



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Alterações lipídicas em doentes esquizofrénicos medicados com antipsicóticos

Mário Gil Gonçalves Fontoura

Dissertação para obtenção do Grau de mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutora Juliana Nunes

Covilhã, maio de 2018

Dedicatória

À minha família...

Agradecimentos

Há alturas na vida em que achamos que o livro chega ao fim apenas para nos apercebermos de que na verdade podemos virar mais uma página. E o culminar desta etapa é isso mesmo, não o fim, mas o início que precede uma e outra página.

Primeiramente, e no âmbito do trabalho realizado, agradeço à Dr. Juliana Nunes, minha orientadora da Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina. Desde o início, pela sua disponibilidade, pela sua dedicação, pelo seu apoio, pelo seu conhecimento e partilha do mesmo e pela sua imensa paciência e boa disposição, um muito obrigado. Deixo também o reconhecimento aos restantes profissionais do Departamento da Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital de Sousa Martins da ULS da Guarda.

O meu maior agradecimento e dedicatória vai para os meus pais, Luísa e António, para o meu irmão Duarte e para a minha madrinha Cristina. É por eles que sou exigente em tudo o que faço, é a eles que tento deixar orgulhosos. Ensinaram-me a maior virtude que poderiam ter ensinado, a humildade. Graças a eles aprendi que sem trabalho, valores morais e pessoas que nos rodeiem, as nossas conquistas não têm valor. Agradecer-lhes e dedicar-lhes tudo é pouco, pois nunca poderei exprimir suficientemente em palavras o quanto lhes devo.

Agradeço aos meus avós, Mário e Maria, Mário e Ilda, que foram um pilar da minha formação e educação, que me viram crescer e que fizeram de tudo para que hoje eu pudesse ser quem sou. Por todo o amor incondicional, um muito obrigado a todos.

Aos meus amigos que fizeram e fazem ainda esta caminhada comigo - à Leonor, à Adriana, à Mariana, à Sandra, às Inês, à Andreia, à Cláudia, ao Pedro, ao João, ao Diogo, ao Marco, ao Afonso, ao Renato, ao José, ao Diogo, ao Tiago, ao Frederico, ao Francisco e ao Rui - um enorme obrigado por tudo.

À minha melhor amiga que é também minha namorada, Leopoldina Pereira, por todo o carinho, toda a dedicação, coragem e motivação que me dá, e também por toda a paciência, por tudo isto, um enorme obrigado, do fundo do coração.

À Tuna Médica da Universidade da Beira Interior, Tuna-MUs, por contribuir para aquilo que foi a minha formação académica, e não só, nesta nossa cidade da Covilhã. Por tudo o que me ensinaram, pelas amizades, pelas oportunidades, pela união nos bons e maus momentos, muito muito obrigado.

Resumo

Em termos gerais, os doentes que sofrem de distúrbios psiquiátricos apresentam alterações metabólicas, tais como aumento de peso, dislipidémias, hiperglicemia e hipertensão arterial, seja individualmente, combinação de algumas ou até de todas as previamente referidas. A Esquizofrenia é um desses distúrbios e o seu tratamento foi desenvolvido de tal forma que a qualidade de vida destes doentes se encontra muito melhorada, no entanto, apresenta efeitos secundários não menosprezáveis. Relativamente à esquizofrenia, os antipsicóticos têm sido usados como a pedra-basilar do tratamento, seja em doentes com diagnóstico inicial, como manutenção ou nos casos de recorrência. Não é de descurar, no entanto, que uma maioria dos estudos refere que para além da terapêutica farmacológica, também a doença *per se* contribui negativamente para o desenrolar das anormalidades metabólicas abordadas.

O objetivo deste estudo, retrospectivo na sua essência, é analisar se há alterações metabólicas, qual a sua frequência na amostra, quais os fármacos que mais se associam a estas perturbações lipídicas e avaliar algum tipo de monitorização destes doentes em estudo no Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da ULS da Guarda.

Através desta metodologia, fomos analisar as alterações no perfil lipídico após o tratamento com antipsicóticos, recorrendo às análises laboratoriais e formulações diagnósticas de 53 doentes.

Quanto aos resultados, verificámos que da amostra total, 40 doentes tinham alterações lipídicas (n=40 : 75,5%), sendo a alteração mais prevalente o aumento do C-LDL (n=29 : 72,5%), seguida da diminuição do C-HDL (n=24 : 60,0%), sendo ambas as alterações mais prevalente no sexo masculino. O fármaco mais utilizado pelos doentes é o Haloperidol (19%), sendo o antipsicótico que se encontra mais associado a alterações lipídicas a Risperidona e a Olanzapina. Os antipsicóticos atípicos são os mais utilizados (n=53 : 69,7%).

A recolha dos dados e a análise estatística foi feita usando o Microsoft Excell 2017 e o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 21, sendo a informação oriunda dos processos clínicos dos doentes.

O propósito último deste estudo foi analisar e perceber se o tratamento nestes doentes esquizofrénicos poderá estar de facto implicado nas modificações metabólicas e quais os fármacos que mais se associam a essas modificações, de forma a perceber como abordar estes doentes de um ponto de vista terapêutico e minimizar os efeitos secundários da terapêutica, percebendo qual o tratamento menos lesivo e que melhor potencia a qualidade de vida dos doentes, ao mesmo tempo que advogamos um controlo e monitorização mais precisos.

Palavras-Chave

Esquizofrenia; Alterações metabólicas; Dislipidémia; Antipsicóticos.

Abstract

In general terms, patients suffering from psychiatric disorders demonstrate increased metabolic alterations, such as weight gain, dyslipidemia, hyperglycemia and hypertension, alone, in a combination of some or the sum of them all. Schizophrenia is one of those disorders and its treatment has been developed to a point where the life quality of the patients is maximized but with some secondary effects not to be diminished. Regarding Schizophrenia, antipsychotics have been used as the main source of its treatment, whether it is in first diagnosed patients, maintenance or recurrences. Nevertheless, majority of studies have shown that not only the disease itself contributes to metabolic abnormalities but also the medication, second generation antipsychotics, takes responsibility for it.

The objective of this study, retrospective in its nature, is to analyse if there are metabolism alterations and whether the metabolic findings in these patients with schizophrenia are time-related to when they started taking medication with atypical antipsychotics, in Local Health Unit of Guarda, Portugal.

Using this methodology, we analysed alterations in the lipid profile after the treatment with antipsychotics, resorting to personal data analysis, and diagnostic formulations of 53 patients. Referring to the results, from the total population, 40 patients had lipid alterations (n=40 : 75,5%), being the most prevalent the increase of C-LDL (n=29 : 72,5%), followed by the decrease of C-HDL (n=24 : 60,0%), both abnormalities being more prevalent in the male gender. The most used antipsychotic is Haloperidol (19%), being the one with more association with lipid alterations both Risperidone and Olanzapine. The atypical antipsychotics are the ones being more used (n=53 : 69,7%).

