. A inclusão foi feita de forma consecutiva. Todos preencheram simultaneamente os critérios de diagnóstico de esquizofrenia do DSM-IV e do CID-10 e não tinham evidência de doença neurológica e abuso atual de drogas psicoativas. Amostra: foi constituída de 121 pacientes. Destes, 53 eram refratários (uso de clozapina isolada e/ ou combinada com outros antipsicóticos típicos e/ ou atípicos) e 68 não refratários, subdivididos em 50 que utilizavam somente antipsicóticos típicos (uso isolado e/ ou combinado de haloperidol, pimozida, sulpirida, tioridazida, levomepromazina e clorpromazina) e 18 que faziam uso de antipsicóticos atípicos que não clozapina (uso isolado e/ ou combinado de risperidona, olanzapina, amisulprida e ziprasidona). Neste último grupo, os pacientes poderiam estar recebendo antipsicóticos típicos concomitantemente. Nos dois grupos descritos, foram incluídos pacientes que estavam recebendo outras medicações como anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, estabilizadores de humor e antidepressivos.

Estes pacientes foram submetidos a avaliações psiquiátricas e antropométricas padronizadas. a) avaliação psiquiátrica: consistiu em 4 entrevistas psiquiátricas efetuadas por entrevistador (psiquiatra ou psicólogo) no uso do sistema de diagnóstico *OPCRIT*^{34,35}, com registro de pelo menos 3 fontes de informação (paciente, familiar e registros de prontuário) sobre a ocorrência na vida de sintomas psiquiátricos. Todos os pacientes e familiares foram submetidos a uma entrevista semi-estruturada seguindo o roteiro *OPCRIT*, por entrevistadores treinados previamente pela equipe que validou o instrumento para a língua portuguesa³⁶; b) avaliação antropométrica: foi obtida através da coleta de dados de peso e altura por nutricionistas, com o cálculo do índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/m^2$). Para este cálculo, foi aferido o peso através de uma

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

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

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

De acordo com o teste de normalidade *Kolmogorov-Smirnov*, as variáveis quantitativas possuíam distribuição normal e foram descritas através de média e desvio-padrão. Para as qualitativas, a descrição foi feita através das frequências absolutas e percentuais. Para verificar associação entre resistência aos neurolépticos, IMC e sexo, foi utilizado o teste Qui-Quadrado. No estudo da associação da idade com a resistência aos antipsicóticos foi utilizado o teste-t para amostras independentes. Para verificar a associação entre idade e IMC, foi aplicada a Correlação Linear de *Pearson*. A Regressão Linear Múltipla foi utilizada para controlar variáveis de confusão e verificar se uma variável não modificava o efeito de outra presente no modelo, cujo desfecho era o IMC. Foi utilizado o teste Qui-Quadrado para a comparação da amostra com a população brasileira em relação à classificação do IMC. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

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

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

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

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

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

Discussão

O principal achado deste estudo demonstra que o índice de massa corporal de pacientes refratários (em tratamento de clozapina) e dos pacientes em uso de outros antipsicóticos encontra-se nas faixas de sobrepeso/ obesidade, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Da mesma forma, o IMC dos pacientes da amostra em uso de antipsicóticos típicos não apresenta diferença estatística em relação ao dos usuários de atípicos.

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

Os resultados da amostra evidenciaram que o problema de sobrepeso e obesidade afeta tanto pacientes que utilizam clozapina quanto aqueles que utilizam os demais antipsicóticos. Este aspecto aparentemente contraria vários estudos que relacionam um ganho mais acentuado de peso com o uso de antipsicóticos de segunda geração em relação aos de primeira geração^{3,4,6,7,17,18}. A maior parte das evidências

relatadas na literatura vem de estudos de caso-controle, farmacovigilância e revisões de base de dados, e muitos deles sofrem por sua natureza retrospectiva, heterogeneidade de metodologia, presença de erros sistemáticos e falta de controles adequados ou bem caracterizados ⁷.

Os antipsicóticos, tanto os típicos como os atípicos, produzem ganho de peso ⁴, embora seja difícil diferenciar o padrão de ganho de peso entre estes medicamentos. Apesar do ganho de peso representar um efeito colateral comumente relatado da medicação antipsicótica, este parece ser mais comum nos pacientes em tratamento de atípicos.

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

Em nosso estudo, a não associação entre o IMC médio dos pacientes recebendo clozapina e demais antipsicóticos e entre os índices médios de pacientes em tratamento com típicos e atípicos pode ser provavelmente explicada pelo próprio desenho do estudo que não permite inferências de causa e efeito, e somente associação. Embora o risco atribuível às drogas antipsicóticas ou os riscos diferenciais entre drogas ou classes não possam ser quantificados neste estudo, há uma clara evidência de que o sobrepeso e a obesidade são prevalentes nos dois grupos. Pensa-se que o tamanho amostral teria baixa probabilidade de influenciar marcadamente na associação entre o índice de massa corporal e o uso de clozapina devido ao alto nível descritivo amostral (P= 0,421). Se o mesmo fosse limítrofe, isto seria mais provável.

O ganho de peso é um efeito colateral comum de muitas medicações, incluindo a maior parte dos agentes antipsicóticos. Pacientes tratados com antipsicóticos freqüentemente fazem uso concomitante de outras medicações paralelas para tratar sintomas psiquiátricos e/ ou intercorrências médicas comuns à população geral. Quando os pacientes recebem múltiplos agentes que causam ganho de peso, os efeitos podem ser aditivos e levar à obesidade. Dentre eles, destaca-se os antidepressivos, citados na literatura como relacionados ao ganho de peso, bem como estabilizadores de humor e anticonvulsivantes, os quais têm um potencial de ganho de peso bem documentado ¹⁸. O próprio tratamento combinando os antipsicóticos atípicos parece ter um efeito adicional que induzem o aumento de peso ¹⁸.

O presente estudo controlou o efeito da idade sobre o IMC, através de regressão linear, e mostrou que a associação positiva entre idade e IMC não modificou a falta de associação entre o uso continuado de clozapina e o IMC. O aumento de IMC com a idade reforça os achados de Grundy, 1998, sobre a tendência de ganho de peso gradual com o aumento da idade. O mesmo destaca que o ganho de peso na maturidade está ligado a fatores como declínio da taxa de metabolismo basal, decorrente da perda da massa muscular, redução da prática de atividade física e aumento do consumo alimentar ³⁸.

Adicionalmente, uma vez que os pacientes da amostra provinham de clientela SUS, de atendimento universal e gratuito, sem restrição à renda, classe, etnia, educação ou sexo, utilizamos dados do Ministério da Saúde¹², relativos à população geral adulta, e observamos que a distribuição do IMC dos pacientes esquizofrênicos da amostra diferiu significativamente do IMC da população geral do Brasil e de Porto Alegre. Encontramos taxas superiores de sobrepeso e obesidade entre os pacientes da amostra, com razão de chances de 4,29 vezes de estarem acima do peso do que a população brasileira e de 3,51 vezes de estarem acima do peso do que a população adulta porto-alegrense. Isto é consistente com evidências da literatura, as quais demonstram, em média, níveis mais elevados de IMC em pessoas portadoras de esquizofrenia em uso de antipsicóticos do que na população geral ^{3,4,8}.

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

variáveis culturais, sociais, genéticas e psicológicas associadas ao comportamento alimentar, ao consumo e ao gasto energético ⁴⁰.

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

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

Agradecimentos:

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

Referências

1. Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Abreu PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. *R Psiquiatr RS* 2004; 26(1):21-8.
2. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:975-1.
3. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 7:22-31.
4. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686-96.
5. Blackburn GL. Weight and antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (8), 36-41.
6. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, García-Portilla MP, Fernández I et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* 2003; 62:77-8.
7. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.
8. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drug: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100:3-16.
9. Bernstein JG. Induction of obesity by psychotropic drugs. *Ann NY Acad Sci* 1987; 499:203-15.
10. National Institute of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2:51S209S.
11. III Diretrizes brasileiras sobre as dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 44 Suppl 1:58-535.
12. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA, 2004 183p:il. Available from: URL: <http://www.inca.gov.br/inquerito/>

13. World Health Organization. Obesity epidemic puts millions at risk [press release]. Available from: URL: <http://www.who.int/archives/inf-pr-1997/en/pr97-46.html>.
14. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991; 36:239-45.
15. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 173:11-53.
16. Ganguli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 21:20-4.
17. Wirshing DA, Wirshing WC, Kyser L, Berisford A, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:358-63.
18. McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 23:23-9.
19. Nasrallah HA, Korn ML. Metabolic disorders in schizophrenia: relationship to atypical antipsychotic treatment. *Medscape Psychiatry & Mental Health [serial online]*2004;9(2). Available from: URL: http://www.medscape.com/viewarticle/483780_print.
20. Thakore JH, Mann JN, Vlahos I, Martin A, Reznick R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:137-41.
21. Ryan MCM, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-9.
22. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences* 2002; 71:239-57.
23. Muldoon MF, Sved AF, Flory JD, Perel JM, Matthews KA, Manuck SB. Inverse relationship between fenfluramine-induced prolactin release and blood pressure in humans. *American Heart Association, Inc* 1998; 972-75.
24. Fahy U et al. The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Human Reproduction* 1999; 14(2): 285-87.
25. Yarali H et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2001; 76(3): 511-16.
26. Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, Korytkowski, Flory JD et al. Low central nervous system serotonergic responsivity Is Associated with the Metabolic Syndrome and Physical Inactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):266-71.

27. Halbreich U, Kahn LS. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:1-16.
28. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36,143.
29. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:152-58.
30. Arone LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 23:13-22.
31. Stanton JM. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophr Bull* 1995; 21:463-72.
32. Abreu MGB, Restelato R, Ziegler DR, Abreu PB, Kapckzinski F. Evolução de parâmetros antropométricos em crianças e adolescentes com exposição a medicamentos psicoativos: um estudo controlado em abrigados da Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social - STCAS-RS. *R Psiquiatr RS* 2001; 23(2)91-8.
33. Guia de Serviços de Saúde Mental. Rio Grande do Sul. Cuidar, sim, Excluir, não. Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde 2002. 206p.
34. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:764-70.
35. Azevedo MHP, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A et al. Versão portuguesa da “entrevista diagnóstica para estudos genéticos”. *Psiquiatria Clínica* 1993; 4: 213-17.
36. Martins CDN. Sintomas de humor em esquizofrenia: associação com história familiar e personalidade pré-mórbida [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.
37. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:899-917.
38. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):563S-72S.
39. Covell NH, Weissman EM, Essock M. Weight gain with clozapine compared to first generation antipsychotic medications. *Schizophr Bull* 2004; 30(2):229-240.
40. Wilson GT, Fairburn CG. Cognitive treatments of eating disorders. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:261-9.

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

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

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

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

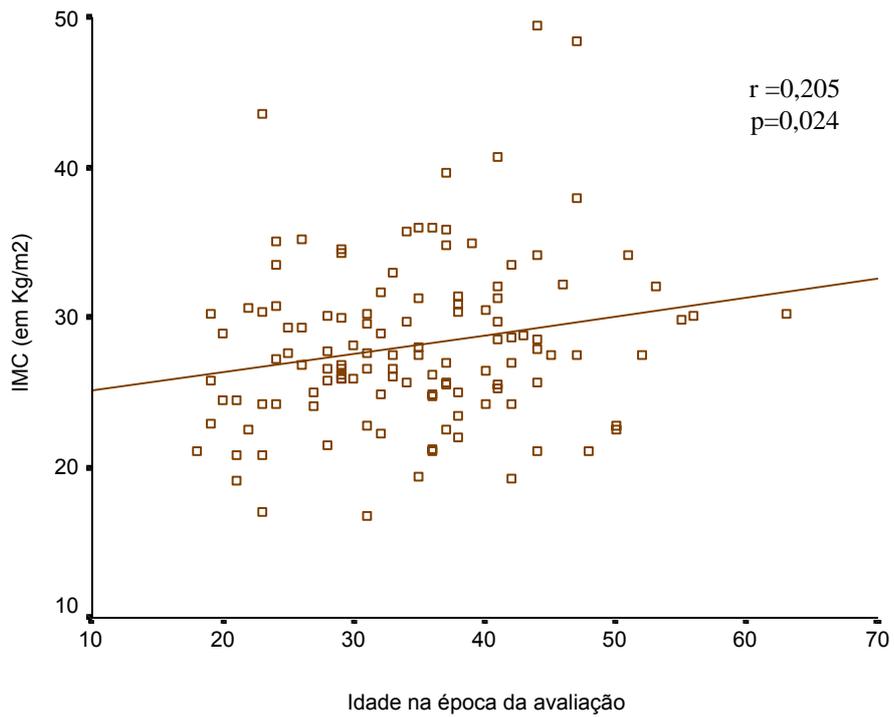


Figura 1 – Correlação entre a idade e o IMC (índice de massa corporal) de pacientes esquizofrênicos do HCPA - Porto Alegre/ 2004.

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

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

IMC: índice de massa corporal; B = coeficiente angular; e.p. = erro padrão; β = coeficiente angular padronizado; t = valor calculado da estatística do teste t-Student

**ARTIGO 2 (VERSÃO EM PORTUGUÊS)
(BRIEF COMMUNICATION)**

**DISLIPIDEMIA AUMENTADA EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS
AMBULATORIAIS EM USO DE ANTIPSICÓTICOS DE NOVA GERAÇÃO**

Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation
antipsychotics

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Lísia Rejane Guimarães, Martha Guerra Belmonte de
Abreu, Clarissa Severino Gama, Maria Inês Lobato, Paulo Belmonte-de-Abreu

Rev Bras Psiquiatr 2006; 28 (4): 301-4.

DISLIPIDEMIA AUMENTADA EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS AMBULATORIAIS EM USO DE ANTIPSICÓTICOS DE NOVA GERAÇÃO

Título abreviado: Dislipidemia em pacientes esquizofrênicos ambulatoriais

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo¹, Lísia Rejane Guimarães¹, Martha Guerra Belmonte de Abreu², Clarissa Severino Gama³, Maria Inês Lobato³, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu⁴

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

² Mestre em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

³ Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

⁴ Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

Estudo realizado no Programa de Esquizofrenia e Demência, Departamento de Psiquiatria - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

Financiamento: Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação de Proteção Especial do Rio Grande do Sul (FPERGS)

Conflito de interesses: nenhum

Submetido: 14 de março de 2006

Aceito: 25 de junho de 2006

Correspondência:

Carmen Lúcia Leitão Azevedo

Av. Cel. Lucas de Oliveira, 2437/ 103

90.460-01 Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: nicao@terra.com.br

Resumo

Objetivo: Antipsicóticos de primeira e de segunda geração estão implicados em alterações metabólicas. Foi elaborado este estudo transversal para verificar se os antipsicóticos de segunda geração estavam associados a maiores níveis de glicose e lipídeos, independente de idade e sexo, em pacientes atendidos no Programa de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Método:** Foram obtidos colesterol e frações, glicose e triglicerídeos séricos, e medidas antropométricas em 124 pacientes esquizofrênicos, encaminhados consecutivamente, diagnosticados pelo DSM-IV e CID-10 pelo sistema *Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders*, e em uso do mesmo antipsicótico por, no mínimo, nove semanas. **Resultados:** A maioria dos pacientes apresentou IMC elevado (76,6%) e dislipidemia (84,7%). Os usuários de clozapina apresentaram níveis de colesterol-HDL mais baixos que os de antipsicóticos de primeira geração. O índice de massa corporal elevado ($p = 0,033$; OR = 3,3; IC95% = 1,1-9,8) e antipsicóticos de segunda geração ($p = 0,021$; OR = 3,5; IC95% = 1,1-11,2) mostraram efeito significativo, ajustado para idade e sexo, na regressão logística para dislipidemia, e efeito significativo de idade para hiperglicemia ($p = 0,030$; OR = 1,1; IC95% = 1,0-1,1). **Discussão:** Houve associação estatisticamente significativa entre o uso de antipsicóticos de segunda geração e dislipidemia. Isto levanta a questão da vulnerabilidade aumentada dos usuários de antipsicóticos de segunda geração, independente de idade, e a necessidade do tratamento adequado de sobrepeso e dislipidemia em esquizofrenia para reduzir o risco de diabetes e doenças cardiovasculares.

