



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE**  
**CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**ELANNE PEREIRA DO NASCIMENTO**

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS AO USO DE  
ANTIPSICÓTICOS: UMA REVISÃO**

**CUITÉ – PB**  
**2018**

**ELANNE PEREIRA DO NASCIMENTO**

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS AO USO DE  
ANTIPSICÓTICOS: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos indispensáveis para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Emília da Silva Menezes.

**CUITÉ – PB**

**2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

N144d Nascimento, Elanne Pereira do.

Distúrbios metabólicos associados ao uso de antipsicóticos: uma revisão. / Elanne Pereira do Nascimento. – Cuité: CES, 2018.

55 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Maria Emília da Silva Menezes

1. Antipsicóticos. 2. Esquizofrenia. 3. Distúrbios metabólicos. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.895.8

**ELANNE PEREIRA DO NASCIMENTO**

**DISTÚRBIOS METABÓLICOS ASSOCIADOS AO USO DE  
ANTIPSICÓTICOS: UMA REVISÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos indispensáveis para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: 13/11/2018

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Emília da Silva Menezes

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Francinalva Dantas de Medeiros

Examinadora - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Suplente: Prof. Dr. Renner Leite

---

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

Examinador – UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Suplente: Prof. Dr. Egberto Santos Carmo

**CUITÉ-PB  
2018**

*Dedico a minha amada  
avórazão do meu viver,  
quem me ensinou tudo  
sobre amor  
Maria Emilia (in  
memoriam).*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por tudo, por sempre ter me dado sabedoria, fé e forças para aguentar a distância e saudade de casa, coragem para enfrentar todos os desafios que cruzaram nesses quase 05 anos de caminhada.

Aos meus amados pais Rivaldo Vicente do Nascimento Filho e Maria Cristina Pereira, por todo amor, carinho, companheirismo e por nunca deixarem de medir esforços para que eu chegasse até aqui, sempre me incentivando e acreditando em mim, abrindo mão muitas vezes dos sonhos deles e realizando os meus, essa conquista é por vocês.

As minhas irmãs Akacia Pereira e Synthia Samara que são o exemplo da mulher que eu quero me tornar.

A minha prima Tassia Caroline, que sempre que precisei me ajudou e sempre teve uma palavra de incentivo nos momentos difíceis.

Aos meus avós José Cipriano e Maria Emília (*in memoriam*), que são meu exemplo de honestidade, que mesmo em tempos difíceis educaram e ensinaram filhos e netos a fazerem o bem e a serem pessoas integras.

As minhas tias Zélia e Maria da conceição que da maneira que puderam sempre me incentivaram.

A minha orientadora professora Maria Emília Menezes, por ter me aceitado com a melhor boa vontade, sempre me passando segurança e confiando no meu potencial. Por todos os ensinamentos durante o tempo de faculdade. Por toda a paciência e carinho para comigo. Agradeço pelas ajudas e experiências compartilhadas, com toda certeza vou levar para a vida.

A banca examinadora, por ter aceitado avaliar o meu trabalho. Agradeço desde já a todas as correções que venham ocorrer para o melhoramento do meu trabalho.

A minha amiga irmã de quase duas décadas de vida Maria Edrielly Amaral, que mesmo distante sempre se fez presente me apoiando e aconselhando sempre que precisei.

Minha amiga Beatriz Holanda que foi um presente de Deus na minha vida, que me ensinou muito sobre força e amor e sempre esteve presente quando eu mais precisei.

Aos meus amigos de curso e os amigos que fiz em Cuité em especial, Milena Neves, Isabela Silva, Kiarele Fernandes, Delane Oliveira, Luana Fernandes, Isabela Dantas e Thaynara Jorge, por terem tornado essa caminhada mais fácil e divertida, por todas as experiências e aprendizados ao longo de quase 05 anos, eu tenho certeza que sem vocês na minha vida e caminhada acadêmica teria sido bem mais difícil.

A Universidade Federal de Campina Grande- *Campus* Cuité e a toda sua direção eu deixo uma palavra de agradecimento por todo ambiente inspirador e pela oportunidade de concluir este curso.

A cidade de Cuité pela melhor experiência vivida até agora, com toda certeza me ensinou muito sobre a vida e a ser uma pessoa melhor.

E por fim, todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, os meus agradecimentos.

*“Se Deus fizer, ele é Deus, Se não fizer, ele é Deus, Se a porta abrir, ele é Deus, Mas se fechar continua sendo Deus. Se a doença vier, ele é Deus, Se curado for, ele é Deus, Se tudo der certo, ele é Deus, Mas se não der, continua sendo Deus”.*

**Delino Marçal**



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metodologia de seleção do material.....	18
Figura 2 – Distribuição do material selecionado e da base de dados .....	19
Figura 3 – Domínios da via dopaminérgica.....	23
Figura 4 – Fármaco clozapina genérico.....	29

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 – Sintomas as esquizofrênica.....	22
Quadro 2 – Considerações dos tipos de medicamentos para o perfil do paciente.....	28

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Informações dos antipsicóticos fornecidos pelo SUS.....	39
--	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AF- Assistência farmacêutica
- AP- Antipsicóticos
- APG- Antipsicóticos de primeira geração
- ASG- Antipsicóticos de segunda geração
- ATPIIIA- *Adpted Adult Treatment panel III*
- CAPS- Centro de atenção psicossocial
- D<sub>2</sub>- Receptores Dopaminérgicos
- DM2- Diabetes *mellitus* tipo 2
- DMS-5- Manual de diagnóstico estatístico de transtornos mentais
- FME- Farmácia de medicamentos especiais
- IDF- *International Diabetes Federation*
- LME- Laudo de medicamentos especializado
- NCEP- *National Cholesterol Education Program*
- PhRMA- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
- SNC- Sistema nervoso central
- SM- Síndrome metabólica
- SUS- Sistema Único de Saúde
- 5-HT<sub>2A</sub>- Receptores serotoninérgicos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVO.....</b>	<b>16</b>
2.1 Objetivo geral .....	16
3.2 Objetivos específicos.....	16
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>17</b>
3.1 Perfil de pesquisa .....	17
3.2 Local de pesquisa.....	17
3.3 Procedimento da pesquisa .....	17
3.4 Critérios de inclusão .....	17
3.5 Critérios de exclusão .....	18
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
4.1 Esquizofrenia .....	20
4.2 Antipsicóticos .....	26
4.3 Antipsicóticos atípicos.....	29
4.4 Distúrbios metabólicos .....	32
4.5 Papel do farmacêutico .....	36
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>41</b>