Statistical Analysis was completed using Microsoft Excell 2010 and version 21.0 of SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) and gathering data from the patient clinical files.

The ultimate goal of this study was to analyse and understand whether the treatment for the patients with schizophrenia is indeed implied in metabolic modifications and which drugs are the most responsible for it, in order to understand how to approach these patients in a therapeutic way and minimize its side effects by using the less harmful treatment, while advocating a more precise control and monitoring of these patients.

Keywords

Schizophrenia; Metabolic alterations; Dyslipidemia; Antipsychotics.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Palavras-Chave.....	v
Abstract.....	vi
Keywords.....	vi
Índice.....	vii
Lista de Gráficos.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
Introdução.....	1
2. METODOLOGIA.....	3
2.1. Desenho do estudo e objetivos.....	3
2.2. Seleção de participantes.....	3
2.3. Análise estatística.....	4
3. RESULTADOS.....	5
3.1. Análise das Variáveis.....	5
3.1.1. Sócio-demográficas.....	5
3.1.2. Clínicas.....	7
4. DISCUSSÃO.....	15
4.1. Evidência Científica Atual e Descritiva do Estudo.....	15
4.2. Decisão terapêutica, Monitorização e Orientação não farmacológica.....	17
4.3. Problemas.....	18
Conclusões.....	20
Bibliografia.....	22

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da amostra por género	5
Gráfico 2 - Distribuição da idade, por décadas	6
Gráfico 3 - Frequência e percentagem da população com alterações lipídicas	8
Gráfico 4 - Frequência das alterações lipídicas	8
Gráfico 5 - Utilização dos AP previamente e atualmente	10
Gráfico 6 - Número de AP utilizados atualmente	10

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios NCEP ATP III	3
Tabela 2 - Caracterização Sócio-Demográfica PARTE I	6
Tabela 3 - Caracterização Sócio-Demográfica PARTE II	6
Tabela 4 - Distribuição da idade atual, no total da amostra (N=53), e separada por género.	7
Tabela 5 - Frequências e percentagens do número de análises em que estão presentes os valores do perfil lipídico	7
Tabela 6 - Número de Análises com perfil lipídico no total da amostra (n=53) e separada por género	7
Tabela 7 - Número de doentes com alterações lipídicas, no total da amostra e separado por género	8
Tabela 8 - Alterações lipídicas, no total da amostra com alterações e na mesma separada por género	9
Tabela 9 - Utilização passada de Antipsicóticos, frequência e percentagem	9
Tabela 10 - Utilização atual de Antipsicóticos, número e percentagem	9
Tabela 11 - Utilização e alterações lipídicas associadas aos AP típicos e atípicos	11
Tabela 12 - Utilização dos fármacos antipsicóticos, previamente e no momento atual da análise	11
Tabela 13 - Utilização dos fármacos antipsicóticos, previamente e no momento da análise, separados consoante a sua classe em típicos (1ª geração) ou atípicos (2ª geração)	12
Tabela 14 - Número de AP utilizados previamente e atualmente, separados por classe em típicos (1ª geração) ou atípicos (2ª geração)	12
Tabela 15 - Utilização dos fármacos AP	12
Tabela 16 - Utilização do AP Clozapina e/ou Olanzapina, separados por género, com as respetivas alterações lipídicas	13
Tabela 17 - Utilização dos AP e as suas relações com o número de alterações lipídicas, separada por género	13
Tabela 18 - Fármacos utilizados na amostra	14

Lista de Acrónimos

AP - Antipsicótico(s)

APA - American Psychiatry Associaton

C-LDL - Colesterol LDL

C-HDL - Colesterol HDL

C-Total - Colesterol Total

DCV -Doenças Cardiovasculares

DM - Diabetes *Mellitus*

DPSM-HSM - Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital de Sousa Martins

HTA - Hipertensão Arterial

ICD 10 - International Classification of Diseases, 10th revision

IMC - Índice de Massa Corporal

PA - Pressão Arterial

RCV - Risco Cardiovascular

TGC - Triglicédeos

ULS - Unidade Local de Saúde

Introdução

A esquizofrenia é uma patologia psiquiátrica crónica com patofisiologia notoriamente complexa e um grande espectro de distúrbios comportamentais, do neurodesenvolvimento, estruturais e biológicos (1). A nível da clínica, esta é caracterizada por sintomas positivos (delírios persecutórios, alucinações maioritariamente auditivas, alterações do discurso e do comportamento), mais frequentes na fase aguda da doença, e negativos (défice motivacional, apatia, evicção das relações pessoais, alteração dos padrões de sono e descuido pessoal da higiene) que acompanham a cronicidade da doença. Respeitante ao peso social da mesma, é de salientar o impacto significativo a nível social ou laboral, bem como pessoal, uma vez que estes doentes apresentam um maior número de fatores de risco, como tabagismo, dieta incorreta, sedentarismo e abuso de substâncias psicoativas (1)(2). Acresce, ainda, um aumento na mortalidade e morbidade cardiovasculares, com conseqüente diminuição da longevidade (1), de cerca de 20% quando comparado com a população em geral (3), destes doentes psiquiátricos. Este aumento é também devido a vários outros fatores de risco pro-aterogénicos, como a obesidade, a diabetes *mellitus* e as dislipidémias (4).

No que concerne à esquizofrenia, esta é um distúrbio que, dentro daquilo que são os padrões de tratamento estipulados para a doença, requer terapêutica de longa duração com antipsicóticos, reabilitação, educação e suporte familiar e comunitário (1).

Os antipsicóticos típicos, considerados primeira linha do tratamento na esquizofrenia até 1990, foram nessa altura destronados pelos antipsicóticos atípicos que, sendo altamente eficazes, se assumiram como a pedra-basilar no tratamento dos doentes esquizofrénicos. (1)

Não obstante a enorme melhoria no que toca às comorbilidades destes doentes, estes fármacos, como qualquer medicação, têm também efeitos secundários, estando associados a uma síndrome metabólica, com hipertensão, diabetes *mellitus* derivada da resistência à insulina, com dislipidémias com diminuição dos valores de C-HDL, aumento do C-LDL e TGC, e com o aumento de peso com aumento do diâmetro abdominal (3). Estas alterações, associadas aos fatores de risco já referidos, mais concretamente o sedentarismo, contribuem para um maior risco de desenvolvimento de DCV (2)(3)(4)(5). Estando a comunidade científica alerta para este facto, foram elaboradas e publicadas normativas para monitorização das alterações metabólicas dos AP, sendo aconselhado, atualmente, o controlo do peso, Índice de Massa Corporal (IMC), perímetro abdominal, pressão arterial (PA), glicémia em jejum e perfil lipídico (6).