Descritores: Esquizofrenia; Lipídeos; Dislipidemias; Obesidade; Agentes antipsicóticos

Abstract

Objective: First and second generation antipsychotics are associated with metabolic disturbances. A cross-sectional study was designed to follow outpatients at the Schizophrenia and Dementia Program at a major teaching hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) in order to verify whether second generation antipsychotics were associated with higher glucose and lipid levels regardless of age and gender. **Method:** Four metabolic parameters (cholesterol and fractions, glucose and triglycerides) and anthropometric measures were obtained from 124 consecutive adult outpatients diagnosed with schizophrenia by DSM-IV and ICD-10 with the Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders system using the same antipsychotic drug for at least 9 weeks. **Results:** Most patients had elevated BMI (76.6%) and dyslipidemia (84.7%). Clozapine users had lower HDL levels compared to

first generation antipsychotics users. Both groups had elevated body mass index ($p = 0.033$; OR = 3.3; 95%CI = 1.1-9.8) and second generation antipsychotics ($p = 0.021$; OR = 3.5; 95%CI = 1.1-11.2) showed significant effect, adjusted for age and gender in the logistic regression for dyslipidemia, and significant age effect for hyperglycemia ($p = 0.030$; OR = 1.1; 95%CI = 1.0-1.1). **Discussion:** There was statistically significant association between the use of second generation antipsychotics and dyslipidemia. It raises the issue of increased vulnerability of second generation antipsychotics-treated patients, regardless of age, as well as the need for assertive treatment for overweight and dyslipidemia in schizophrenia in order to reduce the risk of diabetes and cardiovascular disease.

Descriptors: Schizophrenia; Lipids; Dyslipidemias; Obesity; Antipsychotics agents

Introdução

Os antipsicóticos constituem o tratamento mais eficaz para pacientes portadores de esquizofrenia. No entanto, ambos, de primeira geração (APGs) e de segunda geração (ASGs), estão sendo implicados em efeitos adversos importantes, como o aumento de peso, alterações no perfil lipídico e no metabolismo da glicose, resultando em aumento de risco metabólico e cardiovascular^{1,2}.

A obesidade vem se tornando um grave problema de saúde pública pela crescente prevalência mundial³, e já está bem estabelecida sua relação com o desenvolvimento de co-morbidades como diabetes melito tipo II (DM), hipertensão e dislipidemia³.

Estudos recentes têm demonstrado uma prevalência de hiperglicemia e dislipidemia em pacientes tratados com ASGs, com evidência de maior associação com o uso de clozapina e olanzapina¹. Uma revisão de Allison e colaboradores, em 1999, evidenciaram uma diferença de uma perda de peso de 0,39 kg com molindona até o ganho de 4,45 kg com clozapina¹.

Adicionalmente, pacientes portadores de esquizofrenia apresentam maior risco de desenvolvimento de morbidades associadas com sedentarismo, tabagismo e dieta inadequada⁵.

Com base na experiência clínica apoiada nas crescentes publicações relacionando os antipsicóticos com ganho de peso acentuado e perfil lipídico aterogênico², delineou-se este estudo transversal, a fim de verificar se os antipsicóticos de nova geração estavam associados a maiores níveis séricos de glicose e lipídeos em pacientes esquizofrênicos crônicos atendidos em regime ambulatorial, independente de sexo e idade.

Método

1. Sujeitos:

Foram incluídos 124 pacientes adultos esquizofrênicos, encaminhados consecutivamente entre março de 2003 a agosto de 2005, atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demência (PRODESQ) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através do Sistema Único de Saúde/ SUS. Todos preencheram simultaneamente os critérios de diagnóstico de esquizofrenia do DSM-IV e do CID-10, através do sistema de diagnóstico OPCRIT⁶. Nenhum paciente tinha evidência de doença neurológica e abuso atual de substâncias psicoativas. Todos tinham quadro estabilizado e faziam uso de medicação antipsicótica há pelo menos 9 semanas. Todos os pacientes e familiares assinaram Consentimento Pós-Informação, aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (nº 05-212).

2. Coleta de dados:

Os pacientes receberam avaliações padronizadas: 1) Índice de massa corporal (IMC= kg/m^2) e percentual de gordura corporal (%GC) foram utilizados para avaliação antropométrica. O estado eutrófico foi definido como IMC de 18 a 24,9 kg/m^2 , sobrepeso de 25 a 29,9 kg/m^2 e obesidade acima de 30 kg/m^2 . Os dados de peso foram coletados através de uma balança digital eletrônica calibrada e a altura através de antropômetro. O %GC foi avaliado por um monitor de gordura e classificado como normal (mulheres <30% e homens <20%) e acima do normal (mulheres $\geq 30\%$ e homens $\geq 20\%$); 2) Avaliação bioquímica: os níveis séricos foram medidos após um período de 12 horas de jejum. A dislipidemia foi definida pela presença de um ou mais níveis séricos alterados⁷ (colesterol total >200mg/dl, colesterol-HDL <50mg/dl para mulheres e <40mg/dl para homens, colesterol-LDL >160mg/dl e TG >150mg/dl). A pré-diabete foi definida pela presença de nível de glicemia de jejum entre 100-125mg/dl e a DM com um nível de glicose de jejum ≥ 126 mg/dl ou uso atual de medicação anti-diabética⁸.

Os dados de medicação corrente foram obtidos dos prontuários do Hospital. O uso de antipsicóticos foi dividido em 4 categorias: ASGs sem clozapina (risperidona, olanzapina, amisulprida e ziprasidona), clozapina, APGs (haloperidol, pimozida, sulpirida, tioridazida, levomepromazina e clorpromazina) e combinação (utilização simultânea dos dois tipos de tratamento). Em todas as categorias foram incluídos os sujeitos que poderiam estar utilizando mais de um antipsicótico dentro da mesma geração. No grupo da clozapina, os sujeitos poderiam estar usando outros ASGs.

As informações de tabagismo e de prática de atividade física foram obtidas dos prontuários e/ ou do auto-relato dos pacientes. Foram considerados tabagistas os indivíduos com informação positiva do hábito de fumar. O número de cigarros/ dia não foi avaliado. O sedentarismo foi definido pela prática de atividade física de menos de 3 vezes por semana com duração mínima de 30 minutos.

3. Tratamento estatístico:

O tamanho amostral foi baseado em um estudo piloto de 30 pacientes. Foi obtido um total de 124 pacientes para um poder de 80%, nível de significância de 5% e uma diferença de 22% entre prevalências de dislipidemia entre os grupos (ASGs e APGs). As variáveis quantitativas e qualitativas foram descritas, respectivamente, por média (desvio padrão) ou mediana (percentis 25-75) e freqüências absolutas e relativas. Para comparar os grupos de medicamentos em relação às variáveis quantitativas, foram utilizados a Análise de Variância (ANOVA) ou o Teste de *Kruskal-Wallis*. Para comparar os grupos em relação às qualitativas, foi aplicado o Teste Qui-Quadrado de *Pearson*. Para comparar as variáveis estudadas em relação à

dislipidemia e hiperglicemia, foram aplicados o Teste *t-Student* ou o Teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. Todas as variáveis que apresentaram, na análise bivariada, $p \leq 0,25$ foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla no intuito de avaliar possíveis preditores da dislipidemia e hiperglicemia e também para controlar e apresentar variáveis de confusão e interação, respectivamente. A análise dos dados foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 10.0).

Resultados

A tabela 1 descreve as características demográficas e clínicas da amostra total e os 4 grupos de tratamento com a medicação antipsicótica: ASGs sem clozapina, clozapina, APGs e combinação. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade e ao HDL. Os usuários dos APGs foram significativamente mais velhos do que os do grupo da combinação.

O grupo dos usuários de clozapina apresentou menor HDL do que o grupo dos APGs.

Todos os pacientes apresentaram em média níveis elevados de IMC e cerca de $\frac{3}{4}$ (76,6%) situou-se na faixa de sobrepeso, independente do tipo de antipsicóticos.

A média da glicemia de jejum foi semelhante nos grupos, com exceção do grupo dos ASGs sem clozapina, indicando um estado de pré-diabete (≥ 100 mg/dL).

O modelo de regressão logística, para avaliar as variáveis preditoras de dislipidemia, evidenciou IMC acima do normal ($p=0,033$), apresentando um *odds ratio* ajustado de 3,3 (IC95%=1,1-9,8). Observou-se também uma diferença significativa no uso de ASGs em relação aos APGs ($p=0,031$), com *odds ratio* ajustado de 3,5 (IC95%=1,1-11,2).

A idade foi a única variável associada aos níveis de glicemia aumentados com *odds ratio* ajustado de 1,1 (IC95%=1,0-1,1), ou seja, pacientes esquizofrênicos têm 10% a mais de chance de apresentar hiperglicemia com o avanço de um ano de idade.

Discussão

No grupo estudado, o percentual de pacientes com IMC acima do normal foi quase o dobro do que aquele encontrado na população brasileira em geral (76% vs 40%)⁹, e este resultado está em conformidade com autores de outros países¹. Houve predominância de sobrepeso com tendência à obesidade e de excesso de gordura corporal em todos os grupos de tratamento, com prevalência aumentada de dislipidemia (84,70%).

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis de HDL em nosso estudo a qual não foi encontrada no estudo de Mackin¹⁰. Os pacientes com

clozapina apresentaram níveis mais baixos de HDL quando comparados com os que usavam APGs. Similarmente, nenhum dos estudos mostrou diferença significativa entre os tratamentos para os outros níveis séricos (colesterol-LDL e triglicerídeos).

No modelo de regressão logística, dois fatores de risco revelaram-se fortes preditores de dislipidemia: IMC acima do normal e ASGs.

Curiosamente, em nosso estudo, a idade não foi fator preditor para a dislipidemia, sendo que os pacientes do grupo dos APGs foram mais velhos em relação aos demais e apresentaram os menores índices de dislipidemia. Neste contexto, supõe-se que a medicação é um fator preditor de dislipidemia mais importante do que a idade.

Resultados similares foram encontrados em recente estudo transversal com 62 pacientes esquizofrênicos, onde o IMC aumentado foi associado significativamente com a dislipidemia¹¹. Hipóteses são sugeridas em relação ao surgimento da dislipidemia em indivíduos portadores de esquizofrenia. É bem estabelecida a relação da obesidade e do ganho de peso com alterações no perfil lipídico da população geral³. Portanto, é esperado que, já que os ASGs parecem ser mais responsáveis pelo ganho de peso nos pacientes esquizofrênicos⁴, seja também natural sua correlação com os níveis lipídicos séricos aumentados.

A associação entre antipsicóticos e insulina alterada e o aumento de diabetes em pacientes esquizofrênicos vem sendo relatada há várias décadas. Estudos recentes têm confirmado, cada vez mais, que o uso de antipsicóticos está associado ao aumento de novos diagnósticos de diabetes¹².

Encontramos uma alta prevalência de glicemia alterada (40,34%), considerando o ponto de corte de 100mg/d^{11,13}. Outros também encontraram uma alta prevalência de hiperglicemia usando diferentes pontos de corte^{11,13}.

Tem sido descrita uma relação progressiva entre hiperglicemia e risco para eventos cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, iniciando com níveis de glicose abaixo do limiar da diabetes, sendo recomendado o monitoramento sistemático dos níveis de glicose sanguíneos em usuários de antipsicóticos¹².

O modelo final de regressão logística revelou efeito da idade. Identificamos uma associação similar em um estudo prévio de 194 pacientes esquizofrênicos, onde os sujeitos com DM e tolerância à glicose diminuída foram significativamente mais velhos do que aqueles com perfil de glicose normal¹⁴. Mukherjee e colaboradores (1996), em um estudo prospectivo de 95 pacientes esquizofrênicos, não observaram diferença significativa entre a idade dos diabéticos e não diabéticos, porém a prevalência

aumentada de DM foi de 0% naqueles com idade inferior a 50 anos, 12,9% naqueles com idade entre 50 e 59 anos e 18,9% naqueles com idade entre 60 e 69 anos¹⁵.

A maior limitação deste estudo é seu desenho transversal, o qual não permite inferências de causa-efeito, não identificando os fatores de risco antes do início da doença. Não foram controladas variáveis culturais e sociais, envolvendo hábitos alimentares que podem refletir o comportamento alimentar, nem variáveis genéticas e psicológicas, potencialmente associadas na regulação do consumo alimentar. O estudo não incluiu, também, marcadores de sub-fenótipos, como história familiar de doença cardiovascular, de diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Apesar das limitações, é importante salientar que os achados referentes ao aumento da dislipidemia em pacientes esquizofrênicos apontam para o desenvolvimento de uma abordagem multidisciplinar abrangente sobre este grupo a fim de reduzir DM e riscos cardiovasculares.

Referências

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999a;156:1686–96.
2. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.
3. Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78 (Supl 1).
4. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry.* 2000;157: 975-1.
5. Meyer JM. A retrospective comparison of lipid, glucose, and weight changes at one year between olanzapine and risperidone treated inpatients, in Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Nashville, Tenn. ACNP, 2000.
6. Azevedo MHP, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A et al. Versão portuguesa da “entrevista diagnóstica para estudos genéticos”. *Psiquiatria Clínica* 1993; 4:213-17.
7. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 26:3160-3167, 2003.
9. Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA, 2004 183p:il. Available from: URL: <http://www.inca.gov.br/inquerito/>
10. Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia* 2005; 48:215-221.

11. Kato MM, Currier MB, Villaverde O, Gonzalez-Blanco M. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:115-118.
12. IPAP. Metabolic Side Effects and Management. 2004. Available from: <http://www.ipap.org/schiz/>
13. Sernyak MJ, Gulanski B, Leslie DL, Rosenheck R. Undiagnosed hyperglycemia in clozapine-treated patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:605-8.
14. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2003; 48: 345–7.
15. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37:68–73.