## RESUMO

A esquizofrenia é uma doença mental crônica com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. Os fármacos antipsicóticos são os principais agentes utilizados no tratamento da esquizofrenia, atuam principalmente como antagonistas dos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. Esta classe de medicamentos é dividida em duas classes APGs ou típicos e ASGs ou atípicos. Os APGs foram os primeiros a serem descobertos e eram preferencialmente utilizados para o tratamento da esquizofrenia, porém devido sua capacidade de causar efeitos extrapiramidais, caiu em desuso, e os ASGs os substituíram, entretanto essa classe de medicamentos é constantemente relacionada com distúrbios metabólicos, ocasionando uma piora na qualidade de vida dos usuários. O presente estudo teve como objetivo investigar através de uma revisão da literatura a relação entre distúrbios metabólicos e o uso de antipsicóticos, com abordagens no conhecimento da esquizofrenia, antipsicóticos, efeitos indesejáveis ocasionados, e o papel do farmacêutico na saúde mental. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica sistemática, onde a busca do material foi feita através das bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO*, *Google Acadêmico* e comitês nacionais e internacionais de saúde, em que serão incluídas referências bibliográficas dentre os anos de 2010 a 2018. Os seguintes termos de pesquisa que foram utilizado em várias combinações: 1) Antipsicóticos 2) neurolépticos 3) tranquilizantes maiores do SNC 4) Antiesquizofrênicos 2) esquizofrenia; 3) Distúrbios metabólicos. Através da revisão foi possível observar que a esquizofrenia é uma doença pouco incidente, apenas uma pequena parcela da população é acometida, porém vem se tornando bastante prevalente onde o número de pessoas com esquizofrenia vem se acumulando devido à complexidade do seu tratamento e a falta de tratamento adequado. Os antipsicóticos atípicos são na maioria dos casos a melhor escolha de tratamento, mas também causam uma série de reações adversas, dificultando a adesão ao tratamento farmacológico. O estudo concluiu que há relação direta entre distúrbios metabólicos e o uso dos antipsicóticos atípicos, porém torna-se difícil afirmar que só os medicamentos são os únicos responsáveis, considerando que a doença tem grande influência na qualidade de vida dos acometidos muitas vezes os incapacitando de ter uma vida normal, podendo levar a ter hábitos inadequados que podem ocasionar também o desenvolvimento desses distúrbios. Demonstrou também a importância do farmacêutico na saúde mental, como elo de acesso ao paciente e principal responsável pela chegada do medicamento ao paciente e o uso adequado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antipsicóticos. Distúrbios metabólicos. Esquizofrenia.

## ABSTRACT

The schizophrenia is an disease mental chronic with great impact at quality in life of patients, affecting millions of people in all the world. the drugs antipsychotics are the main agents used in treat of schizophrenia, they act mainly as an antagonist of the receivers dopaminergic D<sub>2</sub>. This class of medicines is divided into two classes antipsychotics i first generation or typical and antipsychotics monday generation or atypical, the antipsychotics i first generation were the first to be discovered and were preferably used totreatment of schizophrenia, however due your capacity to cause effects extrapyramidal, fell in I use,and theantipsychotics i first generation,replaced them however this class of medicines and constantly related with metabolic disturbances, causing a worsening in quality of life. The aim of the present study was to investigate the relationship between metabolic disorders and the use of antipsychotics, with approaches to the knowledge of schizophrenia, antipsychotics, undesirable effects caused, and the role of the pharmacist in mental health. It is a systematic bibliographical research,where the search of the material was done through the databases Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, Google Scholar and national and international committees of health,in which bibliographic references will be included from the years 2010 to 2018.The following terms of researchwhich had been used in various combinations:1) Antipsicóticos 2) neurolépticos 3) tranquilizantes maiores do Sistema nervorso central 4) Antiesquizofrênicos 2) esquizofrenia; 3) Distúrbios metabólicos.Through the review it was possible to observe that schizophrenia is a minor incident, only a small part of the population is affected, but it has become quite prevalent where the number of people with schizophrenia has accumulated due to the complexity of its treatment and the lack of treatment. The study concluded that the relationship in between metabolic disorders and the use of antipsychotics atypical, however becomes difficult claim that only medicines are the only ones responsible,whereas that the disease has has impact in quality the life of the affectedoften disabling them from having a normal life,being take along to have habits inadequate which can also lead to the development of these disorders.He also demonstrated the importance of the pharmacist in mental health, as the patient's access link and main responsible for the arrival of the drug to the patient and proper use.

**KEY WORDS:** Antipsychotics.metabolic disorders.schizophrenia.

## 1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma desordem mental grave e constante que se distingue por deformidades do pensamento e percepção, por inadequada e embotamento do afeto, no início não apresenta prejuízos da capacidade intelectual, no entanto com o passar do tempo, podem surgir danos cognitivos (GHARAEIPOUR; SOTT, 2012).

A esquizofrenia pode ser considerada uma das dez maiores causas de incapacidade de funcionamento normal do sistema nervoso central, atingindo pelo menos 26 milhões de pessoas ao redor do mundo. Pacientes com esse diagnóstico apresentam maiores índices de desemprego, baixas produtividade e necessidade de supervisão ou cuidado constantes (FLEISCHHACKER et al., 2015).

No Brasil, as pessoas com diagnóstico de esquizofrenia ocupam 30% dos leitos psiquiátricos hospitalares e o segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais, que correspondem a 14% (KALRA; BHUGRA; SHAH, 2012).

Pode ser vista como um dos maiores transtornos psiquiátricos, considerando-se a diversidade e seriedade de suas manifestações clínicas, a dificuldade do seu tratamento e, sobretudo, o impacto que ela causa às famílias, à sociedade e aos próprios portadores da doença (NETO; FURTADO; GAVER, 2013).

Dentre as abordagens medicamentosas, psicofármacos antipsicóticos são à base do tratamento dos transtornos psicóticos do espectro da esquizofrenia. Estes fármacos se dividem em típicos ou de primeira geração e atípicos ou de segunda geração (ZHANG; MALHOTRA, 2011).

Atualmente o tratamento mais efetivo para pacientes com esquizofrenia é o uso de antipsicóticos (AP). Contudo, o uso desse fármaco tanto de primeira geração (APGs) quanto segunda geração (ASGs), envolve efeitos adversos importantes como ganhos de peso, alterações no perfil lipídico e metabolismo da glicose, resultando em aumento do metabolismo e risco cardiovascular (SALOOJEE; BURNS; MOTALA, 2016).

Os efeitos colaterais do tratamento medicamentoso da esquizofrenia, os seus sintomas e as alterações psicossociais interferem no estado de saúde psíquico e físico dos pacientes com consequências que causam impacto negativo na qualidade de vida dos esquizofrênicos (AWAD; VORUGANTI, 2012).

Considerando que o uso de antipsicóticos é de caráter essencial no tratamento sintomático das psicoses preferencialmente usado no tratamento da esquizofrenia, além de



serem utilizado como conduta padrão na terapia de psicoses agudas.

Embora seja de uso essencial às reações adversas dessa classe de medicamentos estão sendo constantemente relatos na literatura. Por estes fármacos antipsicóticos ser utilizado para tratamento de uma doença crônica, necessita cada vez mais do aperfeiçoamento na conduta do seu uso, pois embora melhore os sintomas da doença ele acarreta uma série de danos que interferem na qualidade de vida dos acometidos, muitas vezes diminuindo a expectativa de vida.

Mostrando-se assim necessário tornar conhecidas as reações adversas causadas pelos antipsicóticos, preferencialmente os distúrbios metabólicos, visando que eles sejam identificados e tratados de forma adequada, sempre pensando no bem estar do paciente. Ressaltando o papel do profissional farmacêutico na saúde mental, como parte da equipe multidisciplinar, que é essencial na melhora da qualidade de vida das pessoas que fazem uso dessa classe de medicamentos.

## **2OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Investigar através de uma revisão da literatura os distúrbios metabólicos ocasionados pelo uso de antipsicóticos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Realizar uma revisão sobre a esquizofrenia e;
- descrever sobre origem, mecanismo de ação e uso dos antipsicóticos e;
- descrever os distúrbios metabólicos relacionados ao uso de antipsicótico e;
- relatar a importância do farmacêutico na saúde mental.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Perfil da pesquisa:**

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica sistemática. O método de revisão sistemática da literatura consiste em um movimento que tem base em critérios pré-determinados e evidências científicas consistentes, tendo como fim colaborar com a escolha de estudos e/ou ferramentas para o desenvolvimento de artigos com informações originais (SCHÜTZ; SANT'ANA; SANTOS, 2011).

Uma revisão sistemática requer, como qualquer estudo, uma questão clara, critérios de seleção bem definidos, garantindo a qualidade do estudo e sua reprodutibilidade, e uma conclusão que forneça novas informações com base no conteúdo garimpado (THOMAS et al., 2012).