De modo a melhor compreender aquilo que é a realidade no Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital de Sousa Martins da ULS da Guarda, abordou-se a questão dos efeitos metabólicos, mais notoriamente as dislipidémias, associados à toma de antipsicóticos por parte dos doentes com diagnóstico de esquizofrenia, bem como a questão da

monitorização ou falta desta nestes doentes. É também objetivo deste estudo, para além de avaliar quais os AP associados à maioria das alterações metabólicas neste local e como acompanhar estas alterações, comparar os dados recolhidos com os índices homólogos noutras instituições de saúde a nível nacional e internacional.

2. METODOLOGIA

2.1. Desenho do estudo e objetivos

Foram recolhidos dados sobre os doentes em estudo recorrendo ao programa informático ALERT, no Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da ULS da Guarda.

A população-alvo é constituída pelos doentes seguidos em consulta externa (CE) ou em ambulatório no DPSM-HSM, com diagnóstico de esquizofrenia e a realizar terapêutica com antipsicóticos, típicos e/ou atípicos.

Usaram-se como valores de referência para o perfil lipídico os estipulados nos critérios NCEP ATP III (tabela 1).

Tabela 1 - Dislipidemia - Critérios NCEP ATP III (parcial)

Colesterol LDL	<100 mg/dL	Ótimo
	100-129 mg/dL	Bom
	130-159 mg/dL	Limite Alto
	160-189 mg/dL	Alto
Colesterol Total	>=190 mg/dL	Muito Alto
	<200 mg/dL	Ideal
	200-239 mg/dL	Limite Alto
	>240 mg/dL	Alto
Colesterol HDL	<40 mg/dL	Baixo
	>60 mg/dL	Alto (benéfico para risco CV)
Triglicédeos	<150 mg/dL	Normal
	150-199 mg/dL	Limite Alto
	200-499 mg/dL	Alto
	>=500 mg/dL	Muito Alto

2.2. Seleção de participantes

Critérios de INCLUSÃO: Doentes com diagnóstico confirmado de Esquizofrenia, acompanhados no DPSM-HSM em consulta externa ou ambulatório, em tratamento regular e atual com antipsicóticos típicos e/ou atípicos, e que tivesse no seu registo clínico, estudo analítico no qual constassem os parâmetros lipídicos em estudo referidos anteriormente.

Critérios de EXCLUSÃO: Doentes que não cumprem medicação; erros ou inexistência quer do processo clínico quer de informação necessária para obtenção das variáveis clínicas em estudo, nomeadamente, controlo analítico sem os parâmetros lipídicos ou terapêutica que realiza ou realizou anteriormente; e com história de abuso de fármacos independentemente da classe.

Tipo de ESTUDO: O presente estudo é classificado como observacional, analítico e retrospectivo. A classificação observacional refere-se ao facto do investigador, apenas

observar a amostra e as suas características, sem tomar uma intervenção direta nestes. É, também, um estudo retrospectivo uma vez que o objeto de estudo consta em informação pré-existente, isto é, existente antes do início da investigação (processos clínicos).

Tipo de AMOSTRA: Constituída por 53 doentes com diagnóstico estabelecido de “Esquizofrenia” pelo ICD-10, pertencentes e seguidos no DPSM-HSM, selecionados da CE e ambulatório. A amostra inicial era constituída por 156 doentes (n=156), tendo sido excluídos 13 casos por erros no registo no número do processo, e 90 casos por não terem no registo clínico informação referente aos parâmetros bioquímicos avaliados no estudo, sendo eles o Colesterol Total, o Colesterol LDL, o Colesterol HDL e os Triglicéridos.

2.3. Análise estatística

Para descrever os participantes deste estudo foram aplicadas metodologias de análise descritiva, nomeadamente gráficos, tabelas e medidas sumárias apropriadas. Foram utilizados procedimentos de estatística descritiva Univariada e Bivariada, no sentido de obter indicadores de dispersão e variabilidade dos dados, assim como frequências relativas e percentuais.

As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis contínuas foram descritas utilizando a média e o desvio-padrão e mediana, mínimos e máximos.

O tratamento dos dados foi realizado através do programa **IBM SPSS® versão 21.0**.

Recorreu-se ao programa **Microsoft Office Excel 2016** para a elaboração de tabelas com base na interpretação dos resultados obtidos no SPSS.

3. RESULTADOS

A amostra foi caracterizada de modo descritivo, quantitativo e qualitativo. Os dados são apresentados na forma de tabela, procurando-se ainda enfatizar os resultados mais relevantes, relacionados com os objetivos da investigação em causa.

A recolha dos dados foi efetuada para um total de 156 doentes inicialmente, tendo sido excluídos 13 casos por erros no registo no número do processo, e 90 casos por não terem no registo clínico informação referente aos parâmetros bioquímicos avaliados no estudo, resultando uma amostra final total de 53 doentes (n=53).

3.1. Análise das Variáveis

3.1.1. Sócio-demográficas

Estes dados foram recolhidos de uma amostra constituída por 53 doentes (n=53). A maioria da população é do sexo masculino (n=31 : 58,5%), tem 41 anos ($\pm 13,9$), variando entre os 17 e os 71 anos de idade. A faixa etária mais representada na amostra é a quarta década (31-40 anos; n=15 : 28,3%), seguida da quinta década (41-50 anos; n=13 : 24,5%) e da terceira década (21-30; n=9 : 17%), sendo que a maioria é da classe adulta (18-64 anos; n=47 : 88,7%) (Gráfico 1 e 2) (Tabela 2, 3 e 4).

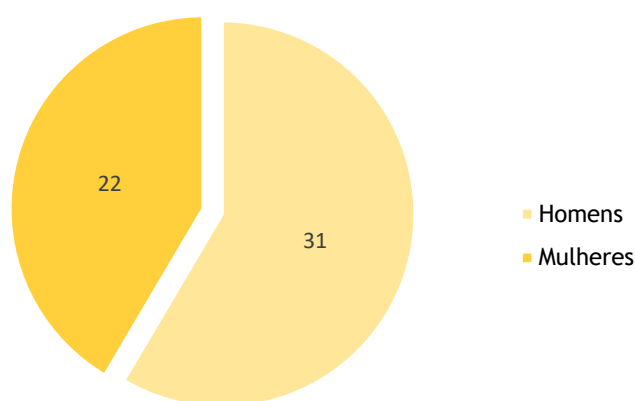


Gráfico 1 - Distribuição da amostra por género

Alterações lipídicas em doentes esquizofrênicos medicados com antipsicóticos

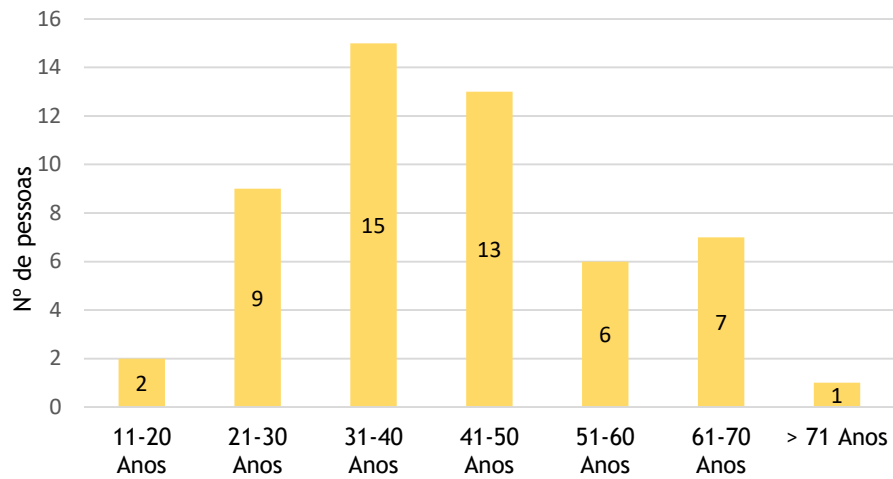


Gráfico 2 - Distribuição da idade, por décadas

Tabela 2 - Caracterização Sócio-Demográfica PARTE I (n=53)