TABLE 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS AMBULATORIAIS EM DIFERENTES TRATAMENTOS DE ANTIPSICÓTICOS - HCPA/ 2005

Características	Amostra Total (n=124)	Tipo de Medicação				P
		ASGs sem Clozapina [#] (n=18)	Clozapina (n=52)	APGs (n=41)	Combinação (n=13)	
Gênero - n(%)						
Masculino	93 (75,0)	11 (61,1)	41 (78,8)	32 (78,0)	9 (69,2)	0,441*
Feminino	31 (25,0)	7 (38,9)	11 (21,2)	9 (22,0)	4 (30,8)	
Idade (anos) – Média ± DP	35,8 ± 9,8	34,9 ± 9,5	35,5 ± 10,0	38,4 ^a ± 9,3	29,9 ± 9,3	0,050**
Peso (Kg) - Média ± DP	83,8 ± 16,9	86,1 ± 17,7	84,7 ± 17,3	81,2 ± 16,4	84,8 ± 16,6	0,684**
IMC (Kg/m ²) - Média ± DP	28,8 ± 5,5	30,0 ± 5,5	28,8 ± 5,4	28,4 ± 6	28,8 ± 4,3	0,789**
%GC – Acima do normal - n(%)	99 (79,8)	15 (83,3)	42 (80,8)	32 (78,0)	10 (76,9)	0,603*
Triglicerídeos – Mediana (25°- 75°)	193,5 (111,0 – 292,0)	127,0 (80,8 – 270,3)	234,5 (120,3 – 324,3)	183,0 (106,0 – 252,0)	149,0 (76,0 – 232,5)	0,134***
Colesterol Total - Média ± DP	211,3 ± 51,0	206,8 ± 45,7	221,3 ± 50,9	205,3 ± 48,5	197,3 ± 58,6	0,299**
HDL – Abaixo do normal - n(%)	60 (48,4)	12 (66,7)	30 ^b (57,7)	12 (29,3)	6 (46,2)	0,019*
LDL - Média ± DP	122,2 ± 37,4	131,5 ± 36,8	123,2 ± 33,9	117,4 ± 37,1	120,0 ± 50,6	0,682**
Glicose – Média ± DP	104,3 ± 41,4	92,7 ± 10,7	105,8 ± 36,5	108,1 ± 57,6	102,3 ± 14,1	0,627**
Dislipidemia – n(%)	105 (84,7)	16 (88,9)	48 (92,3)	30 (73,2)	11 (84,6)	0,080*
Tempo de uso dos medicamentos (semanas) – Mediana (25°- 75°)	72,0 (19,5 – 161,0)	47,5 (21,0 – 93,8)	75,0 (27,0 – 161,0)	93,0 (19,0 – 161,0)	29,5 (9,3 – 60,0)	0,063***
Tabaco - n(%)	43 (34,7)	5 (27,8)	6 (11,5)	17(41,5)	3 (23,1)	0,880*
Atividade Física - n(%)	11 (8,9)	1 (5,6)	6 (11,5)	4 (9,8)	0 (0,0)	0,514*

ASGs: antipsicóticos de segunda geração; APGs: : antipsicóticos de primeira geração; IMC: índice de massa corporal; %GC: percentual de gordura corporal;

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade

[#] risperidona (n = 7); olanzapina (n = 6); ziprasidona (n = 2); olanzapina + amisulprida (n = 1); olanzapina + risperidona (n = 1); ziprasidona + risperidona (n = 1)

* Teste Qui-Quadrado

** Análise de Variância (ANOVA)

*** Teste *Kruskal-Wallis*

^a vs Combinação

^b vs APGs

**ARTIGO 2 (VERSÃO EM INGLÊS)
(BRIEF COMMUNICATION)**

**INCREASED DYSLIPIDEMIA IN SCHIZOPHRENIC OUTPATIENTS USING NEW
GENERATION ANTIPSYCHOTICS**

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Lísia Rejane Guimarães, Martha Guerra Belmonte de
Abreu, Clarissa Severino Gama, Maria Inês Lobato, Paulo Belmonte-de-Abreu

Rev Bras Psiquiatr 2006; 28 (4): 301-4

INCREASED DYSLIPIDEMIA IN SCHIZOPHRENIC OUTPATIENTS USING NEW GENERATION ANTIPSYCHOTICS

Dislipidemia aumentada em pacientes esquizofrênicos ambulatoriais *em uso de* antipsicóticos de nova geração utilizando antipsicóticos de nova geração

Short title: Dyslipidemia in schizophrenic outpatients

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo,¹ Lísia Rejane Guimarães,¹ Martha Guerra Belmonte de Abreu,² Clarissa Severino Gama,³ Maria Inês Lobato,³ Paulo Silva Belmonte-de-Abreu^{4,5}

¹Master's Degree student at the Psychiatry Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

² MSc in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

³ Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

⁴ Psychiatry and Legal Medicine Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

Schizophrenia and Dementia Program, Psychiatry Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

Study carried out at the Schizophrenia and Dementia Program, Psychiatry Department - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

Financing: Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação de Proteção Especial do Rio Grande do Sul (FPERGS).

Conflict of interests: none

Submitted: March 14, 2006

Accepted: June 25, 2006

Correspondence:

Carmen Lúcia Leitão Azevedo

Av. Cel Lucas de Oliveira, 2437/ 103

90.460-001 Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: nicao@terra.com.br

Abstract

Objective: First and second generation antipsychotics are associated with metabolic disturbances. A cross-sectional study was designed to follow outpatients at the Schizophrenia and Dementia Program at a major teaching hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) in order to verify whether second generation antipsychotics were associated with higher glucose and lipid levels regardless of age and gender. **Method:** Four metabolic parameters (cholesterol and fractions, glucose and triglycerides) and anthropometric measures were obtained from 124 consecutive adult outpatients diagnosed with schizophrenia by DSM-IV and ICD-10 with the Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders system using the same antipsychotic drug for at least 9 weeks. **Results:** Most patients had elevated BMI (76.6%) and dyslipidemia (84.7%). Clozapine users had lower HDL levels compared to first generation antipsychotics users. Both groups had elevated body mass index ($p = 0.033$; OR = 3.3; 95%CI = 1.1-9.8) and second generation antipsychotics ($p = 0.021$; OR = 3.5; 95%CI = 1.1-11.2) showed significant effect, adjusted for age and gender in the logistic regression for dyslipidemia, and significant age effect for hyperglycemia ($p = 0.030$; OR = 1.1; 95%CI = 1.0-1.1). **Discussion:** There was statistically significant association between the use of second generation antipsychotics and dyslipidemia. It raises the issue of increased vulnerability of second generation antipsychotics-treated patients, regardless of age, as well as the need for assertive treatment for overweight and dyslipidemia in schizophrenia in order to reduce the risk of diabetes and cardiovascular disease.

Descriptors: Schizophrenia; Lipids; Dyslipidemias; Obesity; Antipsychotics agents

Resumo

Objetivo: Antipsicóticos de primeira e de segunda geração estão implicados em alterações metabólicas. Foi elaborado este estudo transversal para verificar se os antipsicóticos de segunda geração estavam associados a maiores níveis de glicose e lipídeos, independente de idade e sexo, em pacientes atendidos no Programa de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Método:** Foram obtidos colesterol e frações, glicose e triglicerídeos séricos, e medidas antropométricas em 124 pacientes esquizofrênicos, encaminhados consecutivamente, diagnosticados pelo DSM-IV e CID-10 pelo sistema *Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders*, e em uso do mesmo antipsicótico por, no mínimo, nove semanas. **Resultados:** A maioria dos pacientes apresentou IMC elevado (76,6%) e dislipidemia (84,7%). Os usuários de clozapina apresentaram níveis de colesterol-HDL mais baixos

que os de antipsicóticos de primeira geração. O índice de massa corporal elevado ($p = 0,033$; OR = 3,3; IC95% = 1,1-9,8) e antipsicóticos de segunda geração ($p = 0,021$; OR = 3,5; IC95% = 1,1-11,2) mostraram efeito significativo, ajustado para idade e sexo, na regressão logística para dislipidemia, e efeito significativo de idade para hiperglicemia ($p = 0,030$; OR = 1,1; IC95% = 1,0-1,1). **Discussão:** Houve associação estatisticamente significativa entre o uso de antipsicóticos de segunda geração e dislipidemia. Isto levanta a questão da vulnerabilidade aumentada dos usuários de antipsicóticos de segunda geração, independente de idade, e a necessidade do tratamento adequado de sobrepeso e dislipidemia em esquizofrenia para reduzir o risco de diabetes e doenças cardiovasculares.

Descritores: Esquizofrenia; Lipídeos; Dislipidemias; Obesidade; Agentes antipsicóticos

Introduction

Antipsychotics are the most effective treatment for schizophrenic patients. Nevertheless, the use of both, first generation (FGAs) and second generation (SGAs) antipsychotics, involves important adverse effects, such as weight gain, lipid profile disturbances and glucose metabolism, resulting in metabolic and cardiovascular risk increase.¹⁻²

Obesity became a serious public health problem due to its growing prevalence around the world.³ Its association with the development of comorbidities such as type II diabetes mellitus (DM), hypertension and dyslipidemia is well-known.³

Recent studies have identified high prevalence of hyperglycemia and dyslipidemia in patients treated with SGAs, showing higher association mainly with clozapine and olanzapine.⁴⁻⁵ A review by Allison et al., in 1999, using several antipsychotics, evidenced, weight ranging from 0.39 kg loss with molindone to 4.45 kg gain with clozapine after 10 weeks of treatment.¹ Moreover, schizophrenic patients showed higher risk for morbidities associated with sedentary lifestyle, tobacco use and poor diet.⁵

Based on clinical experience, supported by recent publications relating antipsychotic drugs and weight gain and atherogenic lipid profile,² this cross-sectional study was designed to verify whether SGAs were associated with increased blood glucose and lipid levels in chronic schizophrenic outpatients, regardless of gender or age.

Method

1. Subjects

The study included 124 adult schizophrenic outpatients. Patients were consecutively recruited from March 2003 to August 2005 at a major teaching hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA). The subjects simultaneously met the schizophrenia diagnosis criteria of DSM-IV and ICD-10 assessed by the OPCRIT system.⁶ No patient had evidence of neurological disorder or current abuse of psychoactive substances. All had been stable under antipsychotic medication for at least 9 weeks. All patients and family members gave written informed consent to participate in this study which was approved by the Ethics Research Committee and Graduation Program of HCPA (# 05-212).

2. Data collection

Patients received standardized assessments: 1) Body mass index (BMI = kg/m²) and body fat percentage (BF%) were used for the anthropometric assessment.

Eutrophic status was defined as BMI from 18 to 24.9 kg/m², overweight from 25 to 29.9 kg/m², and obesity over 30 kg/m².⁷ Weight was collected through a calibrated electronic digital scale. Height was obtained through an anthropometer. BF% was assessed by a body fat monitor and classified as normal (women < 30% and men < 20%) and above normal (women ≥ 30% and men ≥ 20%); 2) Biochemical assessment: was measured after a 12-hour fasting period. Dyslipidemia was defined by one or more abnormal blood levels⁷ (total cholesterol > 200 mg/dL, HDL-cholesterol < 50 mg/dL for women and < 40 mg/dL for men, cholesterol-LDL > 160 mg/dL and triglycerides > 150 mg/dL). Pre-diabetes was defined by fasting glucose level between 100-125 mg/dL and DM by fasting glucose level ≥ 126 mg/dL or current use of anti-diabetes medication.⁸

Current medication was obtained from the patients' medical records. Antipsychotic use was divided into four categories: SGAs without clozapine (risperidone, clozapine, olanzapine, amisulpride and ziprasidone), clozapine, FGAs (haloperidol, pimozide, sulpiride, thioridazine, levomepromazine and chlorpromazine) and combination (simultaneous use of two kinds of treatment). All categories included subjects that could be using more than one antipsychotic drug within the same generation. In the clozapine group, subjects could be using other SGAs.

Tobacco use and physical activity data were obtained from medical records and/or patient's self-reports. Individuals whose records and/or self-reports were positive for tobacco use were considered smokers. The number of cigarettes a day was not assessed. Sedentary-lifestyle was defined by less than 30-minute exercises three times a week.

3. *Statistical treatment*

The sample size was based on a pilot study of 30 patients. A total of 124 patients were obtained for 80% power, 5% significance level and a 22% difference between prevalence of dyslipidemia between the groups (SGAs and FGAs). The quantitative and qualitative variables were respectively described as mean and standard deviation (SD) or median (25th-75th percentiles) and absolute and relative frequencies. Analyses of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis were used to compare medication according to quantitative variables. The Pearson's chi-square test was used to study the groups related to qualitative variables. Student's *t* test or the Mann-Whitney non-parametric test were used to compare the variables related to dyslipidemia and hyperglycemia. All variables with $p \leq 0.25$ in the bivariate analysis were included in the multiple logistic regression model in order to assess possible dyslipidemia and hyperglycemia predictors. The data analysis used SPSS 10.0.

Results

Table 1 describes demographic and clinical characteristics of the total sample and the 4 groups of antipsychotic drug treatment: SGAs without clozapine, clozapine, FGAs and combination. There was statistically significant difference between the groups regarding age and cholesterol-HDL. FGA users were significantly older than the combination group.

Clozapine users had lower cholesterol-HDL than FGA users.

All groups showed elevated BMI and around 3/4 (76.6%) were overweight. Fasting glucose level was similar in the groups, except for SGAs without clozapine, showing a pre-diabetes status (≥ 100 mg/dL).

The logistic regression model assessing the predictor variables for dyslipidemia evidenced above normal BMI ($p = 0.033$), with adjusted odds ratio of 3.3 and 95% confidence interval (95%CI) ranging from 1.1 to 9.8. There was also a significant difference in the use of SGAs compared to FGAs ($p = 0.031$), with adjusted odds ratio of 3.5 (95% CI = 1.1-11.2).

Age was the only variable associated with increased glucose levels, with adjusted odds ratio of 1.1 (95% CI = 1.0 -1.1), i.e., schizophrenic patients had a 10% increase in the risk of hyperglycemia as they get one year older.

Discussion

In the sample, the percentage of patients presenting BMI above normal was nearly twice as much as the general population in Brazil (76% versus 40%),⁹ and this result is in accordance with foreign authors.¹ There was predominance of overweight tending to obesity and excess body fat in all groups, with increased prevalence of dyslipidemia (84.70%).

There was significant difference between cholesterol-HDL levels in our study, which was not found in Mackin's study.¹⁰ Patients under clozapine had lower cholesterol-HDL levels when compared to FGA users. Likewise, for the other blood levels (cholesterol-LDL and triglycerides), both studies failed to show significant difference between the treatments.

In the logistic regression model, two risk factors appeared as strong predictors of dyslipidemia: BMI above normal and SGAs.

Remarkably, in our study, age was not a predictor for dyslipidemia, since FGA users were older and showed lower rates of dyslipidemia. In this context, it is assumed that, rather than age, drug use is a more important predictor factor for dyslipidemia.

Similar results were found in a recent cross-sectional study with 62 schizophrenic patients, in which increased BMI was associated with dyslipidemia.¹¹

There are several hypotheses explaining the increased dyslipidemia in schizophrenia. Obesity and weight gain are clearly associated with increased lipid profile in the general population.³ Therefore, it is expected that, once SGAs are likely to be more responsible for weight gain in schizophrenic patients,⁴ they will also be correlated with increased lipid levels.