Estudos assinalam a revisão sistemática como opção não apenas para aglomerar informações, mas acompanhar o curso científico de um período específico, auxiliando na construção de novas diretrizes para a atuação profissional (SENA; DE OLIVEIRA, 2014).

#### **3.2 Local da pesquisa**

O estudo foi realizado através de acesso disponível via internet e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus* de Cuité – PB (UFCG).

#### **3.3 Procedimentos da pesquisa**

A busca de material ocorrerá nos meses de junho e agosto de 2018 de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO*, *Google Acadêmico* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde. Para a busca será utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) combinações dos mesmos: 1) Antipsicóticos 2) neurolépticos 3) tranquilizantes maiores do SNC 4) Antiesquizofrênicos 5) esquizofrenia ; 6) Distúrbios metabólicos, Figura 1 e 2.

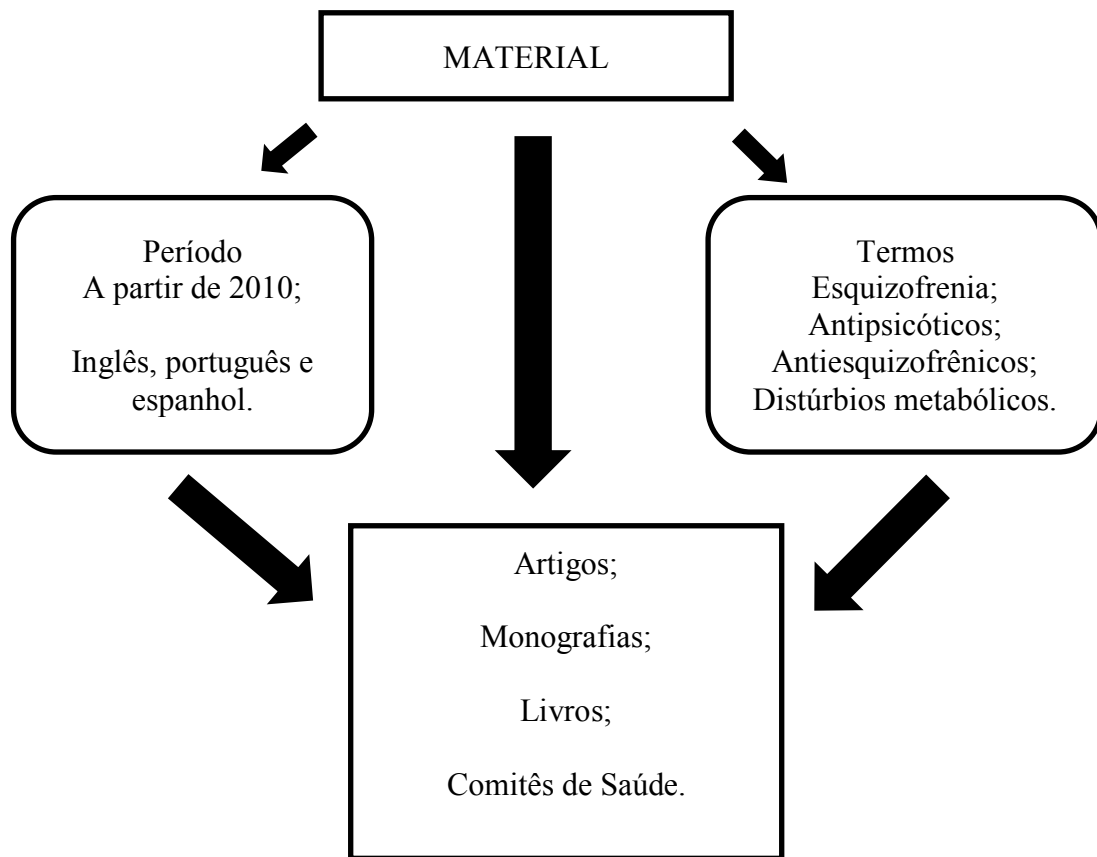
#### **3.4 Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão para a elaboração do trabalho serão estudos relacionados a esquizofrenia e os distúrbios metabólicos ocasionados pelo de antipsicóticos; artigos escritos em português e inglês e artigos e livros publicados entre os anos de 2010 a 2018.

### 3.5 Critérios de exclusão

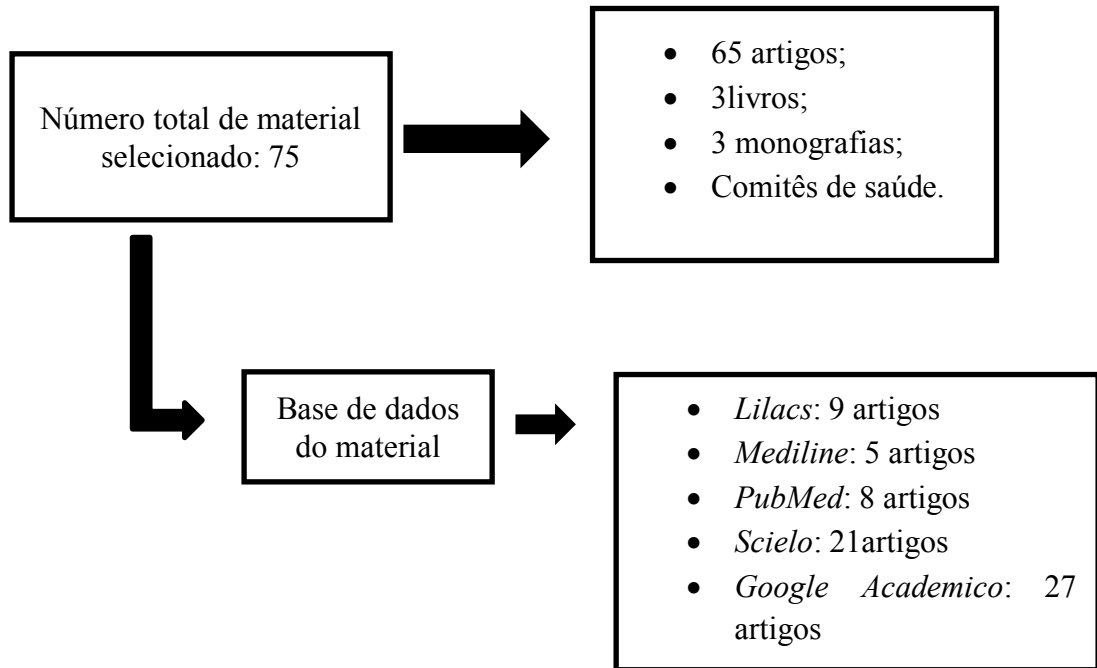
Serão excluídas as referências bibliográficas com data de publicação inferior ao ano de 2010.

Figura 1- Metodologia da seleção do material.



Fonte: Própria da autora, 2018.

**Figura 2. Distribuição do material selecionado e da base de dados dos artigos.**



**Fonte: Própria da autora, 2018.**

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 Esquizofrenia

Historicamente, as primeiras descrições sobre o que hoje se define como esquizofrenia, tanto em termos conceituais quanto no que se refere a sintomatologia, curso e evolução, foram relatadas e publicadas sistematicamente no final do século XIX e início do século XX (ELKIS, 2012).

Sabe-se que o termo esquizofrenia foi introduzido pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler em 1911 após a descrição prévia de uma demência precoce ao final do século XIX por Emil Kraepelin. Desde então, já foram concebidas mais de quarenta definições da patologia até à criação e aperfeiçoamento de sistemas de classificação da doença os quais são atualmente utilizados em escala mundial DSM e CID (OLIVEIRA, 2010).