	Frequência	Percentagem (%)
Sexo		
Masculino	31	58,5
Feminino	22	41,5
Total	53	100,0
Idade		
0-17 Anos	1	1,9
18-64 Anos	47	88,7
65 ou + Anos	5	9,4
Total	53	100,0

Tabela 3 - Caracterização Sócio-Demográfica PARTE II (n=53)

	Frequência	%
11-20 Anos	2	3,8
21-30 Anos	9	17,0
31-40 Anos	15	28,3
41-50 Anos	13	24,5
51-60 Anos	6	11,3
61-70 Anos	7	13,2
>71 Anos	1	1,9
Total	53	100,0

Tabela 4 - Distribuição da idade atual, no total da amostra (n=53), e separada por género.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Amostra	53	17	71	41,87	13,901
Masculino	31	17	66	38,23	11,806
Feminino	22	22	71	47,00	15,238

3.1.2. Clínicas

Verifica-se que no programa utilizado para registo clínico dos doentes ligados ao Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da ULS da Guarda, o ALERT, a maioria dos doentes tem registada 1 análise na qual está presente o perfil lipídico (n=33 : 62,3%), tendo todos os pacientes pelo menos uma análise com estes dados, critério este de inclusão no estudo (Tabela 5 e 6).

Tabela 5 - Frequências e percentagens do número de análises em que estão presentes os valores do perfil lipídico.

	Frequência	Percentagem	Percentagem Válida	Percentagem Cumulativa
1	33	62,3	62,3	62,3
2	13	24,5	24,5	86,8
3 ou +	7	13,2	13,2	100,0
Total	53	100,0	100,0	

Tabela 6 - Número de Análises com perfil lipídico no total da amostra (n=53) e separada por género.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Amostra	53	1	5	1,58	0,949
Masculino	31	1	5	1,61	1,086
Feminino	22	1	3	1,55	0,739

São registados 40 doentes com alterações no perfil lipídico (n=40: 75,5%), 25 do sexo masculino (n=25 : 62,5%) e 15 do sexo feminino (n=15 : 37,5%). De todas as alterações registadas (n=40), verifica-se que a alteração lipídica mais prevalente é o aumento do C-LDL (n=29 : 72,5%), seguido da diminuição do C-HDL (n=24 : 60,0%) e aumento do colesterol total (n=23 : 57,5%), sendo todas as alterações descritas mais prevalentes no sexo masculino do que no sexo feminino (Gráfico 3 e 4)(Tabela 7 e 8).

Alterações lipídicas em doentes esquizofrénicos medicados com antipsicóticos

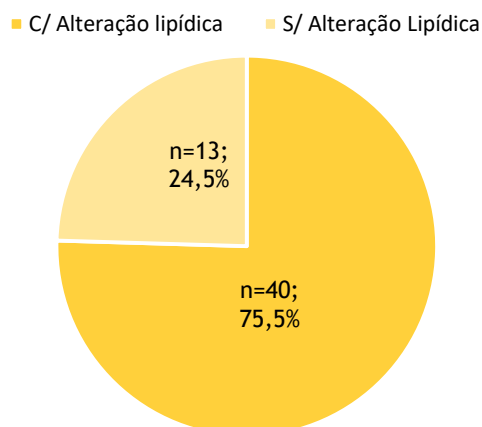


Gráfico 3 - Frequência e Percentagem da população com alterações lipídicas

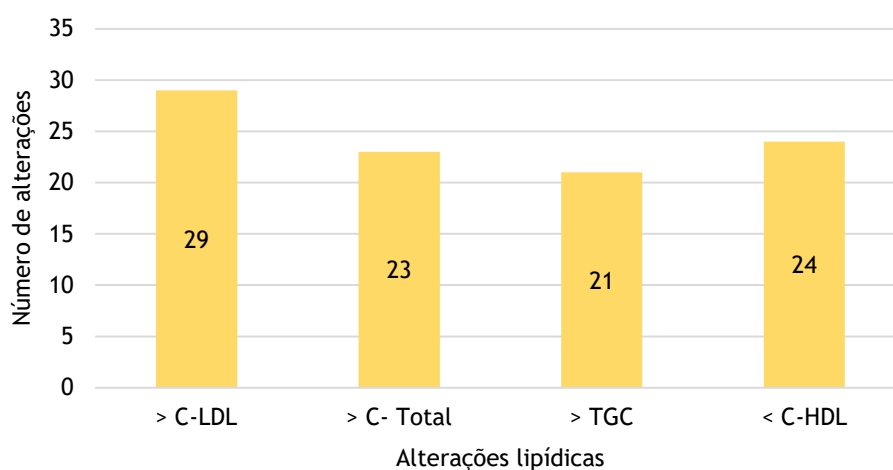


Gráfico 4 - Frequência das alterações lipídicas

Tabela 7 - Número de doentes com alterações lipídicas, no total da amostra e separado por género.

	Frequência	Percentagem (%)
Amostra	40	75,5
Masculino	25	62,5
Feminino	15	37,5

Tabela 8 - Alterações lipídicas, no total da amostra com alterações e na mesma separada por género.

	Amostra (n=40)		Masculino (n=25)		Feminino (n=15)	
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%
Com > C-Total	23	57,5	16	64,0	7	46,7
Com < C-HDL	24	60,0	14	56,0	10	66,7
Com > C-LDL	29	72,5	18	72,0	11	73,3
Com > TGC	21	52,5	16	64,0	5	33,3

Da amostra total (n=53), conseguimos ver que a maioria fez no passado 3 ou mais fármacos antipsicóticos (n= 29 : 54,7%), independentemente de serem de primeira ou segunda geração (Típicos ou Atípicos, respetivamente) ou em mono ou politerapêutica, enquanto que atualmente a maioria realiza apenas 1 fármaco antipsicótico (n=31 : 59,6%) e apenas uma minoria (n=3 : 5,8%) faz 3 ou mais antipsicóticos (tabela 9 e 10).

Tabela 9 - Utilização passada de Antipsicóticos, frequência e percentagem.