The association between antipsychotic drugs, altered insulin metabolism and increased diabetes in schizophrenic patients has been reported for several decades. Recent studies confirmed the association of antipsychotic use with increase new onset diabetes.¹²

We found high prevalence of altered glucose profile (40.34%), considering the 100 mg/dL cut-off point. Others have also found high prevalence of hyperglycemia using different cut-off points.^{11,13}

There are descriptions of a progressive relationship between hyperglycemia and cardiovascular events, such as heart attack or stroke, with the risk beginning with glucose levels under diabetes cut-off points. Regular monitoring of blood glucose levels in antipsychotic users has been recommended.¹²

The final model of logistic regression showed increased effect of age. We identified a similar association in a previous study with 194 schizophrenic patients where subjects with DM and reduced glucose tolerance were significantly older than the ones with normal glucose profile.¹⁴ Mukherjee et al., in a prospective study of 95 schizophrenic patients, failed to find age difference between diabetic and non-diabetic patients. However, there was no difference in DM prevalence in the age group under 50 years old, although it showed a 12.9% increase in those between the ages of 50 and 59 and a 18.9% increase in those between the ages of 60 and 69.¹⁵

The greatest limitation of this study is its cross-sectional design, which does not allow for the identification of the putative risk factors before illness onset. Cultural and social variables involving eating habits were not controlled, as well as genetic and psychological variables potentially associated with the regulation of food consumption. The study failed to assess sub-phenotypes, such as family history of schizophrenia, diabetes, hypertension and dyslipidemia.

Despite the limitations, it is important to highlight that the findings of increased dyslipidemia in schizophrenic patients show the necessity of developing a comprehensive multidisciplinary approach to this group aiming to reduce DM and cardiovascular risk.

References

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
2. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(8):596-601.
3. Halpern A, Segal A, Ribeiro AB, Garrido A, Mady C, Fernandes F, Lorenzi G, Ramires JA, Zanela MT, Grinberg M, Macini M. Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(Suppl 1):1-13.
4. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Goff DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):975-81.
5. Meyer JM. A retrospective comparison of lipid, glucose, and weight changes at one year between olanzapine and risperidone treated inpatients. In: Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Nashville, Tenn: ACNP; 2000.
6. Azevedo MH, Valente J, Macedo A, Dourado A, Coelho I, Pato M, Pato C. Versão portuguesa da "Entrevista Diagnóstica para Estudos Genéticos". *Psiquiatr Clin*. 1993;14(4):213-7.
7. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
8. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA; 2004 186p:il. [citado 2 fev 2005] Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inquerito/>.

10. Mackin P, Watkinson HM, Young AH. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. *Diabetologia*. 2005;48(2):215-21.
11. Kato MM, Currier MB, Villaverde O, Gonzalez-Blanco M. The relation between body fat distribution and cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(3):115-8.
12. International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). Metabolic Side Effects and Management. 2004. [cited 2 fev 2005]. Available at: <http://www.ipap.org/schiz/>.
13. Sernyak MJ, Gulanski B, Leslie DL, Rosenheck R. Undiagnosed hyperglycemia in clozapine-treated patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(5):605-8.
14. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2003;48(5):345-7.
15. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 1996;37(1):68-73.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of schizophrenic outpatients under different antipsychotic treatments - HCPA/2005

Characteristics	Total sample (n = 124)	Type of medication				P
		SGAs without clozapine [#] (n = 18)	Clozapine (n = 52)	FGAs (n = 41)	Combination (n = 13)	
Gender – n (%)						
Male	93 (75.0)	11 (61.1)	41 (78.8)	32 (78.0)	9 (69.2)	0.441*
Female	31 (25.0)	7 (38.9)	11 (21.2)	9 (22.0)	4 (30.8)	
Age (years) – Mean ± SD	35.8 ± 9.8	34.9 ± 9.5	35.5 ± 10.0	38.4 ^a ± 9.3	29.9 ± 9.3	0.050**
Weight (Kg) - Mean ± SD	83.8 ± 16.9	86.1 ± 17.7	84.7 ± 17.3	81.2 ± 16.4	84.8 ± 16.6	0.684**
BMI (Kg/m²) - Mean ± SD	28.8 ± 5.5	30.0 ± 5.5	28.8 ± 5.4	28.4 ± 6	28.8 ± 4.3	0.789**
BF% - Above normal – n (%)	99 (79.8)	15 (83.3)	42 (80.8)	32 (78.0)	10 (76.9)	0.603*
Triglycerides - Median (25th-75th %ile)	193.5 (111.0-292.0)	127.0 (80.8-270.3)	234.5 (120.3-324.3)	183.0 (106.0-252.0)	149.0 (76.0-232.5)	0.134** *
Total cholesterol - Mean ± SD	211.3 ± 51.0	206.8 ± 45.7	221.3 ± 50.9	205.3 ± 48.5	197.3 ± 58.6	0.299**
HDL – Below normal – n (%)	60 (48.4)	12 (66.7)	30 ^b (57.7)	12 (29.3)	6 (46.2)	0.019*
LDL – Mean ± SD	122.2 ± 37.4	131.5 ± 36.8	123.2 ± 33.9	117.4 ± 37.1	120.0 ± 50.6	0.682**
Glucose - Mean ± SD	104.3 ± 41.4	92.7 ± 10.7	105.8 ± 36.5	108.1 ± 57.6	102.3 ± 14.1	0.627**
Dyslipidemia – n (%)	105 (84.7)	16 (88.9)	48 (92.3)	30 (73.2)	11 (84.6)	0.080*
Time using the drug (weeks) - Median (25th-75th %ile)	72.0 (19.5-161.0)	47.5 (21.0-93.8)	75.0 (27.0-161.0)	93.0 (19.0-161.0)	29.5 (9.3-60.0)	0.063** *
Tobacco use – n (%)	43 (34.7)	5 (27.8)	6 (11.5)	17(41.5)	3 (23.1)	0.880*
Physical activity – n (%)	11 (8.9)	1 (5.6)	6 (11.5)	4 (9.8)	0 (0.0)	0.514*

SGAs: second generation antipsychotics; FGAs: first generation antipsychotics; BMI: body mass index; BF %: body fat %; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein

[#]risperidone (n=7); olanzapine (n=6); ziprasidone (n=2); olanzapine + amisulpride (n=1); olanzapine + risperidone (n=1); ziprasidone + risperidone (n=1)

*Chi-square test

** Variance analysis (ANOVA)

*** Kruskal-Wallis test

^a vs Combination

^bvsFGAs

ARTIGO 3

(CARTA AOS EDITORES)

Alta taxa de Síndrome Metabólica em esquizofrenia no Brasil

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Lísia Rejane Guimarães, Martha Guerra Belmonte de Abreu, Maria Inês Rodrigues Lobato, Paulo Belmonte-de-Abreu

Submetido para publicação na Revista Brasileira de Psiquiatria

Alta taxa de Síndrome Metabólica em esquizofrenia no Brasil

Sr. Editor,

Crescentes evidências indicando alta relação entre doenças psiquiátricas graves e a síndrome metabólica (SM) vêm se impondo como uma importante questão de saúde pública. Cerca de 10% de portadores de esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão maior sofrem desta síndrome, a qual tem colaborado com o aumento da morbi-mortalidade neste grupo. O estudo da SM é dificultado pela ausência de consenso quanto à definição e pontos de corte dos seus componentes, repercutindo na prática clínica e nas políticas de saúde, sob a forma de baixo reconhecimento e manejo clínico¹. Nos Estados Unidos, sua prevalência ajustada para a idade foi estimada em 23,7% dos adultos² e tem mostrado frequência aumentada em pacientes esquizofrênicos, comparada com a população geral³. Não foram encontrados estudos de prevalência com dados representativos da população brasileira.

Em um estudo piloto transversal (n=124), com o objetivo de verificar a prevalência de SM em pacientes esquizofrênicos adultos com idade média de 35,81 anos (DP=9,8), sendo 93 (75%) homens, atendidos em um ambulatório de referência da rede pública, através do Sistema Único de Saúde/ SUS, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ RS, verificou-se uma prevalência de 55,55% de SM, conforme os critérios do “*National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III*” (ATPIII)¹. A amostra, encaminhada de forma consecutiva, constituiu-se de 32,40% em uso de antipsicóticos de primeira geração, 58,60% em uso de antipsicóticos de segunda geração e 9% em uso combinado dos dois tipos de tratamento. Todos os pacientes preencheram os critérios diagnósticos de esquizofrenia do DSM-IV e CID-10, através do sistema *OPCRIT* - “*Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders*”⁴ e mantinham quadro estável de medicação há, no mínimo, 9 semanas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e os pacientes e familiares assinaram termo de consentimento informado. Comparando a prevalência deste estudo brasileiro com a população geral dos Estados Unidos, obteve-se uma diferença estatística significativa, através do teste Qui-quadrado de ajustamento ($p < 0,001$).

Quando comparada com estudos de populações psiquiátricas similares de outros países, verificaram-se prevalências inferiores à brasileira, com diferenças estatisticamente significantes. Heiskanen et al³, Basu et al³ e Cohn et al³ constataram 37,1% ($p < 0,001$), 42,4% ($p = 0,005$) e 44,7% ($p = 0,016$) de pacientes portadores de SM, respectivamente.

A prevalência aumentada de SM em pacientes esquizofrênicos explica, em parte, a prevalência aumentada de diabete e risco cardiovascular nesta população³.

Atualmente, acredita-se que os antipsicóticos atípicos possam contribuir para o aumento destes riscos, embora seja difícil separar as anormalidades primárias associadas à doença daquelas que poderiam ser causadas pelos antipsicóticos.

Pacientes brasileiros com esquizofrenia mostraram maior prevalência da síndrome, comparada com amostras de três outros países. A diferença levanta questões de erro tipo alfa ou de real diferença associada à cultura ou hábitos alimentares.

Assim, os autores recomendam a inclusão de avaliações clínicas padronizadas, basais e periódicas, nos protocolos de tratamento destes pacientes para a detecção precoce de risco. Ao mesmo tempo, recomendam a difusão das diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da SM. Alertam, ainda, para a necessidade de estudos controlados envolvendo diferentes grupos de transtornos mentais que progressivamente têm aumentado o uso de antipsicóticos.

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo - Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Lísia Rejane Guimarães - Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Martha Guerra Belmonte de Abreu – Programa de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Maria Inês Rodrigues Lobato – Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Paulo Belmonte-de-Abreu - Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, Coordenador do Programa de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Psiquiatria do HCPA.

Referências

1. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). SBH, 2005.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-9.
3. Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. Medscape Psychiatry & Mental Health. 2005; 8(1): 2005 Medscape. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>
4. Azevedo MHP et al. Versão portuguesa da “entrevista diagnóstica para estudos genéticos”. Psiquiatria Clínica 1993; 4: 213-217.

Financiamento: Inexistente

Conflito de interesses: Inexistente

Endereço para correspondência: Paulo Belmonte-de-Abreu. Rua Engenheiro Álvaro Nunes Pereira, nº 340/1107, Bairro Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS/ Brasil. CEP: 90570-110

Telefone: (51) 33462977 – e-mail: pabreu@orion.ufrgs.br

ARTIGO 4 (VERSÃO EM PORTUGUÊS)

**SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA EM
ATENDIMENTO AMBULATORIAL**

**Metabolic syndrome in schizophrenia outpatients using new generation
antipsychotics**

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Lísia Rejane Guimarães, Martha Guerra Belmonte de
Abreu, Clarissa Severino Gama, Maria Inês Lobato, Paulo Belmonte-de-Abreu

Será submetido (versão em inglês) para publicação no Journal Clinical of Psychiatry

SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL

Título abreviado: Síndrome metabólica em esquizofrenia

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo¹, Lísia Rejane Guimarães¹, Martha Guerra Belmonte de Abreu², Clarissa Severino Gama³, Maria Inês Lobato³, Paulo Belmonte-de-Abreu⁴

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

² Mestre em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

³ Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

⁴ Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

Estudo realizado no Programa de Esquizofrenia e Demência, Departamento de Psiquiatria - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

Financiamento: Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação de Proteção Especial do Rio Grande do Sul (FPERGS)

Correspondência:

Carmen Lúcia Leitão Azevedo

Av. Cel. Lucas de Oliveira, 2437/ 103

90.460-02 Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: nicao@terra.com.br

Resumo

Objetivo: Avaliar a frequência de síndrome metabólica (SM) e fatores associados em pacientes esquizofrênicos adultos crônicos atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do Sistema Único de Saúde/ SUS.

Método: Este estudo transversal incluiu 124 pacientes encaminhados consecutivamente, com diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do DSM-IV e do CID-10, através do sistema “*Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders*”. Foram avaliados para SM, segundo o *National Cholesterol Education Program*, modificado para a glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL) e para a circunferência da cintura substituída pelo índice de massa corporal em alguns casos em que não foi possível obter a medida. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento e estavam em tratamento de antipsicóticos há, pelo menos, 9 semanas. **Resultados:** Este estudo encontrou uma prevalência de 55,6% de síndrome metabólica. Sendo os fatores preditores para a síndrome metabólica a idade ($OR=1,19$; IC 95% = 1,08-1,32) e o uso de clozapina ($OR=8,29$; IC 95% = 1,70-40,39). **Discussão:** Comparando a prevalência de síndrome metabólica dos pacientes com esquizofrenia do estudo encontramos uma diferença estatisticamente significativa em relação à população geral dos Estados Unidos. O estudo demonstrou que a prevalência de síndrome metabólica aumenta de forma progressiva de acordo com o aumento da idade corroborando com os estudos de população geral e o uso da clozapina mostrou-se um preditor importante, talvez devido à sua associação com o ganho de peso e alterações metabólicas quando comparada com os demais antipsicóticos.

Termos de indexação: esquizofrenia; síndrome metabólica; antipsicóticos.

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por várias alterações metabólicas inter-relacionadas, incluindo obesidade, dislipidemia, hipertensão e diabetes melito (DM), e representa, como um todo, um conjunto de fatores de risco cardiovasculares. Os critérios mais utilizados correntemente para diagnóstico da síndrome são os propostos pelo *National Cholesterol Education Program ATP III* (NCEP). São eles: (a) circunferência abdominal >102 cm para homens e >88 cm para mulheres; (b) triglicerídeos \geq 150mg/dL; (c) colesterol de alta densidade (HDL) < 40mg/dL para homens ou < 50 mg para mulheres; (d) glicemia de jejum \geq 110 mg/dL e (e) pressão sanguínea \geq 130/85 mmHg¹.

Outros fatores associados com a síndrome metabólica são: hiperfagia, aumento da proporção de gordura na dieta, tabagismo, consumo de álcool excessivo, baixa atividade física, anormalidades na coagulação sanguínea com o aumento da adesividade plaquetária e do inibidor do ativador do plasminogênio, alterações da fisiologia do tecido adiposo, anormalidades nos hormônios sexuais incluindo androgênios aumentados em mulheres e diminuídos nos homens, alteração da função adrenal pituitária, incluindo hipercortisolemia e aumento dos glicocorticóides, alterações da função hepática, alterações da fisiologia do tecido adiposo e neuropatia¹.