No entanto, foi o pesquisador suíço Eugene Bleuler (1857-1939) que criou o termo “esquizofrenia” (*esquizo* = cisão, *phrenia* = mente), substituindo assim o termo demência precoce na literatura (OLIVEIRA, 2010).

A esquizofrenia é uma doença crônica, altamente prevalente e que acomete em torno de 1% da população mundial (MELNIK et al., 2010; SUN et al., 2013).

É o transtorno mental culpado pelo maior número de internações no SUS. Caracterizada por distorções do pensamento e da percepção associadas, na maior parte do tempo, a um afeto embotado ou inadequado. Ainda que a farmacoterapia seja o pilar central do tratamento da esquizofrenia, 15% dos pacientes não respondem bem ao uso dos medicamentos e, para todos os casos de pacientes com esquizofrenia, apenas a terapia medicamentosa não é suficiente para a recuperação adequada do indivíduo (MELNIK; ATALLAH, 2011; BRASIL, 2015; FLEISCHHACKER et al., 2015).

Geralmente, é relatada como um pouco mais frequente nos homens do que nas mulheres. Sendo o começo da doença mais precoce para o sexo masculino, emergindo tipicamente no fim da adolescência e início da vida adulta (KAHN et al., 2015).

Apesar da incidência desta doença não ser elevada, sua prevalência atinge alto índice devido à cronicidade da esquizofrenia e em função da falta de tratamento ou tratamento inadequado recebido pelos pacientes. Pacientes não tratados ou que recebem tratamento inadequado representam cerca de 50% do total de adultos com esquizofrenia e cerca de 70% das crianças e adolescentes diagnosticadas com essa doença mental. Ou seja, com o passar dos anos, a

esquizofrenia acumula-se na população em pacientes com diferentes graus de necessidade e comprometimento (NAMI, 2013; WHO, 2014).

Observa-se um risco aumentado de desenvolver esse transtorno quando há histórico familiar, principalmente em casos de parentesco de primeiro grau ou quando há mais de um membro da família afetado (HILKER et al., 2017).

A doença evidencia uma tendência hereditária forte, mas incompleta. Em parentes de primeiro grau, o risco é cerca de 10%, mas mesmo em gêmeos monozigóticos (idênticos), se um deles tiver esquizofrenia, a probabilidade de o outro ser afetado é de apenas cerca de 50%, indicando a importância dos fatores ambientais. Os estudos de ligação genética identificaram mais de 100 potenciais genes suscetíveis (ABERG; LIU; BUKSZÁR, 2013; RIPKE et al., 2014).

Não há evidências científicas suficientes para explicar o desenvolvimento da esquizofrenia, embora haja consenso na literatura especializada acerca de sua natureza multifatorial, fato que ressalta a importância de se ter uma maior clareza acerca da influência do contexto no desenvolvimento e curso do transtorno (ZOGHBI; LIEBERMAN, 2018).

Os sintomas que caracterizam a doença podem ser enquadrados em duas grandes categorias: positivos e negativos citados no quadro 01. Os sintomas positivos (ou produtivos) refletem um excesso ou distorção de funções normais, como, por exemplo, alucinações, delírios e distúrbios do pensamento. Os sintomas negativos (ou deficitários) indicam uma diminuição ou perda de colocações normais, tais como: embotamento afetivo, retraimento social, pobreza da fala (alogia) e do conteúdo, falta de motivação, de auto higiene e anedonia (COSTA; ANDRADE, 2011).

Os sintomas positivos são os mais característicos da esquizofrenia, embora não sejam específicos dela. Os delírios são crenças distorcidas da realidade que apresentam conteúdos diversos; as alucinações, percepções reais sem objetos existentes; e a desorganização do pensamento é verificada por meio do discurso que o paciente venha a manifestar. Esse conjunto de sintomas costuma aparecer nas fases agudas, com posterior período de remissão (SILVA; PADOVANI; NEVES, 2011).

Os sintomas cognitivos citados no quadro 01 são considerados entidades distintas dos sintomas “negativos”, apesar de haver sobreposição entre os conceitos. A esquizofrenia é caracterizada por um prejuízo cognitivo generalizado. Os principais domínios cognitivos disfuncionais na esquizofrenia são a atenção ou vigilância, velocidade de processamento de informações, memória de trabalho, aprendizado e memória verbal, memória e aprendizado virtual, resolução de problemas e cognição social (KAHN; KEEFE, 2013).

**Quadro 01- Sintomas da esquizofrenia.**

<b>SINTOMAS POSTIVOS</b> <b>Sintomas Aberrantes:</b> Indicam que os indivíduos Perderam a ligação com a realidade	<b>SINTOMAS NEGATIVOS</b> <b>Sintomas Deficitários:</b> Refletem a ausência de características normais	<b>SINTOMAS COGNITIVOS</b> <b>Prejuízo Cognitivo</b> <b>Generalidade:</b> Amoralidades de pensamentos e habilidades
Alucinações	Anedonia	Aprendizado
Ilusões	Associabilidade	Memória
Pensamento desorganizado	Apatia	Cognição social
Discurso desorganizado	Alogia	

Fonte: Autor do trabalho, 2018.

O comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico refere-se a comportamentos tolos e pueris, agitação imprevista, postura rígida, movimentos estereotipados, dentre outros; os sintomas intitulados negativos, como a expressão emocional diminuída, avolia, alogia, anedonia e falta de sociabilidade são comuns e estão associados em parte à morbidade na esquizofrenia, especialmente, os dois primeiros considerados mais proeminentes (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

Existem portadores da doença que têm a sensação de que seus pensamentos, sentimentos e atos mais íntimos são sentidos ou compartilhados por outros, podem desenvolver delírios explicativos de que forças externas influenciam pensamentos e ações, de forma muitas vezes bizarra, aspectos periféricos e irrelevantes de conceitos são conjugados com aspectos centrais, o paciente pode exibir um pensamento vago, elíptico e obscuro, acreditando que situações da vida cotidiana possuem um significado particular, relacionado unicamente com ele. Pode haver a sensação de interrupção do curso do pensamento e a sensação de que as ideias são tomadas por um agente exterior. O humor é tipicamente superficial ou impróprio, acompanhado, com frequência, de inércia, negativismo ou estupor (*PILLMANN, WUSTMANN, MARNEROS*, 2012).