	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem válida	Percentagem Cumulativa
1 AP	6	11,3	11,3	11,3
2 AP	18	34,0	34,0	45,3
3 ou + AP	29	54,7	54,7	100,0
Total	53	100,0	100,0	

Tabela 10 - Utilização atual de Antipsicóticos, número e percentagem

	Frequência	Percentagem (%)	Percentagem Válida	Percentagem Cumulativa
1 AP	31	58,5	59,6	59,6
2 AP	18	34,0	34,6	94,2
3 ou + AP	3	5,7	5,8	100,0
0 AP	1	1,8		
Total	53	100,0		

Constata-se que a utilização de fármacos diminuiu nos doentes incluídos no estudo tendo, inclusive, o Flupentixol e o Zuclopentixol deixado de ser utilizados até à data, nesta amostra. O fármaco mais utilizado é o Haloperidol (19%), seguida da Risperidona (14%) e da Olanzapina (13%). Os fármacos de segunda geração são os mais utilizados (n = 41 : 65,1%) comparativamente aos de primeira geração (n = 22 : 34,9%) (Gráfico 5 e 6) (Tabela 11,12,13,14 e 15).

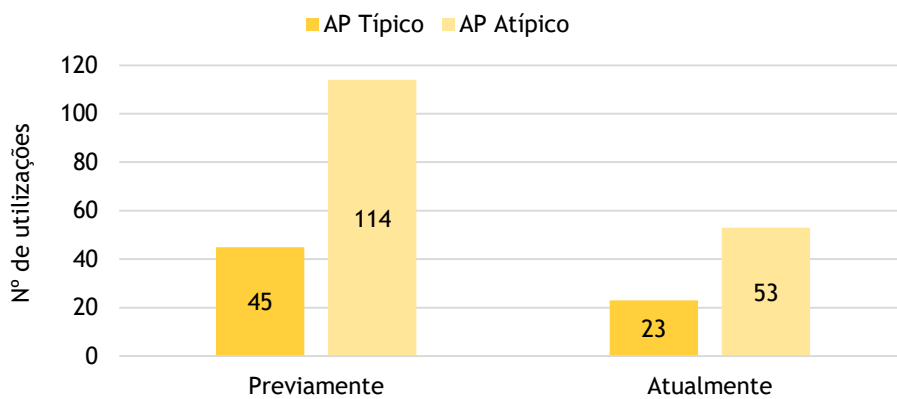


Gráfico 5 - Utilização dos AP previamente e atualmente

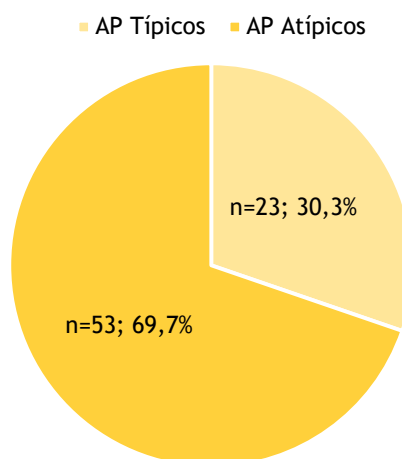


Gráfico 6 - Número de AP utilizados atualmente

Tabela 11 - Utilização e alterações lipídicas associadas aos AP típicos e atípicos

	Antipsicótico Típico (1ª Geração)		Antipsicótico Atípico (2ª Geração)	
	Freq.	%	Freq.	%
Amostra (N)	22	43,9%	41	65,1%
Sexo				
Masculino	12	54,5%	24	58,5%
Feminino	10	45,5%	17	41,5%
Total	22	100,0%	41	100,0%
Alterações Lipídicas				
Com > C. TOTAL	11	25,6%	16	23,2%
Com <HDL	9	20,9%	18	26,1%
Com > LDL	16	37,2%	20	29,0%
Com > TGC	7	16,3%	15	21,7%
Total	43	100,0%	69	100,0%

Tabela 12 - Utilização dos fármacos antipsicóticos, previamente e no momento atual da análise.

	Em algum momento		Atualmente	
	Freq.	%	Freq.	%
Quetiapina	15	9%	9	12%
Clozapina	10	6%	6	8%
Olanzapina	24	15%	13	17%
Risperidona	31	19%	14	18%
Aripiprazol	11	7%	3	4%
Levomepromazina	5	3%	2	3%
Ziprasidona	7	4%	1	1%
Paliperidona	15	9%	6	8%
Flupentixol	1	1%	0	0%
Zuclopentixol	1	1%	0	0%
Pimozide	1	1%	1	1%
Haloperidol	27	17%	19	25%
Clorpromazina	3	2%	1	1%
Flufenazina	8	5%	1	1%
Total	159	100%	76	100%

Alterações lipídicas em doentes esquizofrénicos medicados com antipsicóticos

Tabela 13 - Utilização dos fármacos antipsicóticos, previamente e no momento da análise, separados consoante a sua classe em típicos (1ª geração) ou atípicos (2ª geração).

	Em algum momento		Atualmente	
	Freq.	%	Freq.	%
AP Típicos				
Levomepromazina	5	11,1%	2	8,7%
Flupentixol	1	2,2%	0	0,0%
Zuclopentixol	1	2,2%	0	0,0%
Haloperidol	27	60,0%	19	82,6%
Clorpromazina	3	6,7%	1	4,3%
Flufenazina	8	17,8%	1	4,3%
Total	45	100,0%	23	100,0%
AP Atípicos				
Paliperidona	15	13,2%	6	11,3%
Pimozide	1	0,9%	1	1,9%
Quetiapina	15	13,2%	9	17,0%
Clozapina	10	8,8%	6	11,3%
Olanzapina	24	21,1%	13	24,5%
Risperidona	31	27,2%	14	26,4%
Aripiprazol	11	9,6%	3	5,7%
Ziprasidona	7	6,1%	1	1,9%
Total	114	100,0%	53	100,0%

Tabela 14 - Número de AP utilizados previamente e atualmente, separados por classe em típicos (1ª geração) ou atípicos (2ª geração).

Utilização AP	Previamente		Atualmente	
	Freq.	%	Freq.	%
AP Típico	45	28,3	23	30,3
AP Atípico	114	71,7	53	69,7
Total	159	100	76	100

Tabela 15 - Utilização dos fármacos AP.

Utilização AP		N	Mínimo	Máximo
AP típico	Prévio	31	1	4
	Atual	22	1	2
AP atípicos	Prévio	49	1	4
	Atual	41	1	2

Alterações lipídicas em doentes esquizofrénicos medicados com antipsicóticos

De acordo com a bibliografia atual, os fármacos AP mais estudados e associados a alterações lipídicas são a Olanzapina e a Clozapina. Podemos ver que há um total de 19 pessoas com estes fármacos (n=19), estando 13 doentes medicados com Olanzapina (n=13; 24,5%) e 6 doentes medicados com Clozapina (n=6; 11,3%), sendo que o sexo masculino é o género mais representativo em ambos os fármacos. A associação Olanzapina com Clozapina não é observada na amostra, razão pela qual se encontra não preenchida essa parte da tabela. É ainda observável que a alteração lipídica que mais ocorre na amostra medicada com Olanzapina é a diminuição do C-HDL e na amostra medicada com Clozapina é também a diminuição do C-HDL e aumento dos TGC (Tabela 16, 17 e 18).