Como o seu diagnóstico varia conforme a população e conforme os critérios utilizados para avaliação e, apesar das condições inerentes à síndrome serem amplamente reconhecidas por contribuir significativamente para a morbi-mortalidade prematura por doenças cardiovasculares, não há um dado de sua prevalência mundial². Um grande estudo populacional, nos Estados Unidos, estimou sua prevalência de aproximadamente 24% da população adulta e entre 50 a 60% na população acima de 50 anos, dependendo do critério utilizado e das características da população estudada, variando as taxas de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,75 a 40,5% em mulheres³. Em indivíduos portadores de esquizofrenia existem poucos dados a respeito. Heiskanen⁴, Basu⁵, Cohn⁶ e Kato⁷ mostraram evidências de maior frequência de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, comparada com a população geral.

Os antipsicóticos de segunda geração (ASGs) são amplamente utilizados no tratamento da esquizofrenia, apresentando benefícios superiores com tamanho modesto (*effect size* de 0,15 a 0,48) comparados com os antipsicóticos de primeira geração (APGs), devido ao efeito diferencial sobre vários sintomas, incluindo efeitos extrapiramidais e discinesia tardia⁸. No entanto, seu uso tem sido associado a aumento de peso, início de diabetes melito e aumento de perfil lipídico aterogênico⁹. Embora estas alterações sejam evidenciadas em ambos os tipos de tratamento,

estudos têm evidenciado risco aumentado em pelo menos dois dos novos (olanzapina e clozapina)⁹⁻¹². Considerando a relação clínica entre a síndrome metabólica, a esquizofrenia, o uso de antipsicóticos e a ausência de estudos no meio, delineou-se este estudo transversal a fim de verificar a frequência da síndrome em pacientes esquizofrênicos adultos crônicos atendidos no Programa de Atendimento do Ambulatório de Esquizofrenia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de acordo com o tipo de antipsicótico usado, ajustando/ controlando potenciais confundidores (idade, sexo, tempo de uso de medicação, atividade física e uso de tabaco).

Método

1. Sujeitos:

Para este estudo foi utilizado um método de amostragem consecutiva. Foram incluídos 124 pacientes com esquizofrenia, com idade de 18 anos ou mais (93 homens), atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demências (PRODESQ) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), através do Sistema Único de Saúde/ SUS. Todos os sujeitos preencheram, simultaneamente, os critérios de diagnóstico de esquizofrenia do DSM-IV e do CID-10, através do sistema de diagnóstico *OPCRIT*^{13,14} e tinham quadro estabilizado, com uso de medicação antipsicótica há pelo menos 9 semanas. Nenhum paciente tinha evidência de doença neurológica e de abuso atual de drogas psicoativas. Todos os pacientes e familiares assinaram Consentimento Pós-Infomação, aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA – GPPG, sob número 01-130, e aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, sob Parecer n° 1162/2001, com registro n° 2894.

Do total de 124 sujeitos, 7 (5,6%) não foram avaliados para a síndrome metabólica por falta de dados de pressão arterial.

2. Coleta de dados:

Os pacientes foram submetidos a avaliações padronizadas para a determinação da SM: (a) Avaliação antropométrica - avaliação do índice de massa corporal ($IMC=kg/m^2$) e da circunferência da cintura (CC). O IMC foi classificado segundo os critérios do *Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*¹⁵ onde o estado eutrófico é definido como um IMC de 18 a 24,9 Kg/m^2 , o sobrepeso de 25 a 29,9 Kg/m^2 e a obesidade acima de 30 Kg/m^2 . Os dados de peso foram coletados através de uma balança digital eletrônica calibrada, com variação de 50 gramas e capacidade máxima de 150 kg, onde os pacientes foram posicionados em pé no centro da base da balança, descalços e com roupas leves, sendo que estas foram descontadas através de estimativa-padrão,

previamente padronizada pelos pesquisadores. A altura foi obtida através de antropômetro afixado na parede, com variação de 0,1 cm, onde os indivíduos eram posicionados em pé, descalços, com os calcanhares unidos, costas retas e os braços estendidos ao longo do corpo. A circunferência da cintura foi tomada na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior com o paciente em pé; (b) Avaliação bioquímica - foi obtida através da coleta de sangue venoso periférico dos pacientes após 12 horas de jejum. Foram medidos os níveis séricos de triglicerídeos (TG), colesterol-HDL (HDL) e a glicemia e, após, determinados em analisadores químicos automatizados, usando as técnicas-padrão do próprio Hospital; (c) Avaliação da pressão arterial - foram aferidas no mínimo duas medidas de pressão por consulta com o paciente sentado, após 5 minutos de repouso, com os procedimentos-padrão.

Para o diagnóstico de síndrome metabólica foi utilizado o critério do *ATP III*¹, modificado em dois de seus componentes: (a) glicemia de jejum, que seguiu os parâmetros do *Expert Committee on the Diagnosis of Diabetes Mellitus (2003)*¹⁶ e (b) circunferência da cintura, que foi substituída pelos autores pelo IMC¹⁷, em alguns casos em que a medida não foi possível ser obtida¹⁷. Os pontos de corte incluíram: (a) CC > 102 cm em homens ou 88 cm em mulheres (ou IMC ≥ 30 kg/m²); (b) níveis de triglicerídeos séricos de jejum $150 \geq$ ml/ dL; (c) lipoproteínas de alta densidade de jejum (colesterol-HDL) < 40 mg/ dL em homens ou < 50 mg/ dL em mulheres; (d) pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; e (e) glicemia de jejum ≥ 100 mg/ dL. Os sujeitos que tiveram a presença de no mínimo 3 dos 5 critérios foram definidos como tendo síndrome metabólica¹. Adicionalmente, foi avaliada a dislipidemia, a qual foi definida pela presença de um ou mais níveis séricos alterados¹.

Os dados de medicação de uso corrente foram obtidos dos prontuários do Hospital. O uso de antipsicóticos foi dividido em 3 categorias: APGs (haloperidol, pimozida, sulpirida, tioridazida, levomepromazina e clorpromazina), ASGs (risperidona, clozapina, olanzapina, amisulprida e ziprasidona) e antipsicóticos combinados de primeira e de segunda geração (APSGs). Esta última categoria refere-se à utilização simultânea dos dois tipos de tratamento. Em todas as categorias foram incluídos os sujeitos que poderiam estar utilizando mais de um antipsicótico dentro da mesma geração. Quando da análise interna entre os subgrupos de medicamentos de segunda geração (risperidona, olanzapina e clozapina) e o grupo dos APGs em relação a todas as variáveis, a categoria dos APGs obedeceu alguns critérios de inclusão (n° de sujeitos ≥ 6 e o uso corrente de somente uma classe de antipsicótico). As médias das doses diárias de antipsicóticos, foram transformadas para o equivalente de clorpromazina. A variável HDL foi dicotomizada em normal e abaixo do normal devido aos diferentes pontos de corte para o sexo.

As informações de tabagismo e de prática de atividade física foram obtidas por auto-relato e complementadas com os prontuários dos pacientes. Foram considerados tabagistas os indivíduos cujo registro no prontuário e/ ou auto-relato indicava a informação positiva para o hábito de fumar, não sendo considerado o número de cigarros/ dia. Foram considerados sedentários os indivíduos que negavam a prática de atividade física regular, de duração mínima de 30 minutos, frequência mínima de 4 vezes por semana¹⁹.

3. Tratamento Estatístico:

As variáveis quantitativas e qualitativas foram descritas, respectivamente, por média e desvio padrão, ou mediana e percentis 25-75 e frequências absolutas e relativas. Para comparar os grupos (com e sem síndrome metabólica) em relação às variáveis quantitativas com distribuição normal ou assimétrica foram aplicados, respectivamente, o Teste *t-Student* ou o Teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. Para as variáveis qualitativas, foram aplicados os testes Qui-Quadrado ou Exato de *Fisher*. Todas as variáveis que apresentaram, na análise bivariada, $p \leq 0,25$ foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla no intuito de avaliar possíveis preditores da síndrome metabólica e também para controlar possíveis variáveis de confusão. O nível de significância adotado foi de 5% e a análise dos dados foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS 10.1)*²⁰.

Resultados

A tabela 1 descreve as características demográficas e clínicas da amostra de acordo com a ocorrência de síndrome metabólica. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade, IMC, colesterol total e dislipidemia. O grupo de pacientes com síndrome metabólica apresentou uma média de idade significativamente maior (média = 38,5; DP = 10,2) do que o grupo sem síndrome (média = 32,6; DP = 8,8).

A descrição dos componentes da síndrome metabólica é apresentada na tabela 2. Constatou-se diferença estatística significativa em todos os componentes, sendo que os indivíduos com a síndrome apresentaram níveis mais elevados em todos os critérios.

A tabela 3 apresenta as características do tratamento com medicação antipsicótica, conforme a presença ou não de síndrome metabólica. Observou-se diferença estatística significativa apenas em relação ao uso de antipsicóticos de segunda geração e, dentro desta categoria, somente os sujeitos que utilizavam clozapina apresentaram uma maior prevalência de síndrome metabólica.

Na regressão logística (tabela 4), para avaliar as variáveis preditoras da síndrome metabólica, houve diferença estatisticamente significativa em relação à idade ($p=0,001$), apresentando um *odds ratio* ajustado de 1,19 (IC95%=1,08-1,32). Observou-se também uma diferença significativa quanto ao uso de clozapina em relação aos APGs ($p=0,009$), onde houve um *odds ratio* ajustado de 8,29 (IC95% = 1,70-40,39).

Discussão

Encontramos neste estudo, com pacientes esquizofrênicos não internados, uma taxa de 55,55% de síndrome metabólica. Como não foram encontrados dados prevalentes representativos da população brasileira, comparamos os resultados deste estudo com um grande estudo populacional nos Estados Unidos³ (23,7%) e obtivemos uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em relação ao presente estudo. Estes resultados são consoantes com a literatura, demonstrando que pacientes esquizofrênicos apresentam uma maior prevalência de SM⁴⁻⁷.

Em nosso conhecimento, foram publicados quatro estudos transversais, segundo o critério NCEP¹, evidenciando a presença da síndrome em pacientes portadores de esquizofrenia em uso de antipsicóticos⁴⁻⁷. Heiskanen e colaboradores⁴ realizaram o estudo na Finlândia, com 35 pacientes esquizofrênicos em controle ambulatorial, e encontraram a taxa de 37,1% de SM, 2 a 4 vezes maior que a prevalência na população geral de seu país. Basu e colaboradores⁵ obtiveram uma prevalência de 42,4% em uma amostra norte-americana ($n = 33$), de pacientes esquizofrênicos ambulatoriais, sendo esta prevalência quase o dobro da população geral daquele país. Cohn e colaboradores⁶ encontraram resultados similares no Canadá ($n = 240$), com uma prevalência de 44,7% de síndrome metabólica entre pacientes esquizofrênicos. Esta, comparada com a população geral norte-americana, apresentou quase o dobro da prevalência. No estudo de Kato e colaboradores⁷ ($n = 48$), foi registrada uma prevalência quase três vezes maior do que a população geral, com uma taxa de 63% da síndrome entre os pacientes recrutados em uma clínica psiquiátrica nos Estados Unidos.

Comparando nossos resultados com os dos três outros países, verificaram-se prevalências inferiores nos estudos de Heiskanen⁴⁻⁶, com diferenças estatisticamente significantes ($p<0,001$, $p=0,005$ e $p=0,016$, respectivamente).

É bem estabelecida a relação entre aumento de peso e aumento dos riscos para o desenvolvimento da SM, bem como a associação entre adiposidade visceral ou sobrepeso e obesidade e a SM². Estudos com pacientes esquizofrênicos evidenciam,

também, que na presença de síndrome metabólica, o IMC dos pacientes é significativamente mais alto em relação ao dos que não têm síndrome.

Apesar do grupo com síndrome metabólica apresentar maior percentual de dislipidemia e glicemia de jejum alterado (pré-diabete e /ou diabete), é importante ressaltar a alta prevalência encontrada na amostra total (84,7% e 40,34%, respectivamente). Estes resultados confirmam os dados da literatura, que relatam que indivíduos com SM apresentam risco aumentado para desenvolver diabete melito e doenças cardiovasculares³.

Na regressão logística, houve uma associação estatisticamente significativa entre a idade e a síndrome. Desta forma, indivíduos um ano mais velhos apresentam uma chance 1,9 vezes maior de desenvolver SM. Estes resultados suportam o estudo de Ford e colaboradores de 2002³, onde foi demonstrado que a prevalência de SM aumenta de forma progressiva de acordo com o aumento da idade. O envelhecimento liga-se ao ganho ponderal por se associar a fatores como declínio na taxa de metabolismo basal em consequência da perda de massa muscular, diminuição da atividade física e aumento do consumo alimentar²¹, sendo que estes dois últimos são comumente descritos na esquizofrenia²².

Em nosso estudo, encontrou-se uma associação entre o uso de clozapina e a presença de síndrome metabólica, a qual não foi encontrada nos estudos de Kato⁷ e de Heiskanen⁴. A associação mostrou que sujeitos em uso de clozapina apresentam uma chance 8,29 vezes maior de desenvolver síndrome metabólica.

A literatura suporta o achado de que a clozapina está mais associada a ganho de peso do que outros antipsicóticos atípicos, afora a olanzapina, que no estudo não mostrou associação mas que, em geral, está associada igualmente a ganho de peso. Existem, também, diferenças entre os antipsicóticos atípicos em relação ao risco relativo para valores aumentados de triglicérides e lipídios, hiperglicemia e diabete melito tipo 2. O aumento destes riscos, bem como o aumento no peso corporal esta ligado ao uso de clozapina e olanzapina^{9,10,23-25}. No estudo, os parâmetros estão aumentados nos usuários de ASGs. Em especial, os triglicérides estão duas vezes aumentados nos portadores de síndrome metabólica e o HDL é três vezes mais freqüente na SM.

As limitações deste estudo incluem seu desenho transversal, o qual não permite inferências de causa-efeito dos resultados, dificultando a identificação das variáveis potencialmente ativas no início da doença e a participação relativa dos antipsicóticos no desenvolvimento da síndrome metabólica. Houve também limitação em relação ao tamanho da amostra em relação à risperidona, dificultando uma melhor

distribuição entre os sujeitos nas categorias específicas de medicamentos, a qual poderia permitir maior abrangência nas associações entre variáveis.

O tratamento da esquizofrenia, além de incluir trocas de antipsicóticos com dosagens diversas, inclui a prática da polifarmácia com outros tipos de medicamentos, como o uso de anticonvulsivantes, que podem ter ações diretas, ou em interação com outros agentes, sobre o ganho de peso e alterações metabólicas²⁶. Não foram incluídas variáveis culturais e sociais, relacionadas a comportamento alimentar, nem variáveis genéticas e psicológicas, com potencial associação na regulação do consumo alimentar²⁷.

O estudo não controlou, também, marcadores de sub-fenótipos, como história familiar de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão e dislipidemia.