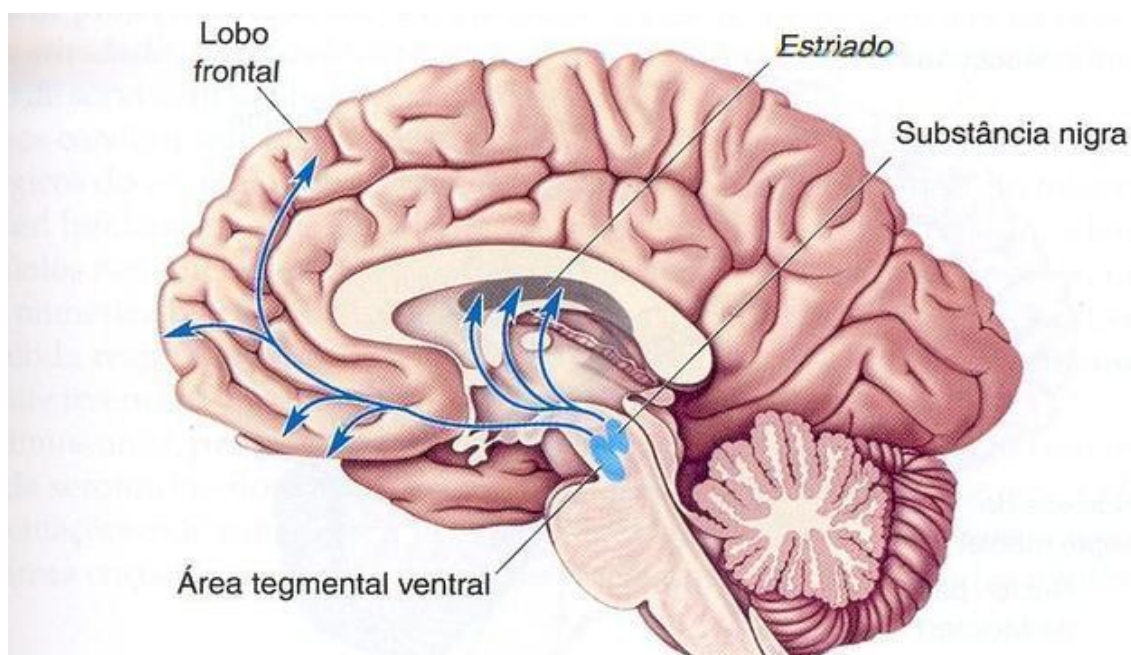


Sua etiologia não é bem definida devido a sua complexidade, mas há uma variação de hipóteses que visam encontrar sua causa, dentre elas: Hipótese do desenvolvimento neural; Hipótese de desenvolvimento da esquizofrenia durante a gravidez; Hipótese serotoninérgica; Hipótese glutamatérgica; Hipótese genética; Hipótese dopaminérgica. A hipótese dopaminérgica possui maior notoriedade visto que, o uso de fármacos nesta via, é o tratamento mais eficaz deste transtorno mental (RANGEL; SANTOS, 2013).

Em relação a fisiopatologia da esquizofrenia, a hipótese de hiperfunção dopaminérgica surgiu devido à capacidade dos antipsicóticos antagonizarem os receptores D<sub>2</sub> e diminuírem os sintomas psicóticos nos pacientes (KAHN et al., 2015).

Estudos realizados demonstram que alteração neuroquímica das funções dopaminérgicas pode explicar os fenômenos ilusórios que caracterizam a esquizofrenia. Os sintomas positivos provenientes de um aumento da interatividade dopaminérgica na via mesolímbica cerebral e os denominados sintomas negativos são caracterizados pela pouca interatividade dopaminérgica na região mesocortical cerebral demonstrados da Figura 03 (SOUZA et al., 2015) .

**Figura 03–Domínios da via dopaminérgica**



Fonte:

<https://www.abc.es/cultura/cultural/20131111/abci-cultural-m113-libros-john-201311111257.htm>,2018.

No entanto, a teoria dopaminérgica, vista isoladamente, é falha em explicar algumas questões, tais como a atividade limitada dos antipsicóticos clássicos em relação aos sintomas negativos e ao prejuízo cognitivo. Além do fato de 20-35% dos pacientes apresentarem uma resposta parcial ou nenhuma resposta ao tratamento antipsicótico (PLITMAN et al., 2014).

As ações do glutamato no SNC são mediadas por dois tipos de receptores: metabotrópicos e ionotrópicos, sendo que os receptores do tipo ionotrópicos são divididos em três grandes subtipos: AMPA, Cainato e NMDA. O subtipo NMDA está particularmente concentrado nas lâminas superficiais do córtex cerebral, giro denteado do hipocampo, nas células granulosas do cerebelo, além do estriado, septo, tálamo e medula espinhal. A distribuição dos receptores AMPA parece ser paralela à dos receptores NMDA. Os receptores do tipo cainato estão situados em poucas áreas cerebrais, como as lâminas profundas do córtex cerebral e certas áreas hipocampais. De forma geral, os receptores glutamatérgicos ionotrópicos se localizam em nível pós-sináptico (SILVA, 2010).

Evidências sobre o envolvimento do sistema glutamatérgico na esquizofrenia centra-se nos receptores ionotrópicos. Sendo o receptor NMDA o subtipo mais estudado e relevante para entender a fisiopatologia da esquizofrenia. Sabe-se que a atividade reduzida do receptor NMDA em neurônios inibidores leva a desinibição de neurônios glutamatérgicos com aumento concomitante da atividade sináptica transmissora, especialmente no córtex pré-frontal (LIN; LANE; TSAI, 2011; INPRFM, 2015).

Teoria da disfunção de serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) foi originalmente baseada no fato que o LSD, um agonista parcial de receptores do tipo 5-HT<sub>2A</sub>, produz alucinações, semelhante ao que ocorre na esquizofrenia. O conceito convencional e aceito atualmente é que a 5-HT pode não estar envolvida diretamente na patogênese da esquizofrenia. No entanto, o desenvolvimento de fármacos com ação sobre receptores para 5-HT combinada ao bloqueio de receptores da dopamina do tipo D2, resultou na classe dos fármacos antipsicóticos atípicos. Vale ressaltar que os receptores 5-HT<sub>1A</sub>, em menor proporção, e 5-HT<sub>2A</sub>, em maior proporção, são os receptores de relevância para o tratamento da esquizofrenia (RANG et al., 2016).

Os sintomas são principalmente controlados e amenizados por meio de tratamento medicamentoso, que afeta tanto em aspectos bioquímicos quanto nas interações, sentimentos, escolhas e direção do comportamento por parte do paciente (VEDANA; MIASSO, 2014).

Segundo a última versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) da Sociedade Americana de Psiquiatria, ao menos dois dos sintomas descritos acima devem ser apresentados por um mínimo de 06 meses, sendo que um deles deve ser de caráter

psicótico (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014; ARAÚJO; NETO, 2014).

Além disso, o diagnóstico da esquizofrenia deve ser feito após exclusão de causas diversas como abuso de substâncias alucinógenas (anfetaminas, cocaína), intoxicações medicamentosas (levodopa, anticolinérgicos), doenças infecciosas, metabólicas ou endócrinas, entre outras (ARAÚJO; NETO, 2014).

O diagnóstico é eminentemente clínico, considerando a duração dos sintomas, a capacidade funcional do paciente, histórico de desenvolvimento, histórico familiar e genético. É realizado através do (DSM-5) e da CID 10 (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

Em sua mais nova edição, o (DSM-5) descreve, em seu critério mais relevante (critério A), os cinco domínios que caracterizam as anormalidades presentes na esquizofrenia. Essas disfunções, representadas por delírios, alucinações, discurso desorganizado, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico, e sintomas negativos correspondem também à sintomatologia necessária para formulação do diagnóstico desse transtorno mental. Assim, o quadro de esquizofrenia pode ser preenchido por dois (ou mais) sintomas do critério A, dos quais um deve ser positivo (delírio, alucinação ou discurso desorganizado) em um período de trinta dias. Os demais critérios estão relacionados a prejuízos em áreas do funcionamento, a persistência de alguns sinais por um período contínuo de seis meses, o estabelecimento do diagnóstico diferencial, a impossibilidade da perturbação está associada a efeitos fisiológicos ou outras condições médicas (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

Grupos familiares, reabilitação cognitiva, inclusão social e tratamento para abusos de substâncias ilícitas, são elementos centrais para dar apoio ao indivíduo e acelerar a recuperação, uma vez que a esquizofrenia é um transtorno associado com elevadas taxas de uso de drogas de abuso, depressão, suicídio e violência (NORDENTOFT et al., 2011).

Como último recurso para pacientes que apresentaram pouca ou nenhuma melhora com o uso de agentes antipsicóticos em combinação, há a eletroconvulsoterapia, a qual garante um alto efeito imediato e efeitos colaterais menos iminentes (KRISTENSEN, BALSLEV, 2011).