Tabela 16 - Utilização do AP Clozapina e/ ou Olanzapina, separados por género, com as respetivas alterações lipídicas.

	OLANZAPINA		CLOZAPINA		OLANZAPINA + CLOZAPINA	
	N	%	N	%	N	%
Amostra	13	24,5	6	11,3	0	0
Sexo						
Masculino	7		4		0	0
Feminino	6		2		0	0
ALTERAÇÕES LIPÍDICAS						
Com > C. Total	4		5		0	0
Com < C-HDL	7		6		0	0
Com > C-LDL	5		5		0	0
Com > TGC	4		6		0	0

Tabela 17 - Utilização dos AP e as suas relações com o número de alterações lipídicas, separada por género.

	OLANPAZINA	CLOZAPINA	RISPERIDONA	QUETIAPINA
Amostra	12	6	14	9
Masculino	8	3	8	5
Feminino	4	3	6	4
Com > C. TOTAL	3	2	6	5
Com < HDL	7	3	5	4
Com > LDL	8	1	5	5
Com > TGC	3	2	6	5

Alterações lipídicas em doentes esquizofrénicos medicados com antipsicóticos

Tabela 18 - Fármacos utilizados na amostra.

TÍPICOS	ATÍPICOS
Haloperidol Clorpromazina Flufenazina Levomepromazina Flupentixol Zuclopentixol	Pimozide Risperidona Clozapina Quetiapina Olanzapina Paliperidona Ziprasidona Aripiprazol

4. DISCUSSÃO

4.1. Evidência Científica Atual e Descritiva do Estudo

De uma forma generalizada, os doentes diagnosticados com doenças psiquiátricas apresentam alterações patológicas enquadradas numa síndrome metabólica, nomeadamente aumento de peso, hiperglicemia, hipertensão arterial, aumento do diâmetro abdominal e dislipidémia (1). Concretamente neste estudo e nesta amostra, estas alterações lipídicas, sejam em doentes com diagnóstico *de novo*, manutenção da terapêutica ou recorrências mostraram-se bastante frequentes com a toma dos AP, sejam eles típicos ou atípicos (3). Apesar destes efeitos, também é sugerido numa série de estudos que não só o tratamento com AP é responsável pelas anormalidades metabólicas, mas também a doença em si mesmo tem responsabilidade nesse aspeto, mais concretamente associada esta relação ao estilo de vida mais sedentário, alimentação incorreta e hábitos tabágicos, alcoólicos ou psicotrópicos recorrentes nestes doentes (7).

A população em estudo compreende os doentes com o diagnóstico de Esquizofrenia, pela ICD-10, seguidos no serviço de consulta externa do Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da ULS da Guarda, entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2016, compreendendo a amostra um total de 53 indivíduos.

Esta população é constituída maioritariamente por indivíduos do sexo masculino (n=31 : 58,5%), sendo a média de idades de 41 anos ($\pm 13,9$), com a média de idades do sexo masculino (Média = 38 anos) a ser inferior à média de idades no sexo feminino (Média = 47 anos). A faixa etária mais representada na amostra é a quarta década (31-40 anos; n=15 : 28,3%)(Gráfico 1)(Tabela 2 e 3).

O universo de AP utilizados no passado ou na atualidade por esta população compreende 14 fármacos, típicos e atípicos (Tabela 18).

Especificamente no que toca às anomalias do perfil lipídico, estas têm sido observadas em doentes tratados com uma série de fármacos antipsicóticos, típicos ou atípicos. A maioria dos estudos com enfoque nestas alterações lipídicas, inclusive a maioria que perfaz a bibliografia desta dissertação, tem análise mais aprofundada no que refere à utilização de clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona (8)(9)(Tabela17). Apesar dos dados disponíveis sobre dislipidémia na esquizofrenia serem diminutos ou indevidamente desenhados para se poder concluir associações com alto grau de confiança estatístico, os resultados sugerem que os efeitos mais marcados ocorrem com a clozapina e a olanzapina, provocando maior elevação de colesterol LDL, diminuição de colesterol HDL e aumento dos triglicéridos. O aripiprazol e a ziprasidona não foram associados com alterações, indo de encontro aos artigos existentes que relatam que estes são os AP que apresentam os menores efeitos de todos os antipsicóticos estudados (10)(11).

No que toca ao estudo comparativo da Olanzapina com os restantes antipsicóticos, quer na utilização aguda como crónica, nomeadamente, menos e mais de 6 meses, as alterações lipídicas são mais prevalentes neste fármaco, com aumento dos TGC, do C-Total e do C-LDL e diminuição do nível de C-HDL (10)(11)(12). Neste estudo, a Olanzapina correspondeu a 24,5% dos AP Atípicos utilizados, estando associada a maior alteração lipídica à diminuição do C-HDL (Tabela 17).

Referente ao estudo comparativo da Clozapina com os restantes antipsicóticos, de forma aguda ou crónica, esta apresenta alterações lipídicas notórias semelhantes à da Olanzapina, porém, mais modestas, nomeadamente diminuição do C-HDL, aumento do C-LDL e aumento dos triglicéridos (3)(13). Aqui, a Clozapina correspondeu a 11,3% dos AP Atípicos utilizados, estando associada a maior alteração lipídica à diminuição do C-HDL, tal como a Olanzapina (Tabela 17).

De salientar que na amostra, e indo de encontro ao estipulado do ponto de vista de orientação terapêutica, nenhum paciente se encontra medicado com Clozapina e Olanzapina ao mesmo tempo, visto ambos afetarem consideravelmente, e de forma negativa, o controlo do perfil lipídico (11)(12)(Tabela 16).

Quanto à Quetiapina, os efeitos relatados são modestos quando comparativamente à Olanzapina e a Clozapina, quer do ponto de vista agudo quer crónico, sendo classificado como antipsicótico de efeito moderado no perfil lipídico, com aumento modesto dos triglicéridos (14). No que respeita a este fármaco neste estudo, correspondeu a 17% dos AP utilizados, surgindo como o 3º AP com mais alterações lipídicas, com 5 pessoas a apresentar aumento do C-Total, C-LDL e TGC e 4 com diminuição do C-HDL (Tabela 17).

No que concerne à Risperidona, os resultados são pouco consensuais, visto que em alguns não se verificam alterações lipídicas e noutros existem mas são modestas ou praticamente inexistentes, nomeadamente com aumento do C-LDL e triglicéridos e diminuição de C-HDL (10)(13). No que respeita a este fármaco, neste estudo, correspondeu a 26,4% dos fármacos utilizados, sendo a maior alteração relatada o aumento do C-LDL (Tabela 17).