Desta forma, faz-se necessários estudos prospectivos controlados, com maior tamanho amostral, para verificar o efeito de cada medicamento com o respectivo tempo de uso e dosagens, associando variáveis que incluam controle de ingestão, gasto energético, fatores culturais/ sociais, mecanismos neurobiológicos, e marcadores fenotípicos e farmacogenômicos.

Apesar das limitações, o estudo ilustra a alta prevalência de risco cardiovascular identificado pela SM nestes pacientes e permite levantar hipóteses em relação à maior predominância do evento em relação a outros países, incluindo possíveis diferenciais referentes à amostragem, dosagens mais altas de determinados medicamentos interagindo com os antipsicóticos, tipo de alimentação, cultura de comoradia com os pais, independente da idade e, talvez por este motivo, ensejando maior oferta de alimentos, falta de tratamento psicossocial, dentre outras.

Similarmente às recomendações de vários autores^{4-7,9,26,28-34}, reforçamos a necessidade de atenção especial aos pacientes psiquiátricos que apresentam um maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares.

É importante o envolvimento dos diferentes sistemas de saúde (público e privado), oferecendo suporte social e financeiro na otimização do tratamento de pacientes psiquiátricos³⁵. Neste contexto, torna-se imprescindível um novo modelo de atendimento, orientado por uma ação multidisciplinar que inclua profissionais nutricionistas, considerando a essencialidade de ações educativas em alimentação e nutrição para a formulação de qualquer programa de intervenção. Estas ações podem vir a facilitar a montagem de estudos de *follow-up* em saúde física junto aos atendimentos psiquiátricos com a finalidade de detecção e tratamento precoce de risco cardiovascular e, igualmente, podem reduzir o problema de obesidade e síndrome metabólica nesta população.

Referências

1. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
2. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:1-24.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
4. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575–9.
5. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, Jhon V, Parepally H, Gershon S, and others. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6:314-318.
6. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary hearth disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-760.
7. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:74-77.
8. Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with antipsychotic use. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 27): 3-4.
9. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.
10. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, and others. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686–96.
11. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP and others. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999b; 60:215-220.
12. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, and others. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 7:4-18.

13. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:764-70.
14. Azevedo MHP, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A, and others. Versão portuguesa da “entrevista diagnóstica para estudos genéticos”. *Psiquiatria Clínica* 1993; 4: 213-17.
15. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:899-91.7
16. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
- 17- Hunninghake DB, Ballantyne CM, Maccubbin DL, Shah AK, Gumbiner B, Mitchel YB. Comparative effects of simvastatin and atorvastatin in hypercholesterolemic patients with characteristics of metabolic syndrome. *Clin Ther* 2003; 25(10):2631-3.
18. Pádua AC, Gama GS, Lobato MIR, Belmonte-de-Abreu PS. Esquizofrenia. In: Cordioli AV e colaboradores. *Psicofármacos: Consulta Rápida*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2005. p. 343-49.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia: U.S; 1996. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Accessed 10/10/2002. Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/sgr/>
20. SPSS Inc. SPSS Version 10.1.Chicago (IL): SPSS Inc; 2000.
21. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):563S-72S.
22. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences* 2002; 71:239-257.
23. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, and others. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157:975 -1.
24. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. *Can J Psychiatry* 2001; 46:273-281.
25. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:425-433.

26. Wirshing D. Esquizofrenia e obesidade: impacto dos medicamentos antipsicóticos. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 18).
27. Wilson GT, Fairburn CG. Cognitive treatments of eating disorders. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:261-9.
28. Goff DC, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, and others. Medical Morbidity and Mortality in Schizophrenia: Guidelines for Psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:183-194.
29. IPAP. Metabolic Side Effects and Management. 2004. Available from: <http://www.ipap.org/schiz/>
30. Sacks FM. Síndrome metabólica: epidemiologia e conseqüências. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 18):3-12.
31. Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(suppl 2):8-13.
32. Holt RIG, Peverlet RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21:515-523.
33. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(suppl 1):7-14.
34. Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. *Medscape Psychiatry & Mental Health*. 2005; 8(1): 2005 Medscape. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>
35. Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Abreu PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2004; 26(1):21-8.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL CONFORME O CRITÉRIO DE SÍNDROME METABÓLICA – PRODESQ/ HCPA - 2005

Características	Com síndrome metabólica (n=65)	Sem síndrome metabólica (n=52)	P
Sexo masculino – n(%)	47 (72,3)	42 (80,8)	0,396*
Idade (em anos) – Média ± DP	38,5 ± 10,2	32,6 ± 8,8	0,001***
IMC (em Kg/m ²) – Média ± DP	31,5 ± 5,7	25,8 ± 3,6	<0,001***
Colesterol Total – Média ± DP	224,0 ± 52,9	197,5 ± 44,5	0,005***
LDL – Média ± DP	123,1 ± 39,7	122,6 ± 36,1	0,951***
Dislipidemia – n(%)	61 (93,8)	37 (71,2)	0,002*
Tempo de uso da medicação (em semanas) – Mediana (P25 – P75)	75,0 (27,0 – 148,0)	63,5 (11,5 – 161,0)	0,583#
Equivalência de clorpromazina – Mediana (P25 – P75)	500,0 (300,0 – 645,8)	400,0 (300,0 – 625,0)	0,304#
Tabagismo – n(%)	24 (36,9)	17 (32,7)	0,399*
Sedentarismo – n(%)	61 (93,8)	46 (88,5)	0,169**

IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade

* Valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

** Valor obtido pelo Teste Exato de Fisher

*** Valor obtido pelo Teste *t-Student*

Valor obtido pelo Teste de *Mann-Whitney*

TABELA 2 – COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA ENTRE PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL – PRODESQ/ HCPA - 2005

Componentes	Com síndrome metabólica (n=65)	Sem síndrome metabólica (n=52)	P
Pressão Arterial (mm Hg) – Média ± DP			
Sistólica	133,0 ± 17,0	118,3 ± 7,6	<0,001*
Diastólica	88,4 ± 13,7	79,6 ± 6,5	0,002*
Triglicérides – Mediana (P25 – P75)	270,0 (195,0 – 424,0)	120,5 (84,3 – 168,5)	< 0,001**
HDL abaixo do normal - n(%)	42 (64,6)	13 (25,0)	< 0,001***
Glicose – Média ± DP	115,2 ± 55,0	92,9 ± 6,9	0,002*
Obesidade central – n(%)	48 (73,8)	9 (17,3)	< 0,001***

HDL: lipoproteína de alta densidade

* Valor obtido pelo Teste *t-Student*

** Valor obtido pelo Teste de *Mann-Whitney*

*** Valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DO TRATAMENTO COM MEDICAÇÃO ANTIPSICÓTICA CONFORME A PRESENÇA DE SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL - PRODESQ/ HCPA - 2005

Variáveis	Com síndrome metabólica (n=65)	Sem síndrome metabólica (n=52)	P
Classificação dos Antipsicóticos – n(%)			
ASGs (n=66)	40 (61,5)	26 (50,0)	0,263*
APGs (n=38)	17 (26,2)	21 (40,4)	
APSGs (n=13)	8 (12,3)	5 (9,6)	
Tipos de ASGs – n(%)			
Risperidona (n=7)	1 (2,9)	6 (27,3)	0,029*
Clozapina (n=45)	30 (88,2) ^a	15 (62,5)	
Olanzapina (n=6)	3 (8,8)	3 (12,5)	
Duração do tratamento (semanas) – Mediana (P25–75)			
Risperidona	88,0 (88,0 – 88,0)	81,5 (53,3 – 95,0)	0,571**
Clozapina	79,5 (32,8 – 161,0)	79,0 (9,0 – 161,0)	0,980**
Olanzapina	36,0 (22,0 – 143,0)	27,0 (9,0 – 111,0)	0,700**

ASGs: antipsicóticos de segunda geração; APGs: antipsicóticos de primeira geração;

APSGs: tratamento simultâneo com antipsicóticos de primeira e de segunda geração

* Valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

** Valor obtido pelo Teste de *Mann-Whitney*

^a vs risperidona

TABELA 4 – ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA AS VARIÁVEIS PREDITORAS DA SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL– PRODESQ/ HCPA - 2005

Variáveis	OR _{bruto} (IC 95%)	OR _{ajustado} (IC 95%)	P
Idade	-	1,19 (1,08 – 1,32)	0,001
IMC			
Normal	1,0	1,0	
Acima do Normal	5,62 (2,15 – 14,71)	3,73 (0,29 – 48,37)	0,315
Colesterol Total	-	1,00 (0,99 – 1,02)	0,936
Atividade Física			
Não sedentário	1,0	1,0	
Sedentário	2,81 (0,74 – 10,75)	1,24 (0,19 – 8,15)	0,823
Tipo de Medicação			
Risperidona	-	0,34 (0,02 – 5,72)	0,337
Clozapina	-	8,29 (1,70 – 40,39)	0,009
Olanzapina	-	2,11 (0,15 – 30,48)	0,584
APGs	-	1,0	

OR: odds ratio; IMC: índice de massa corporal; APGs: antipsicóticos de primeira geração

ARTIGO 4 (VERSÃO EM INGLÊS)

METABOLIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENIC OUTPATIENTS

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Lísia Rejane Guimarães, Martha Guerra Belmonte de Abreu, Clarissa Severino Gama, Maria Inês Lobato, Paulo Belmonte-de-Abreu

Será submetido (versão em inglês) para publicação no Journal Clinical of Psychiatry

METABOLIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENIC OUTPATIENTS

Short title: Metabolic syndrome in schizophrenia

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo,¹ Lísia Rejane Guimarães,¹ Martha Guerra Belmonte de Abreu,² Clarissa Severino Gama,³ Maria Inês Lobato,³ Paulo Silva Belmonte-de-Abreu^{4,5}

¹Master's Degree student at the Psychiatry Graduation Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

² MSc in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

³ Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

⁴ Psychiatry and Legal Medicine Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

Schizophrenia and Dementia Program, Psychiatry Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

Study carried out at the Schizophrenia and Dementia Program, Psychiatry Department - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil

Financing: Fundação de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação de Proteção Especial do Rio Grande do Sul (FPERGS).

Correspondence:

Carmen Lúcia Leitão Azevedo

Av. Cel Lucas de Oliveira, 2437/ 103

90.460-001 Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: nicao@terra.com.br

Abstract

Objective: To assess the frequency of metabolic syndrome (MS) and associated factors in adult chronic schizophrenic outpatients followed at the Schizophrenia Department of a major teaching hospital in Porto Alegre, Brazil, under the public health system. **Method:** Cross-sectional study with 124 consecutive outpatients diagnosed with schizophrenia through DSM-IV and ICD-10 with the Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorders. They were assessed for MS according to the National Cholesterol Education Program, modified for fasting glucose (≥ 100 mg/dL) and for waist circumference substituted by body mass index in certain cases in which the measure was not obtained. All patients gave written informed consent to participate in this study and had been treated with antipsychotics for at least 9 weeks. **Results:** This study found a 55.6% prevalence of metabolic syndrome. Predictor factors for metabolic syndrome are age (OR=1.19; 95% CI=1.08-1.32) and use of clozapine (OR=8.29; 95% CI=1.70-40.39). **Discussion:** Comparing the prevalence of metabolic syndrome in the schizophrenia patients of this study, we found a statistically significant difference from the general population in the United States. The study showed that the prevalence of metabolic syndrome increases progressively with age, which corroborates the studies on the general population, and that the use of clozapine appears to be an important predictor, perhaps due to its association with weight gain and metabolic alterations when compared to other antipsychotics.

Index terms: schizophrenia, metabolic syndrome, antipsychotics.

Background

Metabolic Syndrome (MS) is known for several inter-related metabolic alterations which include obesity, dyslipidemia, hypertension and diabetes mellitus (DM), and it represents, as a whole, a set of cardiovascular risk factors. The most currently used criteria for the syndrome's diagnosis are the ones suggested by the National Cholesterol Education Program ATP III (NCEP), which are: (a) waist circumference >102 cm for men and >88 cm for women; (b) triglycerides \geq 150mg/dL; (c) high density cholesterol (HDL) < 40mg/dL for men or < 50 mg for women; (d) fasting glucose \geq 110 mg/dL and (e) blood pressure \geq 130/85 mmHg¹.

Other factors associated with metabolic syndrome are: hyperphagia, increase in fat intake, tobacco use, alcohol abuse, reduced activity, blood clotting abnormalities due to increased plasma plasminogen activator inhibitor, platelet adhesion, altered adipose tissue physiology, sex hormone abnormalities including increased androgens in women and reduced in men, altered pituitary adrenal function, including hypercortisolemia and high glucocorticoids, altered liver function, altered adipose tissue physiology and neuropathy¹.

As its diagnosis varies according to the population and the criteria used for assessment, and, although the conditions intrinsic to the syndrome are widely known for making significant contributions for premature morbimortality due to cardiovascular disease, there are no data about its world prevalence². A large population study in the United States estimated its prevalence of approximately 24% of adult population between 50 and 60% in the population over 50 years old, depending on the criterion used and the characteristics of the studied population, in which rates ranged from 12.4% to 28.5% in men and 10.75 to 40.5% in women³.

There are few data about schizophrenic individuals. Heiskanen⁴, Basu⁵, Cohn⁶ and Kato⁷ showed evidence of higher frequency of metabolic syndrome in schizophrenic patients compared to the general population.

Second-generation antipsychotics (SGAs) are widely used in the treatment of schizophrenia, showing high benefits of modest size (effect size from 0.15 to 0.48) compared to first generation antipsychotics (FGAs) due to different effect on several symptoms, including extrapyramidal effects and late dyskinesia⁸. Nevertheless, its use has been associated with weight gain, onset of diabetes mellitus and a rise in the atherogenic lipid profile⁹. Although these alterations are seen in both types of treatment, studies have shown increased risk in two of the new ones (olanzapine and clozapine)⁹⁻¹².

Considering the clinical relationship between metabolic syndrome, schizophrenia, the use of antipsychotics, and the lack of studies about that, a cross-

sectional study was devised in order to verify the syndrome's frequency in adult chronic schizophrenic outpatients followed at the Outpatient Department of a major teaching hospital in Porto Alegre, Brazil, according to the type of antipsychotic used, adjusting/controlling confounding potentials (age, gender, time using the drug, physical activity, and tobacco use).

Method

1. Subjects:

The study included 124 consecutive schizophrenic outpatients (93 men) over 18 years old followed at the Programa de Esquizofrenia e Demência (PRODESQ) of a major teaching hospital in Porto Alegre, Brazil (Hospital de Clínicas de Porto Alegre-HCPA). The subjects simultaneously filled out the schizophrenia diagnosis criteria of DSM-IV and ICD-10 with the OPCRIT system (Operational Criteria Checklist for Psychotic Disorder)^{13,14}. No patient had evidence of neurological disorder or current abuse of psychoactive substances. All patients were stable and had been using antipsychotic medication for at least 9 weeks. All patients and family members gave written informed consent to participate in this study, which was approved by the Research and Post-Graduation Group at HCPA and the National Research Ethics Committee. Out of 124 subjects, 7 (5.6%) were not assessed for metabolic syndrome due to lack of data on blood pressure.