Os efeitos colaterais do tratamento medicamentoso da esquizofrenia, os seus sintomas e as alterações psicossociais influenciam no estado de saúde psíquico e físico dos pacientes com consequências que geram impacto negativo na qualidade de vida dos esquizofrênicos (AWAD; VORUGANTI, 2012).

A qualidade de vida na esquizofrenia é um tema complexo, pois envolvem alterações psicossociais, sintomas esquizofrênicos e reações adversas a antipsicóticos, ela pode ser

obeservada através de questionários, exames bioquímicos e hormonais. Reflexões mais profundamente sobre sua influência na vida dos indivíduos esquizofrênicos nos leva a considerar a necessidade de ações intersetoriais e interdisciplinares no sentido de estabelecer condições de vida saudáveis (AWAD; VORUGANTI, 2012).

#### **4.2 Antipsicóticos**

O tratamento da esquizofrenia foi centrado inicialmente no controle dos sintomas positivos com o uso dos chamados antipsicóticos típicos, como a clorpromazina. Contudo, esses fármacos produzem intensas reações adversas como sedação, hiperprolactinemia e efeitos parkinsonianos importantes, como distonia e acatisia. Com o uso prolongado, também podem provocar discinesia tardia, um efeito adverso potencialmente irreversível caracterizado por contrações musculares involuntárias e repetitivas. Além disso, esses fármacos possuem efetividade limitada, pois atuam fracamente no alívio dos sintomas negativos e cognitivos. A evolução no tratamento da esquizofrenia se deu com o advento dos antipsicóticos atípicos, como a clozapina, por possuírem menor risco de causar efeitos parkinsonianos e de hiperprolactinemia (GINOVRT; KAPUR, 2010).

Existem basicamente duas classes de antipsicóticos: típicos ou convencionais (primeira geração) e os atípicos ou de segunda geração. O uso psiquiátrico destes medicamentos ocorre sumariamente em casos de psicoses, como a esquizofrenia aguda ou crônica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2010).

Os antipsicóticos são considerados tratamento de escolha. Os convencionais são conhecidos por APGs ou típicos, têm maior afinidade pelos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>. O bloqueio pós-sináptico dos receptores D<sub>2</sub> está relacionado à melhora dos sintomas psicóticos e cognitivos. Por outro lado, o bloqueio destes receptores no núcleo estriado cerebral determina o surgimento de sintomas parkinsonianos agudos, os chamados efeitos extrapiramidais, que contribuem para o surgimento de distonias e discinesias tardias, sinais crônicos relacionados ao uso de antipsicóticos que comprometem a adesão do paciente ao tratamento. Além disto, o bloqueio dopaminérgico frontal está associado ao desenvolvimento de sintomas negativos e depressivos (MIYAKE; MIYAMOTO; JARSKOG, 2012).

A discinesia tardia (movimentos involuntários rítmicos, de língua, rosto, mandíbula, tronco e extremidades) desenvolve-se após alguns meses ou anos de tratamento com o antipsicótico em 20-40% dos pacientes. Sua gravidade reside no fato de que é incapacitante e costuma ser irreversível, sendo ainda mais prejudicial quando a medicação é suspensa

(resistente ao tratamento). A incidência depende do fármaco, dose e idade do paciente, sendo mais comum em indivíduos acima de 50 anos (POZNIĆJEŠIĆ et al., 2012; PARKER, 2013).

A janela terapêutica dos antipsicóticos típicos é estreita, exigindo cautela na prescrição e no uso. Estudos de neuroimagem indicam a necessidade de ocupação dos receptores superior a 70% para a obtenção de resposta terapêutica, sendo a ocupação acima de 78% responsável pelo aparecimento de eventos adversos denominados, neste caso, de sintomas extrapiramidais (BRESSAN; BIGLIANI; PILOWSKY, 2011).

Dentre os antipsicóticos típicos podemos citar: clorpromazina, flufenazina, haloperidol, trifluoroperazina, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, proclorperazina, promazina, pimozida, flupentixol, loxapina, molindona, droperidol, clorprotixeno (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015; RANG et al., 2016).

O representante mais estudado dos psicofármacos aplicados no tratamento das psicoses é a clorpromazina (cloridrato de clorpromazina), do grupamento farmacológico das fenotiazinas, nome comercial *Amplictil®*, mas a eficácia dos congêneres é semelhante, sem prova de superioridade clínica relevante para nenhum deles. A clorpromazina tem indicações em surtos psicóticos e na agitação psicomotora, graças aos seus efeitos sedativos. Pacientes utilizando APGs passaram a apresentar muitos efeitos colaterais, principalmente efeitos secundários extrapiramidais, ocasionando uma baixa aderência ao tratamento (LEUCHT et al., 2011).

Os antipsicóticos são a classe de medicamentos mais prescrita em Centros de Atenção Psicossocial e a quarta classe prescrita em Ambulatórios de Saúde Mental (PEREIRA et al., 2012).

O tratamento depende de qual fase o paciente se encontra, sendo elas a fase prodrômica, em que se tem a sintomatologia mais amena; fase aguda surto psicótico; fase de estabilização e fase de manutenção (AGOSTINHO et al., 2015).

O tratamento medicamentoso é fundamental para controle da esquizofrenia, mas na avaliação dos pacientes, os prejuízos acarretados pelo tratamento medicamentoso podem ser tão intensos quanto os sintomas do transtorno. O tratamento recebido pelos portadores de esquizofrenia dificilmente se coloca à altura da complexidade do transtorno, que deve ser tratado em diversas frentes para que o paciente possa atingir uma boa qualidade de vida (SOUZA et al., 2013).

Nos primeiros episódios de esquizofrenia recomenda-se prescrever um antipsicótico oral para ser utilizado em baixa dosagem terapêutica. Com o passar do tempo e caso a resposta do paciente não seja a esperada, eleva-se a dose do medicamento. Combinações de mais de um

antipsicótico devem ser evitadas, exceto em curtos períodos de alternância entre dois antipsicóticos. Demonstrados no Quadro02 (VALLIANATOU, 2012).

A escolha do medicamento antipsicótico deve ser feita pelo profissional de saúde em conjunto com o paciente, tendo em vista os prováveis benefícios e possíveis eventos adversos de cada medicamento como: efeitos metabólicos (incluindo ganho de peso e possibilidade de desenvolvimento de diabetes), extrapiramidais (acatisia, discinesia e distonia), cardiovasculares, hormonais (aumento de prolactina no plasma) e outras experiências subjetivas desagradáveis do paciente. Além disso, é necessário acompanhamento terapêutico regular, com monitoramento dos sintomas, verificação da adesão ao tratamento por parte do paciente e educação de familiares e cuidadores (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2010; NICOLINO et al., 2011; *NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE*, 2014).