Pudemos observar que a grande maioria da população em estudo apresentava uma das quatro alterações lipídicas descritas (Tabela 7 e 8), indo de encontro a valores encontrados em outros estudos em que foi avaliada a incidência destas mesmas alterações (15). De todas as alterações, aquela que tem mais importância do ponto de vista de controlo lipídico e cujo controlo repercute em maiores alterações fisiopatológicas para o doente é o C-LDL (15)(16). Pudemos analisar que nesta amostra houve 29% de doentes com esta anormalidade lipídica (Tabela 8), o que sugere que a terapêutica utilizada nos doentes pode ainda ser revista de modo a diminuir a prevalência da anormalidade lipídica. Sabe-se que em particular o C-LDL é o parâmetro mais fortemente associado com o aumento do risco cardiovascular nos doentes independentemente da patologia e terapêuticas de base (17). Embora se observem 53 utilizações de AP na amostra, o que é de salientar é que houve uma diminuição na utilização quer de AP típicos como atípicos, o que do ponto de vista da ocorrência de efeitos

secundários em ambas as classes tem repercussões práticas e benéficas, havendo um doente que de momento não se encontra a fazer medicação (15)(Gráfico 5)(Tabela 10 e 13). O antipsicótico com maior número de estudos a relatar maior aumento do C-LDL e TGC é a Clozapina, que aqui representa 8 % dos fármacos utilizados na amostra (Tabela 12). Daqui resulta que, segundo orientações clínicas específicas para controlo do C-LDL, e não havendo nenhuma condição clínica que o impeça ou que possa agravar o estado do doente, não se tratando de um caso de esquizofrenia refratária em que possam estar indicados, os fármacos poderiam sofrer um *shift* para um fármaco que não pertença à mesma família da Olanzapina ou Clozapina, nomeadamente os fármacos de 2ª ou 3ª geração. A realçar, o Aripiprazol e a Ziprasidona, pois estes são os fármacos utilizados e disponíveis na atualidade nos quais se relatam menos efeitos adversos no que diz respeito aos efeitos dislipidémicos, tendo também notável efeito benéfico nos níveis de glicose, peso e circunferência abdominal, enquadrados ou não numa síndrome metabólica (10)(11)(18).

4.2. Decisão terapêutica, Monitorização e Orientação não farmacológica

A escolha correta do antipsicótico é da maior importância pelos efeitos fisiopatológicos que lhe são afetos e que prejudicam a saúde do doente, mas também pelo seu papel no que toca à adesão do doente ao mesmo. Por estas razões, é importante uma abordagem sistematizada de todos os efeitos adversos do ponto de vista da prevenção e em caso de ocorrência, correção atempada dos mesmos (17)(18).

Primeiramente, a abordagem deverá refletir sobre quais as indicações clínicas de cada doente e quais os antipsicóticos, típicos ou atípicos recomendados. Posteriormente, no caso de falha de um determinado antipsicótico, surge uma panóplia de opções - adição ou a troca entre os vários antipsicóticos disponíveis, aumento de dose, posição terapêutica expectante aguardando resposta clínica tardia e por fim ou dose alta de Clozapina ou adição de outro fármaco (18)(19). Relativamente à dicotomia “substituição *versus* aumento de dose”, que é descurada muitas vezes na prática clínica, não há evidência científica de que a politerapêutica por adição de um segundo fármaco antipsicótico seja superior ou inferior às restantes opções (19)(20). Há, no entanto, fraca evidência de vantagens com a terapêutica usando dois AP, nomeadamente a velocidade de resposta clínica, tratamento de sintomatologia residual e atenuação de efeitos adversos por redução de dose do primeiro fármaco (19).

Quanto à monitorização, e segundo a *APA Consensus Development Conference*, é recomendado que a avaliação inicial, previamente à instituição dos AP e em qualquer doente com patologia esquizofrénica inclua, pelo menos: História pessoal e familiar de Obesidade, DM, HTA, DCV e avaliação do IMC, Perímetro abdominal, PA, Glicémia e perfil lipídico em jejum. A periodicidade do seguimento analítico deverá ser de 3 em 3 meses após o início do

tratamento (13)(21). Na ausência de alterações e sem sinais de alarme, a avaliação pode ser feita em intervalos de tempo maiores, de 6 em 6 meses ou anualmente (22).

No que concerne à prevenção, terapêutica não farmacológica e outras terapêuticas, há indicação para a prática regular de exercício físico e avaliação/ seguimento em Consulta de Nutrição para estes doentes, bem como grupos de apoio ao qual compareçam doentes nas mesmas condições e que sejam dirigidas por um corpo clínico competente (14)(21)(23). Tanto a média de idades do sexo masculino como a do sexo feminino (Tabela 2 e 3) retratam aqui uma faixa etária relativamente jovem, em idade laboral, passível de ser sujeita a terapêuticas não medicamentosas que enfoquem na vertente nutricional e de atividade física como é relatado em alguma bibliografia existente (7)(14). Como referido anteriormente, é o C-LDL o melhor indicador do risco CV, pelo que o alvo terapêutico primário é o de reduzir o C-LDL para dentro dos valores de referência aceitáveis, leia-se, “Ótimo” ou “Bom”, surgindo a Síndrome Metabólica como o segundo alvo terapêutico, apenas após correção do primeiro (23). Para isso, o uso adjuvante de fármacos da classe das Estatinas é o indicado para doentes que apresentem alterações no perfil lipídico referentes ao C-LDL, C-HDL ou C-Total, ou dos Fenofibratos no caso do aumento de TGC, fora as outras comorbilidade metabólicas que terão terapêutica apropriada mas não avaliada neste estudo, nomeadamente a hiperglicémia e/ou diabetes, para a qual caso não haja já tratamento não farmacológico, deveriam iniciar metformina (14)(18).

4.3. Problemas

Apesar do tamanho da amostra, os valores que são encontrados para a frequência de dislipidemias e os fármacos mais usados responsáveis pelas mesmas são condizentes com os valores encontrados em outros estudos realizados noutras instituições de saúde.

Um dos problemas com que também nos deparámos foi com a falta de dados ou até dados incompletos para recolha e posterior análise. Para começar, a falta de doentes que no programa *Alert* não apresentavam registadas nenhuma análises bioquímicas onde constasse o perfil lipídico, que levou a um grande corte na amostra total do estudo. Também a fragmentação e assimetria de informação nos processos no mesmo programa, não sendo possível obter informação mais detalhada no que diria respeito ao início da terapêutica, duração, posologia bem como outra medicação que estivessem a tomar, independentemente dos fármacos. Decorre daqui um importante viés, relacionado com a diferença nos vários AP, visto que os efeitos dislipidémicos associados aos diferentes AP podem surgir associados a posologias diferentes entre os mesmos, não se tendo em atenção a equivalência de doses entre os vários AP. Também não se exclui a interferência medicamentosa ou terapêutica que atue no mecanismo associado à dislipidémia e justifique essas mesmas alterações.