2. Data collection:

Patients were submitted to standardized assessments for determining MS: (a) Anthropometric assessment - BMI assessment ($BMI = \text{kg} / \text{m}^2$) and waist circumference (WC). BMI was classified according to the Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults¹⁵ criteria in which the eutrophic status is defined as BMI ranging from 18 to 24.9 kg / m^2 , overweight from 25 to 29.9 kg / m^2 and obesity over 30 kg / m^2 . Weight data were collected by means of an electronic digital scale calibrated with a 50 gram variation and maximum capacity of 150 kg. Patients stood at the center of the scale, barefoot, wearing light clothing whose weight was previously standardized by the researchers. Height was obtained through an anthropometer on the wall, with a 0.1 cm variation where subjects stood tall, barefoot, heels together and arms stretched along the body.

Waist circumference was measured in a standing patient as the midpoint between the lowest rib and the iliac crest; (b) Biochemical assessment - blood was drawn after a 12 hour fast. Blood triglycerides (TG), HDL-cholesterol (HDL) and glucose levels were measured and later determined in chemical automated analyzers,

using the hospital's standard techniques; (c) Blood pressure assessment - at least two measures were taken per consultation, after a five-minute sitting rest, with standard procedures.

The ATP III criterion¹ was used for the metabolic syndrome diagnosis, modified in two of its components: (a) fasting glucose, which followed the parameters of the Expert Committee on the Diagnosis of Diabetes Mellitus in 2003¹⁶ and (b) waist circumference, which was substituted by the authors, by BMI¹⁷ in cases in which the measure could not be obtained. Cut points included: (a) WC > 102 cm in men or 88 cm in women (or BMI ≥ 30 kg/m²); (b) blood fasting triglyceride levels $150 \geq$ ml/ dL; (c) high density fasting lipoproteins (HDL cholesterol) < 40 mg/ dL in men or < 50 mg/ dL in women; (d) blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; and (e) fasting glucose ≥ 100 mg/ dL. Subjects who had at least 3 of these 5 criteria were defined as meeting criteria for the metabolic syndrome¹. In addition, dyslipidemia was also evaluated, which was defined by the presence of one or more altered blood levels¹.

Data on current use of medication were obtained from the hospital's records. The use of antipsychotics was divided into 3 categories: FGAs (haloperidol, pimozide, sulpiride, thioridazine, levomepromazine and chlorpromazine), SGAs (risperidone, clozapine, olanzapine, amisulpride and ziprasidone) and combined first and second-generation antipsychotics (FSGAs). The last category refers to the simultaneous use of both types of treatment. Subjects who could be using more than one antipsychotic drug within the same generation were included in all categories. Concerning the internal analysis between the subgroups of second-generation drugs (risperidone, olanzapine and clozapine) and the FGAs related to all variables, FGAs followed some inclusion criteria (number of subjects ≥ 6 and current use of a single category of antipsychotics). Mean values for antipsychotics daily doses were turned into the chlorpromazine counterpart¹⁸. The variable HDL was dichotomized at normal and below normal due to different cut points for gender.

Information on tobacco use and physical activity were obtained from patients' self-reports and complemented with hospital records. Individuals whose records and/or self-report indicated positive information for smoking, irrespective of the number of cigarettes/day. Individuals who reported lack of regular exercise for at least 30 minutes at least 4 times a week were considered sedentary ones¹⁹.

3. Statistical Treatment:

Quantitative and qualitative variables were described, respectively, by mean and standard deviation, or median and 25th-75th percentiles and absolute and relative frequencies. In order to compare the groups (with and without metabolic syndrome)

related to the quantitative variables with normal or asymmetrical distribution, Student *t* test or Mann-Whitney non-parametric test were used respectively. For the qualitative variables, Chi-squared test or Fisher exact tests were used. All variables that showed $p \leq 0.25$ in the bivariate analysis were included in the multiple logistic regression models in order to assess possible predictors for metabolic syndrome and to control possible confounding variables. The significance level adopted was 5% and the data analysis was made by means of the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 10.1)²⁰.

Results

Table 1 describes the demographic and clinical characteristics of the sample according to the occurrence of metabolic syndrome. There was significantly statistical difference between the groups regarding age, BMI, total cholesterol and dyslipidemia. The group of patients with metabolic syndrome revealed significantly higher mean age (mean = 38.5; SD = 10.2) than the group without the syndrome (mean = 32.6; SD = 8.8).

Table 2 describes the components of metabolic syndrome. Statistically significant difference was noted in all components, and syndrome individuals showed higher levels in all criteria.

Table 3 shows the characteristics of the treatment with antipsychotic drugs according to the presence or absence of metabolic syndrome. Statistically significant difference was found regarding the use of second-generation antipsychotics, and, within this category, only clozapine users showed higher prevalence of metabolic syndrome.

In the logistic regression (table4), in order to assess the predictor variables for metabolic syndrome, there was statistically significant difference regarding age ($p=0.001$), showing adjusted odds ratio of 1.19 (95% IC=1.08-1.32). There was also significant difference regarding the use of clozapine compared to FGAs ($p=0.009$), in which there was adjusted odds ratio of 8.29 (95% IC = 1.70-40.39).

Discussion

A rate of 55.55% schizophrenic outpatients with metabolic syndrome was found. As we did not find prevalent data, which were representative for the Brazilian population, we compared the results of this study to a large population study in the United States³ (23.7%). We obtained statistically significant difference ($p < 0.001$) comparing to the present study. These results are in accordance with the literature, showing that schizophrenic patients showed higher prevalence of MS⁴⁻⁷.

Four cross-sectional studies have been published according to the NCEP criterion¹, showing the presence of the syndrome in schizophrenic patients who make use of antipsychotics⁴⁻⁷. Heiskanen and collaborators⁴ carried out a study in Finland with 35 schizophrenic outpatients, and found a MS rate of 37.1%, 2 to 4-fold higher than the prevalence in the general population in their country. Basu and collaborators⁵ obtained a 42% prevalence in a North American sample (n = 33) of schizophrenic outpatients and this prevalence was nearly twice as much as the general population of that country. Cohn and collaborators⁶ found similar results in Canada (n=240), with a prevalence of 44.7% of metabolic syndrome among schizophrenic patients. This result, compared to the general North American population, showed nearly twice as much prevalence percentage. Kato and collaborators' study⁷, (n=48), recorded a nearly 3-fold higher prevalence than the general population with a 63% rate of syndrome among the patients recruited in a psychiatric clinic in the United States. Comparing our results with the results of the other three countries, Heiskanen's studies⁴⁻⁶ showed lower prevalence with statistically significant differences ($p < 0.001$, $p = 0.005$ and $p = 0.016$, respectively).

The relationship between weight gain and increased risk for metabolic syndrome, as well as the association between visceral fat or overweight and obesity and MS² is well-known. Studies with schizophrenic patients also show that, in the presence of metabolic syndrome, patients' BMI is significantly higher compared to the ones without the syndrome.

Although the group with metabolic syndrome shows higher percentage of dyslipidemia and altered fasting glucose (pre-diabetes and / or diabetes), it is important to highlight the high prevalence found in the total sample (84.7% and 40.34%, respectively). These results confirm literature data, which report that individuals with MS show increased risk for diabetes mellitus and cardiovascular disease³.

In the logistic regression, there was statistically significant association between age and the syndrome. Therefore, individuals who are a year older show a 1.9 higher chance for developing MS. These results corroborate Ford and collaborator's 2002 study³, in which it was reported that MS prevalence increases progressively as age advances. Aging is linked to weight gain due to its association with factors such as decline in basal metabolism due to muscle mass loss, reduction of exercise and increase of food intake²¹. The two last factors are often described in schizophrenia²².

In our study, there was an association between the use of clozapine and the presence of metabolic syndrome, which was not found in Kato's and Heiskanen's

studies^{7,4}. The association showed that subjects using clozapine show an 8.29 higher chance for developing metabolic syndrome.

Literature supports the finding that clozapine is more associated to weight gain than other atypical antipsychotics, except for olanzapine, which did not show association in the study, but, in general is likewise associated with weight gain. There are also differences between atypical antipsychotics regarding the relative risk for increased values of triglycerides and lipids, hyperglycemia and type II diabetes mellitus. The increase of these risks, as well as the increase in body weight is linked to the use of clozapine and olanzapine^{9,10,23-25}. In the study, parameters are increased in SGA users. Triglycerides are 2-fold increased in individuals with metabolic syndrome and HDL is 3-fold more frequent in MS.

This study's limitations include its cross-sectional design, which does not allow for cause-effect inferences on results, hampering the identification of potentially active variables at the onset of the disease and relative participation of antipsychotics in the development of metabolic syndrome. There was also a limitation on the sample's size concerning risperidone, hampering a better distribution among subjects in the specific drug categories, which could allow for more comprehensive associations between variables.

Schizophrenia treatment, besides changing antipsychotics with different dosages, includes polypharmacy with other types of drugs, such as the use of anticonvulsants, which may, alone or in interaction with other agents, cause direct impact on weight gain and metabolic alterations²⁶. Social and cultural variables regarding eating habits were not included, neither were genetic or psychological ones, which have potential association in the regulation of food consumption²⁷.

The study did not control subphenotypical markers either, such as family history of cardiovascular disease, diabetes, hypertension and dyslipidemia.

Therefore, prospective control studies with larger samples are necessary in order to verify the effect of each drug with the respective time of use and dosages, associating variables which include intake control, energy expenditure, cultural/social factors, neurobiological mechanisms, and phenotypical and pharmacogenomic markers.

Despite its limitations, the study shows the high prevalence of cardiovascular risk identified by MS in these patients and raises hypotheses towards the higher predominance of this event compared to other countries; including possible differences related to the sample, higher dosages of certain drugs interacting with antipsychotics, kind of diet, the culture of living with parents, regardless of age and, maybe for this reason, craving for more food, lack of psychosocial treatment, etc.

Similarly to the recommendations of several authors^{4-7,9,26,28-34}, we reinforce the need for special attention to psychiatric patients who show a higher risk of mortality for cardiovascular disease.

It is also important that different health care systems (public and private) offer social and financial support in the optimization and treatment of psychiatric patients³⁵. Within this context, a new model of treatment is imperative, guided by a multidisciplinary action including nutritionists, considering the essential character of educational actions in diet and nutrition for devising any intervention program. These actions may facilitate follow-up studies on physical health in psychiatric treatments in order to early detect and treat cardiovascular risk and, likewise, reduce obesity and metabolic syndrome in this population.

References

1. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
2. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:1-24.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.
4. Heiskanen T, Niskanen L, Lyytikainen R, Saarinen PI, Hintikka J. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 575–9.
5. Basu R, Brar JS, Chengappa KNR, Jhon V, Parepally H, Gershon S, and others. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder-bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004; 6:314-318.
6. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary hearth disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49:753-760.
7. Kato MM, Currier MB, Gomez CM, Hall L, Gonzalez-Blanco M. Prevalence of metabolic syndrome in hispanic and non-hispanic patients with schizophrenia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6:74-77.
8. Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with antipsychotic use. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 27): 3-4.
9. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:596-601.
10. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, and others. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156 :1686–96.
11. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP and others. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999b; 60:215-220.
12. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, Henderson DC, Sernyak MJ, Davidson M, and others. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 7:4-18.

13. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reability of the OPCRIT system. Arch Gen Psychiatry 1991; 48:764-70.
14. Azevedo MHP, Soares MJ, Coelho I, Dourado A, Valente J, Macedo A, and others. Versão portuguesa da “entrevista diagnóstica para estudos genéticos”. Psiquiatria Clínica 1993; 4: 213-17.
15. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Am J Clin Nutr 1998; 68:899-91.7
16. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26:3160-3167.
- 17- Hunninghake DB, Ballantyne CM, Maccubbin DL, Shah AK, Gumbiner B, Mitchel YB. Comparative effects of simvastatin and atorvastatin in hypercholesterolemic patients with characteristics of metabolic syndrome. Clin Ther 2003; 25(10):2631-3.
18. Pádua AC, Gama GS, Lobato MIR, Belmonte-de-Abreu PS. Esquizofrenia. In: Cordioli AV e colaboradores. Psicofármacos: Consulta Rápida. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2005. p. 343-49.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia: U.S; 1996. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Accessed 10/10/2002. Available from: <http://www.cdc.gov/nccdphp/sqr/>
20. SPSS Inc. SPSS Version 10.1.Chicago (IL): SPSS Inc; 2000.
21. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. Am J Clin Nutr 1998;67(suppl):563S-72S.
22. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: The metabolic syndrome. *Life Sciences* 2002; 71:239-257.
23. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA, and others. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. Am J Psychiatry 2000;157:975-1.
24. McIntyre RS, McCann SM, Kennedy SH. Antipsychotic metabolic effects: weight gain, diabetes mellitus, and lipid abnormalities. Can J Psychiatry 2001; 46:273-281.
25. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. J Clin Psychiatry 2002; 63:425-433.

26. Wirshing D. Esquizofrenia e obesidade: impacto dos medicamentos antipsicóticos. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 18).
27. Wilson GT, Fairburn CG. Cognitive treatments of eating disorders. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61:261-9.
28. Goff DC, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Freudenreich O, Copeland PM, and others. Medical Morbidity and Mortality in Schizophrenia: Guidelines for Psychiatrists. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:183-194.
29. IPAP. Metabolic Side Effects and Management. 2004. Available from: <http://www.ipap.org/schiz/>
30. Sacks FM. Síndrome metabólica: epidemiologia e conseqüências. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 18):3-12.
31. Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(suppl 2):8–13.
32. Holt RIG, Peverlet RC, Byrne CD. Schizophrenia, the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21:515-523.
33. Nasrallah HA, Newcomer JW. Atypical antipsychotics and metabolic dysregulation. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(suppl 1):7-14.
34. Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. *Medscape Psychiatry & Mental Health*. 2005; 8(1): 2005 Medscape. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>
35. Gama CS, Souza CM, Lobato MI, Abreu PSB. Clozapine use report in 56 patients seen by Clerkship of Health and Environment of the State of Rio Grande do Sul's Program of Attention to the Refractory Schizophrenia. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2004; 26(1):21-8.