**Quadro02- Considerações dos tipos de medicamentos para o perfil do paciente.**

GRUPO 1:GRUPO 2: GRUPO 3	GRUPO 4:		
PERFIL DO PACIENTE	Medicamentos de Primeira Geração	Risperidona, Olanzapina Quetiapina, Ziprasidona ou Aripiprazol	Clozapina Antipsicóticos injetáveis de longa Ação
Primeiro episódio		Sim	
Comportamento suicida			Sim
Persistente			
Comportamento hostil ou agressivo persistente			Sim
Discinesia tardia		Sim	Sim
Histórico de sintomas Extrapiramidais		Sim, exceto Doses elevadas de Risperidona	
Histórico de tendência à elevação de prolactina		Sim, exceto Risperidona	
Histórico de tendência a ganho de peso, hiperglicemia, Hiperlipidemia		Ziprasidona ou Aripiprazol	
Não aderência persistente ao Tratamento Farmacológico			Sim

**FONTE:** Adaptado de *AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2010.

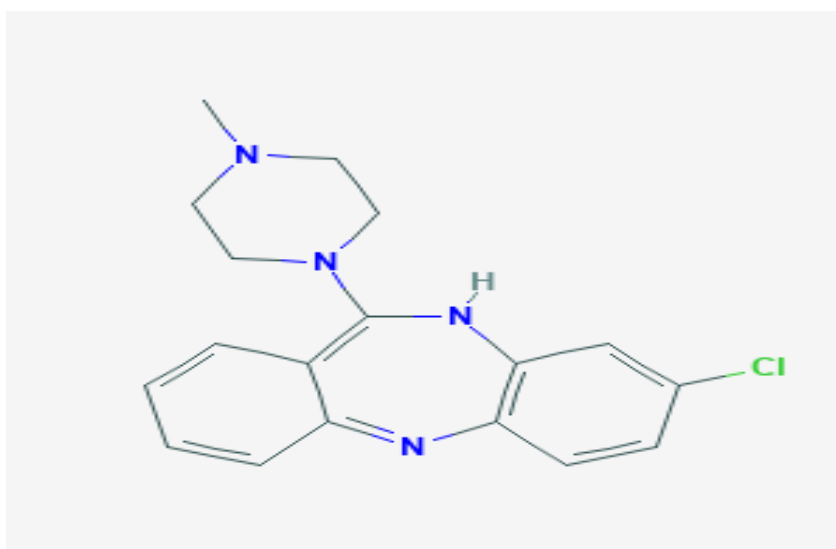
No entanto, pode ser necessária realizar a troca ou descontinuar o uso do medicamento antipsicótico. Este processo é comum devido, principalmente, à falta de eficácia terapêutica, aos efeitos adversos do medicamento, à falta de adesão e tolerabilidade por parte do paciente e os custos do tratamento, entre outros. No entanto, antes que a mudança terapêutica seja realizada, devem-se ponderar riscos e benefícios para o paciente (BARNES et al., 2011).

### 4.3 Antipsicóticos Atípicos

O primeiro antipsicótico atípico foi descoberto em 1958 e era efetivo no tratamento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. No entanto, o desenvolvimento e comercialização foram interrompidos em 1975, devido à informação de que pacientes que desenvolveram agranulocitose na Finlândia enquanto estavam sendo tratados com clozapina, representada na figura 04 (PONS et al., 2012).

Os antipsicóticos de segunda geração, também chamados de atípicos passaram a fazer parte do arsenal terapêutico a partir da década de 90 do século passado, com a retomada do uso da clozapina, fármaco que foi descoberto nos anos 1970, onde seu uso havia sido quase abandonado devido ao risco de desenvolver agranulocitose (DE FRUYT et al., 2012).

**Figura 04:** Fármaco clozapina genérico.



Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/clozapine#section=Top>, 2018.

Apesar da obtenção o efeito desejado, o uso de clozapina esta relacionada com efeitos adversos significantes; estes incluem alterações hematológicas, como: agranulocitose, neutropenia, leucocitose e efeitos cardíacos (CHOW et al., 2014).

Os antipsicóticos atípicos representam a base para o tratamento de pessoas com transtornos mentais, em especial a esquizofrenia (RANG et al., 2016).

Este tratamento farmacológico é considerado de alto custo, no entanto é subsidiado pelo (SUS) (BRASIL, 2017).

Diversos estudos relatam que os AGSs favorecem a adesão do paciente ao tratamento quando comparados aos de primeira, uma vez que é menor a incidência de sintomas extrapiramidais, melhoram a cognição e previnem novas hospitalizações (LAHON et al., 2012).

Os antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina, clozapina) apareceram mais recentemente, atuam como antagonistas dos receptores de dopamina e sobre a neurotransmissão serotoninérgica, dessa forma são muito eficazes no controle dos sintomas positivos assim como nos sintomas negativos da doença (RANG et al., 2016).

A explicação farmacológica para tal eficácia clínica sem indução de efeitos adversos extrapiramidais se deve ao antagonismo significativamente mais fraco de receptores  $D_2$  combinado com um potente antagonismo de receptores de serotonina do tipo 5-HT<sub>2</sub> (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015).

Tanto a clozapina quanto a risperidona são ASG apresentam efeito clínico sem indução de efeitos extrapiramidais, e por essa razão são classificadas como antipsicóticos atípicos. Além disso, essas apresentam menor afinidade pelos receptores  $D_2$  e elevada afinidade pelos receptores 5HT<sub>2</sub>. Logo, constatamos que o caráter atípico de um antipsicótico se dá através do receptor serotoninérgico (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014).

O uso de clozapina não está isento de efeitos adversos e, principalmente, metabólicos: ganho de peso, aumento da adiposidade central, dislipidemia, intolerância à glicose, resistência à insulina e hipertensão arterial, que compõem a síndrome metabólica (UNDBLAD et al., 2015).

A literatura relata que esta nova geração de antipsicóticos pode favorecer o desenvolvimento de alterações hormonais, além de oferecer um maior risco de desencadear distúrbios metabólicos (KRAEMER et al., 2011).



O aumento dos casos de complicações cardíacas mais graves (miocardites, pericardites e cardiomiopatias) relatadas na literatura preocupa pelo risco de reações adversas cardíacas agudas em pacientes tratados com clozapina (MARKOVIE et al., 2011).

O mecanismo de indução de miocardite pela clozapina, bem como a incidência desta associação, não estão claramente entendidos até o momento; estudos têm mostrado aumento das catecolaminas. O tratamento com clozapina tem sido associado com elevação dos níveis plasmáticos de catecolaminas, como norepinefrina e epinefrina; no entanto, a clozapina não pode ser considerada a única causa deste aumento. O envolvimento de citocinas inflamatórias não pode ser negligenciado. Clozapina induzindo miocardites tem sido associado com um aumento da liberação citocinas inflamatórias, incluindo interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (BASEL et al., 2014).

A clozapina está associada à plaquetopenia, síndrome metabólica e hiperlipidemia e convulsões. Pacientes que usam clozapina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas semanalmente durante as primeiras 18 semanas de tratamento e mensalmente posteriormente (ATMACA et al., 2013; BRASIL, 2013; CHOW et al., 2014; RAJA; RAJA, 2014).

Os mecanismos de agranulocitose e neutropenia induzidas pela clozapina não estão bem claros, mas fatores genéticos, como mecanismos imunológicos e tóxicos podem ter um importante papel (YAGCIOGLU et al., 2011; NG et al., 2014).

A risperidona é um antagonista monoaminérgico com alta afinidade por receptores dopaminérgico do tipo D<sub>2</sub> e serotoninérgico do tipo 2 (5HT<sub>2</sub>), apesar de também ter ações sobre os receptores adrenérgicos alfa-1 e alfa-2 e histamínico H1 (LLERENA et al., 2013; MORRE; HILL; PANGULURI, 2014).

O efeito da risperidona pode se assemelhar aos antipsicóticos típicos quando usada em doses altas, pois pode levar a efeitos extrapiramidais e síndrome metabólica, além de provocar elevação de prolactina, sedação e ganho de peso (MORRE; HILL; PANGULURI, 2014; TSERMPINI, 2014).

Os efeitos colaterais da olanzapina mais comuns são: aumento de peso, aumento, usualmente transitório, das transaminases, sedação e sonolência. O bloqueio de receptores histamínicos associa-se à sedação. Ao bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos, pode causar tontura, sedação e hipotensão e a inibição muscarínica pode causar boca seca, constipação e sedação. Os efeitos motores são mais raros. O ganho de peso, preocupação latente no uso desse fármaco, talvez esteja relacionado às suas propriedades anti-histamínicas e antagonistas 5HT<sub>2</sub>: tal droga é das que tem maior afinidade pelo receptor histamínico. Ela está entre os

antipsicóticos com os maiores índices de aumento ponderal e de riscos cardiometabólicos, sendo a média de ganho de peso em dez semanas de 3,51Kg (CODIOLI, 2011).