Seria também importante obter informação acerca da história pessoal e familiar dos doentes, tal como é abordado em vários outros estudos, para contextualização das variáveis socioeconómicas de modo a contextualizar a informação pessoal e clínica e evitar os vieses.

Conclusões

A Esquizofrenia é uma doença psiquiátrica que afeta cerca de 48 mil pessoas em Portugal e cerca de 1% em todo o mundo. Segundo a ICD-10, engloba 9 sub-classificações diferentes do espectro Esquizofrénico que do ponto de vista clínico geral, se caracterizam pelos seus sintomas positivos, mais frequentes na fase aguda da doença, e negativos que acompanham e se desenvolvem com a progressão da doença.

A esquizofrenia, em toda a sua dimensão clínica, a qual inclui a terapêutica farmacológica, é responsável por grande prejuízo na qualidade de vida dos doentes que por ela são afetados. É certo que desde 1950 aquando da descoberta dos AP até aos dias de hoje a medicação evoluiu muito, passando dos antipsicóticos de 1ª geração, ditos clássicos, pelos de 2ª geração, ditos atípicos até aos atuais de 3ª geração. E, respetivamente, isto passou dos mais antigos, onde os efeitos extrapiramidais eram mais notórios até aos atípicos, mais comumente usados nos dias de hoje, onde o efeito na sintomatologia é superior mas no entanto alterações metabólicas são mais frequentes. Isto repercute-se não só na sintomatologia, mas também na adesão do doente à terapêutica, no seu bem-estar, na sua interação com os outros e no seu papel e atividade na sociedade. De entre as várias complicações associadas à amostra em estudo, é de salientar as alterações lipídicas e o concomitante Risco Cardiovascular aumentado à custa, não só, mas também. Mais concretamente, foi possível apurar que os distúrbios analíticos referentes ao perfil lipídico em doentes esquizofrénicos medicados com antipsicóticos existem no DPSM-HSM e têm frequência idêntica à que é relatada noutras instituições de saúde que também recebem estes doentes - 75,5% da amostra, que estava medicada com AP, apresentava alterações quer do C-Total, C-LDL, C-HDL ou TGC.

O principal fator de risco que contribui para o RCV aumentado é o C-LDL, que em 29% dos casos em estudo estava alterado em pelo menos uma análise bioquímica. Ora, assim sendo, é perceptível que o objetivo terapêutico passará por eliminar o aumento do C-LDL, à custa quer da alteração da terapêutica e opção por AP com menor efeito dislipidémico, utilização de medicação adjuvante para tratamento das dislipidémias, como são as Estatinas e seus análogos e mais custo-eficaz ainda, a implementação de boas práticas de saúde que passam obrigatoriamente pela atividade física, ajustada a cada pessoa, cessação tabágica e aconselhamento nutricional.

Também imperativa é a obtenção de uma história clínica com antecedentes pessoais e familiares relacionados com patologia endócrina ou cardiovascular que possa justificar maior enfoque na prevenção das dislipidémias e a monitorização adequada de cada doente, com avaliação pré-terapêutica com AP e durante a própria. Isto passa por definir um conjunto de normas o mais abrangente possível, mais apropriada e menos subjetiva, para avaliação recorrente dos doentes medicados com AP, iniciando este controlo com consultas de revisão e

com análises bioquímicas com perfil lipídico em períodos curtos, tendo em atenção os doentes em maior risco de desenvolver comorbilidades e ir adaptando este seguimento ao controlo ou não da doença e dos distúrbios lipídicos associados.

Em suma, o padrão patológico e de comorbilidades da Esquizofrenia é também ele relatado no Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da ULS da Guarda, onde é possível rever estes doentes e ainda atuar e melhorar a nível da terapêutica e monitorização dos mesmos. É importante desde logo conseguir diagnosticar corretamente a patologia de base, a Esquizofrenia, de modo a que atempadamente se possa intervir de forma terapêutica, optar pela melhor possível, atuar nos fatores de risco modificáveis e posteriormente efetuar um seguimento rigoroso, através de consultas e referência para outras especialidades ou cuidados direcionados. Tudo isto, de forma a potenciar a melhor qualidade de vida a estas pessoas e às que as rodeiam.

Bibliografia

1. Gupta A, Dadheech G, Yadav D, Sharma P, Gautam S. Metabolic issues in schizophrenic patients receiving antipsychotic treatment. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(2):196-201.
2. Bushe C, Paton C. The potential impact of antipsychotics on lipids in schizophrenia: is there enough evidence to confirm a link? *J Psychopharmacol* [Internet]. 2005;19(6_suppl):76-83. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881105058719>
3. Rojas PG, Poblete CA, Orellana XG, Rouliez KA, Liberman CG. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. *Rev Med Chil*. 2009;137(1):106-14.
4. Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Effect of Antipsychotic Medications on Glucose and Lipid Levels. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011;51(5):631-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0091270010368678>
5. Ferreira R. Antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia.
6. Archie S, Zangeneh-Kazemi A, Akhtar-Danesh N. First-episode affective psychosis and lipid monitoring: Survival analysis of the first abnormal lipid test. *Early Interv Psychiatry*. 2015;9(6):507-11.
7. Chacón F, Mora F, Gervás-Ríos A, Gilaberte I. Efficacy of lifestyle interventions in physical health management of patients with severe mental illness. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2011;10(1):22. Available from: <http://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1744-859X-10-22>
8. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, *et al*. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(4):600.
9. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of Schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. in press.
10. PJR Teixeira, FL Rocha. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Rev Psiquiatr RS mai/ago 2006*; 28(2): 83-92.
11. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual " atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(2):180.
12. Jacob R, Chowdhury NA. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian J Med Sci* 2008; 62:23-31.
13. Newcomer J. Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care*. 2007; 13:170-177.
14. Church TJ, Hamer DA, Ulbrich TR. Assessment and management of atypical antipsychotic-induced metabolic abnormalities. *US Pharm*. 2010; 35(11):41-48.
15. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNSDrugs*. 2005;19 Suppl 1(1172-7047 (Print)):1-93.
16. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617-622 .

17. Compton MT, Newcomer JW. Metabolic disturbances associated with the use of second-generation antipsychotics: overview. *Medscape Psychiatry* © 2007
18. Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175(1):1-6.
19. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W, *et al*. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry [Internet]*. 2017;16(1):77-89. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127934>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5269492>
20. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C *et al*. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009;35:443-57.
21. Jacob R, Chowdhury NA. Metabolic comorbidity in schizophrenia. *Indian J Med Sci* 2008; 62:23-31.
22. Direção Geral da Saúde, disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>
23. Fenton W. Medication-induced weight gain and dyslipidaemia in patients with schizophrenia. *Am J Psych*. 2006;163(10):1697.