TABLE 1 – CHARACTERISTICS OF SCHIZOPHRENIC OUTPATIENTS ACCORDING TO THE METABOLIC SYNDROME CRITERION – PRODESQ / HCPA - 2005

Characteristics	With metabolic syndrome (n=65)	Without metabolic syndrome (n=52)	P
Male – n(%)	47 (72.3)	42 (80.8)	0.396*
Age (in years) – Mean ± SD	38.5 ± 10.2	32.6 ± 8.8	0.001***
BMI (in Kg/m ²) – Mean ± SD	31.5 ± 5.7	25.8 ± 3.6	<0.001***
Total Cholesterol – Mean ± SD	224.0 ± 52.9	197.5 ± 44.5	0.005***
LDL – Mean ± SD	123.1 ± 39.7	122.6 ± 36.1	0.951***
Dyslipidemia – n(%)	61 (93.8)	37 (71.2)	0.002*
Time using the drug (in weeks) – Median (25 th - 75th %ile)	75.0 (27.0 – 148.0)	63.5 (11.5 – 161.0)	0.583#
Chlorpromazine equivalence – Median (25 th - 75th %ile)	500.0 (300.0 – 645.8)	400.0 (300.0 – 625.0)	0.304#
Tobacco use – n(%)	24 (36.9)	17 (32.7)	0.399*
Sedentary lifestyle – n(%)	61 (93.8)	46 (88.5)	0.169**

BMI: body mass index; LDL: low density lipoprotein

* Value obtained through chi-squared test

** Value obtained through Fisher exact test

*** Value obtained through Student *t*-test

Value obtained through Mann-Whitney test

TABLE 2 – COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME AMONG SCHIZOPHRENIC
OUTPATIENTS – PRODESQ/ HCPA - 2005

Components	With metabolic syndrome (n=65)	Without metabolic syndrome (n=52)	P
Blood pressure (mm Hg) – Mean ± SD			
Systolic	133. 0 ± 17. 0	118. 3 ± 7. 6	<0. 001*
Diastolic	88. 4 ± 13. 7	79. 6 ± 6. 5	0. 002*
Triglycerides – Median (25th - 75th %ile)	270. 0 (195. 0 – 424. 0)	120. 5 (84. 3 – 168. 5)	< 0. 001**
HDL – Below normal – n(%)	42 (64. 6)	13 (25. 0)	< 0. 001***
Glucose – Mean ± SD	115. 2 ± 55. 0	92. 9 ± 6. 9	0. 002*
Central obesity – n(%)	48 (73. 8)	9 (17. 3)	< 0. 001***

HDL: high density lipoprotein

* Value obtained through Student *t*-test

** Value obtained through Mann-Whitney test

*** Value obtained through chi-squared test

TABLE 3 – CHARACTERISTICS OF THE ANTIPSYCHOTIC DRUG TREATMENT
 ACCORDING TO THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENIC
 OUTPATIENTS PRODESQ/ HCPA - 2005

Variables	With metabolic syndrome (n=65)	Without metabolic syndrome (n=52)	P
Classification of antipsychotics – n(%)			
SGAs (n=66)	40 (61.5)	26 (50.0)	0.263*
FGAs (n=38)	17 (26.2)	21 (40.4)	
FSGAs (n=13)	8 (12.3)	5 (9.6)	
Types of SGAs– n(%)			
Risperidone (n=7)	1 (2.9)	6 (27.3)	0.029*
Clozapine (n=45)	30 (88.2) ^a	15 (62.5)	
Olanzapine (n=6)	3 (8.8)	3 (12.5)	
Duration of treatment (weeks) – Median (P25–75)			
Risperidone	88.0 (88.0 – 88.0)	81.5 (53.3 – 95.0)	0.571**
Clozapine	79.5 (32.8 – 161.0)	79.0 (9.0 – 161.0)	0.980**
Olanzapine	36.0 (22.0 – 143.0)	27.0 (9.0 – 111.0)	0.700**

FGAs: second-generation antipsychotics; SGAs: second-generation antipsychotics; FSGAs:
 simultaneous treatment with first and second-generation antipsychotics

* Value obtained through chi-squared test

** Value obtained through Mann-Whitney test

^a vs risperidone

TABLE 4 – LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS OF PREDICTOR VARIABLES FOR METABOLIC SYNDROME IN SCHIZOPHRENIC OUTPATIENTS– PRODESQ/ HCPA - 2005

Variables	Gross OR (95% IC)	Adjusted OR (95% IC)	P
Age	-	1. 19 (1. 08 – 1. 32)	0. 001
BMI			
Normal	1. 0	1. 0	
Above Normal	5. 62 (2. 15 – 14. 71)	3. 73 (0. 29 – 48. 37)	0. 315
Total Cholesterol	-	1. 00 (0. 99 – 1. 02)	0. 936
Physical activity			
Not sedentary	1. 0	1. 0	
Sedentary	2. 81 (0. 74 – 10. 75)	1. 24 (0. 19 – 8. 15)	0. 823
Type of Medication			
Risperidone	-	0. 34 (0. 02 – 5. 72)	0. 337
Clozapine	-	8. 29 (1. 70 – 40. 39)	0. 009
Olanzapine	-	2. 11 (0. 15 – 30. 48)	0. 584
FGAs	-	1. 0	

OR: odds ratio; BMI: body mass index; first generation antipsychotics

ARTIGO 5
(CARTA AOS EDITORES)

Perspectiva da Educação Nutricional em Esquizofrenia

Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Paulo Belmonte-de-Abreu

Será submetido para publicação em Cadernos de Saúde Pública (FIOCRUZ)

Perspectiva da Educação Nutricional em Esquizofrenia

Sr. Editor,

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

Estudos mostram que pacientes esquizofrênicos apresentam uma taxa de mortalidade duas vezes maior do que a população geral, pela maior prevalência e gravidade das condições clínicas, sendo que a expectativa de vida é 20% menor do que a população geral. Embora a literatura venha enfocando com frequência o suicídio no que diz respeito à mortalidade relacionada ao tratamento em condições psiquiátricas, os pacientes com esquizofrenia, como a população geral, morrem de condições comuns, tais como doença respiratória, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral¹. O aumento dos relatos da literatura psiquiátrica de alterações metabólicas relacionadas a estas condições tem coincidido com o crescente uso das medicações antipsicóticas.

Os antipsicóticos representam um importante componente no manejo médico de várias condições psicóticas, incluindo a esquizofrenia. Embora os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos apresentem maiores benefícios que os convencionais, típicos ou de primeira geração (por exemplo, risco reduzido de efeitos extrapiramidais), o seu uso tem-se associado ao desenvolvimento de maiores fatores de risco cardiovascular como ganho de peso importante, diabetes melito e dislipidemia. Pela associação entre estas alterações metabólicas e a doença cardiovascular, os antipsicóticos atípicos têm recebido crescente atenção na literatura psiquiátrica, e somente recentemente clínicos e pesquisadores começaram a avaliar a relação entre o uso dos medicamentos e a esquizofrenia dentro do contexto da síndrome metabólica².

Pacientes com esquizofrenia apresentam maior risco de obesidade do que outros indivíduos devido a fatores como estilo de vida sedentário, escolhas dietéticas inadequadas e efeitos colaterais das medicações psicotrópicas².

Em um estudo transversal (n = 121), com o objetivo de verificar a prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes adultos portadores de esquizofrenia, com idade média de 34,46 anos (DP = ± 9,14), sendo 95 homens, atendidos em um ambulatório de referência da rede pública, através do Sistema Único de Saúde/ SUS, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ RS, verificou-se uma prevalência de 72,73% de sobrepeso e obesidade. A amostra foi encaminhada de forma consecutiva. Nenhum

paciente tinha evidência de doença neurológica e de abuso atual de drogas psicoativas. Todos os pacientes e familiares assinaram Consentimento Pós-Informação, aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA – GPPG.

Os profissionais de saúde mental devem desempenhar um papel ativo no monitoramento de saúde destes pacientes, a fim de minimizar o impacto das comorbidades em longo prazo. Os pacientes esquizofrênicos, especialmente os usuários de antipsicóticos atípicos, encontram-se em alto risco e requerem intervenções multiprofissionais que incidam sobre o estilo de vida².

A esquizofrenia é uma doença incapacitante e angustiante para os pacientes e suas famílias. A intervenção familiar reduz a recaída do paciente e a sua reinternação. A desinstitucionalização de pacientes psiquiátricos tem conduzido o tratamento ao âmbito comunitário, embora tal paradigma possa freqüentemente causar angústia aos familiares, frente às demandas envolvidas no cuidado a estes pacientes. Faltam serviços bem desenvolvidos em nível comunitário para essa população, pois a maioria é ligada ao funcionamento hospitalar. Programas de educação do paciente portador de esquizofrenia e de sua família trazem efeitos benéficos sobre o conhecimento da doença e sobre os sintomas.

Alguns programas de intervenção educacional específica para pacientes esquizofrênicos vêm sendo desenvolvidos mundialmente, envolvendo quatro temáticas: combate ao tabagismo, controle de peso, exercício e educação nutricional³.

Programas de psicoeducação para familiares e cuidadores podem ser implementados e desenvolvidos por enfermeiras capacitadas em saúde mental, incorrendo em melhora da percepção da responsabilidade do cuidado ao paciente, bem como da auto-eficácia e apoio social. Um programa comunitário de perda de peso (Manchester, Estados Unidos), com abordagem comportamental em sessões grupais semanais, abordando questões sobre alimentação saudável e exercício e com a adesão voluntária de setenta pacientes esquizofrênicos durante três anos, promoveu uma diminuição de peso média de 4,97 Kg. A perda de peso foi correlacionada com o número de sessões freqüentadas⁴. Outro trabalho, realizado na Austrália, avaliou o impacto de um programa de educação nutricional sobre o ganho de peso de pacientes esquizofrênicos após o início do tratamento com olanzapina. O programa foi executado por um nutricionista durante 3 meses, em 6 sessões de uma hora cada, sendo avaliados, o peso, a circunferência abdominal, o índice de massa corporal, bem como variáveis enfocando exercício e qualidade de vida. Ao fim do estudo, verificou-se que 64% dos pacientes pertencentes ao grupo – controle, que não sofreu a intervenção, teve um aumento de peso superior a 7%, contra apenas 13% do grupo

tratado. O estudo concluiu que a intervenção promovida pelo nutricionista obteve sucesso em prevenir o ganho de peso em esquizofrênicos usuários de olanzapina⁵.

O Brasil vive um cenário de transição nutricional, onde coexiste uma alta prevalência da desnutrição, em sua forma leve, e taxas crescentes de sobrepeso e obesidade⁶. Entre os adultos, destaca-se a elevação das taxas de obesidade, neoplasias, diabetes, hipertensão arterial e hiperlipidemia, doenças relacionadas ao perfil nutricional e alimentar da população. Neste sentido, ações na área de vigilância e assistência alimentar e nutricional são fundamentais no combate às doenças crônicas não transmissíveis. O Programa de Saúde da Família (PSF) representa um novo modelo de atendimento, orientado por uma ação multidisciplinar voltada para a promoção da saúde⁶. Neste sentido, julgamos que ações educativas em alimentação e nutrição são essenciais para a formulação de qualquer programa de intervenção.

A partir dos estudos relatados, verifica-se que é possível combater a epidemia da obesidade em nível coletivo, e mais ainda, direcionada aos pacientes psiquiátricos. Faz-se necessário, entretanto, estimular experiências semelhantes nos países em desenvolvimento, através dos órgãos de fomento à pesquisa, e através de políticas públicas que possibilitam a inclusão de ações educativas em saúde. O PSF, bem como iniciativas de atendimento em nível comunitário ambulatorial, apresentam-se como alternativas de atendimento aos pacientes psiquiátricos sob o paradigma da integralidade, onde o nutricionista exerce um papel fundamental, em busca de uma melhoria na qualidade de vida.

Carmen Lúcia Leitão Azevedo - Programa de Pós-graduação em Psiquiatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Paulo Belmonte-de-Abreu - Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS, Coordenador do Programa de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Psiquiatria do HCPA.

Referências

1. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36(4):239–45.
2. Meyer JM. Schizophrenia and the metabolic syndrome. *Medscape Psychiatry & Mental Health*. 2005; 8(1): 2005 Medscape. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/506136>
3. Bradshaw T, Lovell K, Harris N. Healthy living interventions and schizophrenia: a systematic review. *J Adv Nurs* 2005;49(6):634-54.
4. Pendlebury J, Haddad P, Dursun S. Evaluation of a behavioural weight management programme for patients with severe mental illness: 3 year results. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20(6):447-8.
5. Evans S, Newton R, Higgins S. Nutritional intervention to prevent weight gain in patients commenced on olanzapine: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39 (6):479-86).
6. Assis AMO, Santos SMC, Freitas MCS, Santos JM, Silva MCM. *Rev. Nutr.* 2002; 15(3):255-266.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As considerações finais desta dissertação estão apresentadas em forma de tópicos, de acordo com os objetivos do estudo.

- Artigo 1

O estudo demonstrou uma predominância de sobrepeso e obesidade na amostra de pacientes atendidos no PRODESQ-HCPA sem evidência de diferença entre os que usavam clozapina quando comparados com os que usavam os demais antipsicóticos. Adicionalmente, corroborando os relatos da literatura, estes apresentaram maior excesso de peso do que a população porto-alegrense e brasileira.

- Artigo 2

O diagnóstico de sobrepeso com tendência à obesidade e o percentual de gordura corporal predominaram igualmente nos três tipos de tratamento com antipsicóticos – antipsicóticos de primeira geração, de segunda geração e tratamento combinado. Foi demonstrado que a maior parte dos pacientes apresenta dislipidemia, sendo que os usuários de antipsicóticos de segunda geração tiveram HDL mais baixo e percentual de dislipidemia mais elevado comparados com os de primeira geração. Ainda, seguindo a análise, o índice de massa corporal e o tratamento com antipsicóticos de segunda geração revelaram-se fortes preditores de dislipidemia, independente da idade e do sexo. Em relação à glicemia de jejum, quase a metade dos pacientes apresentou um estado de pré-diabete e/ ou diabete, embora a idade tenha sido o preditor de glicemia alterada, como ocorre na população em geral. Os achados deste estudo chamam a atenção para a questão da vulnerabilidade aumentada dos pacientes que usam antipsicóticos, em especial os de segunda geração, e a necessidade do tratamento adequado do excesso de peso e da dislipidemia em esquizofrenia para reduzir o risco de diabete e doenças cardiovasculares.

- Artigo 3

Os resultados parciais de alta prevalência de síndrome metabólica na amostra brasileira em relação a de outros países geram evidências do impacto na saúde pública e alertam para a necessidade de inclusão de avaliações clínicas sistemáticas e padronizadas nos protocolos de tratamento para a detecção de risco.

- Artigo 4

Este estudo, de acordo com os estudos existentes de outros países nesta população específica, demonstrou que os pacientes apresentam uma prevalência de síndrome metabólica estatisticamente mais alta do que a população em geral, embora tenhamos comparado com a dos Estados Unidos, já que não encontramos dados representativos do Brasil. Ao avançar a análise, os resultados mostram que a prevalência na amostra aumenta de forma progressiva conforme a idade, a qual revelou-se como preditor, confirmando relatos da literatura em relação a estudos da população geral. Além disto, o uso de clozapina mostrou-se um preditor importante, comparado ao uso dos demais antipsicóticos.

- Artigo 5

A partir dos dados gerados, ficou demonstrada a necessidade de programas de intervenções de educação nutricional em esquizofrenia. A associação entre as doenças mentais graves e a doença cardiovascular ficou confirmada como uma importante questão de saúde pública, requerendo a necessidade de envolvimento de diferentes profissionais especializados de saúde mental e de saúde primária, a fim de minimizar o impacto das co-morbidades em longo prazo associadas à síndrome metabólica, permitindo uma melhoria na qualidade de vida destes pacientes. Os pacientes portadores de esquizofrenia, especialmente os usuários de antipsicóticos de segunda geração, encontram-se em alto risco e requerem intervenções multiprofissionais que incidam sobre o estilo de vida. Neste sentido, é recomendada a montagem de políticas públicas com a inclusão de intervenções nutricionais direcionadas aos pacientes e suas famílias, para adequado atendimento desta população.

ANEXO