Nos últimos anos, novos antipsicóticos foram aprovados por órgãos reguladores para o tratamento da esquizofrenia em diferentes países. De acordo com a Pharmaceutical Research and Manufacturers of América (PhRMA), em torno de 199 novos medicamentos para o tratamento de distúrbios da saúde mental estão em desenvolvimento. Esta lista de fármacos – os quais se encontram em fase de ensaio clínico ou sob a revisão do FDA – inclui 29 medicamentos para depressão, 15 para déficits de atenção e hiperatividade, 15 para distúrbios de ansiedade e 36 para o manejo da esquizofrenia. Destes 36 fármacos, aproximadamente 75% se encontram nas primeiras fases de desenvolvimento (15 em fase I e 12 em fase II), sendo que nove substâncias já se encontram na fase III. Alguns destes medicamentos já são fármacos conhecidos, mas apresentados em novas formas farmacêuticas que possibilitem fácil administração e reduzam os efeitos adversos, como é o caso do aripiprazol, risperidona e olanzapina (PhRMA, 2014).

Os avanços na pesquisa almejam a busca de medicamentos e formulações capazes de tratar a esquizofrenia de maneira eficaz e segura, com cada vez menos eventos adversos e com maior tolerabilidade, acesso e facilidade de administração por parte do paciente (WANG et al., 2013; PARKER, 2013; SADDICHHA; CHATURVEDI, 2014).

#### **4.4 Distúrbios metabólicos**

Apesar os antipsicóticos atípicos proporcionem melhor qualidade de saúde, não estão isentos de reações adversas, sabe-se que alguns oferecem maior risco de causar distúrbios metabólicos após período prolongado de tratamento, por isso, possivelmente, eles apresentam um maior risco de mortalidade, entretanto não pertencem a uma classe homogênea em relação à tolerabilidade e segurança e isso também reflete no perfil de risco de eventos adversos metabólicos. Os antipsicóticos de segunda geração com maior risco metabólico são clozapina e olanzapina, seguidos pela risperidona e quetiapina (risco intermediário), sendo o aripiprazol e a ziprasidona os considerados de menor risco de causar efeitos adversos metabólicos (KRAEMER et al., 2011).

A esquizofrenia vem sendo associada a co-morbidades significativas, tais como obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo II, fatores que aumentam o risco cardiovascular e, por isso, vêm se tornando alvo de estudos. Diversas teorias tentam explicar a presença dos distúrbios metabólicos apresentados por pacientes esquizofrênicos,

entre elas: estes distúrbios podem fazer parte da doença em si (pelo aumento do estresse e da resposta inflamatória), podem ser secundários à vulnerabilidade genética, podem ser decorrentes de fatores relacionados ao estilo de vida ou podem ser resultado do efeito colateral do tratamento medicamentoso (VARGAS; SANTOS, 2011).

A obesidade é uma doença crônica não transmissível de etiologia multifatorial caracterizada por alterações metabólicas, sendo fator de risco para doenças coronarianas e síndrome metabólica. É considerado problema de saúde pública de caráter epidêmico pelos altos índices de mortes que ocasiona mundialmente, e sua prevalência vem aumentando significativamente nas últimas décadas (GONÇALVES et al., 2016; GUERRA et al., 2016).

Morbidade de etiologia multifatorial pode estar relacionada a distúrbios do metabolismo e alterações na fisiologia e morfologia dos órgãos comprometidos. Dentre os fatores de risco para a Hipertensão Arterial Sistêmica estão a senescência, sexo masculino, excesso de peso e obesidade visceral, excessivo consumo de sódio e bebidas alcólicas, sedentarismo, tabagismo, raça negra, fatores socioeconômicos e genéticos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; ANDRADE et al., 2015).

A hipertensão arterial é considerada fator de risco para morbidades, tais como doenças coronarianas, insuficiência renal, acidente vascular cerebral, infarto, edema de pulmão e morte súbita (SANTOS; MOREIRA, 2012).

Xu et al. (2014) constataram que entre indivíduos hipertensos que apresentam dislipidemia existe a maior prevalência de obesidade e fatores de risco associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Dislipidemia entende-se como alterações nas lipoproteínas séricas caracterizadas pelo aumento do LDL-c e triglicerídeo ao passo que ocorre diminuição do HDL-c sanguíneo (BOTET et al., 2014).

Essa alteração no metabolismo dos lipídios ocorre por mudanças nos níveis e na funcionalidade dessas lipoproteínas, o que pode acarretar no desenvolvimento de placas na parede interna das artérias; podem ser decorrente de uma patologia secundária, fatores ambientais e genéticos (KUTKIENE; SKUJAITE, 2015).

Distúrbios no perfil lipídico constitui fator de risco para doenças cardiovasculares, dentre as principais estão à queda do HDL-c e o aumento dos triglicerídeos, o que também caracteriza a síndrome metabólica. O decréscimo do HDL-c pode ser associado ao excesso ponderal, bem como ao etilismo e ao sedentarismo (CARVALHO et al., 2015).

O diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença crônica não transmissível caracterizada por causa de um defeito na funcionalidade das células  $\beta$  pancreáticas, de etiologia multifatorial,

evidenciada principalmente por elevadas concentrações de glicose sanguínea. Podem ocorrer complicações secundárias tais como falência de órgãos, como rins, coração, nervos, ou mesmo perda da visão e necessidade de amputação de membros. A principal complicação metabólica relacionada é a resistência à ação e secreção da insulina, dificultando entrada da glicose nas células. Hiperinsulinemia compensatória é característica do começo desta enfermidade; já com o avançar da doença geralmente necessita-se terapia à base de insulina (FERREIRA et al., 2011).

O tratamento com antipsicóticos pode ter levado pacientes com psicoses crônicas para ser duas ou três vezes mais prováveis morrer de doenças cardiovasculares e metabólicas do que a população geral (VENTRIGLIO et al., 2015).

Os mecanismos envolvidos como os efeitos metabólicos não são bem compreendidos, somado ao fato de que a dopamina fora do SNC é tradicionalmente desconsiderada. No entanto, receptores de dopamina são amplamente difundidos periféricamente e modulam fisiologicamente o sistema nervoso simpático. Dessa forma, antagonistas totais ou parciais destes receptores, como os ASG, podem provocar aumento da liberação de catecolaminas que não é contra balanceado pelo sistema parassimpático, levando aos sinais clínicos da síndrome metabólica (SCIGLIANO; RONCHETTI, 2013).

A SM caracteriza-se por um conjunto de fatores de risco para diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares, tendo como componentes centrais a obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão. Além disso, também está associada ao desenvolvimento de doenças hepáticas e câncer (BURGHADT; GROVE; ELLINGROD, 2016).

A etiologia da SM ainda não está bem elucidada, mas a adiposidade central e a resistência à insulina parecem desempenhar importante papel na sua ocorrência (BURGHADT; GROVE; ELLINGROD, 2016).

A OMS, em 1999, sugeriu critérios e suas referências para diagnóstico desta síndrome, incluindo a relação albumina/creatina e a excreção de albumina urinária, a intolerância à glicose e a resistência à insulina, juntamente com dois ou mais dos fatores de riscos como obesidade central, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL e hipertensão arterial. Refere ainda que a resistência à insulina é a chave principal no diagnóstico da síndrome metabólica, tendo em vista que ela altera o funcionamento normal de diferentes vias fisiológicas (SILVA; SALVO, 2011).

De acordo com a IDF, aproximadamente 20 a 25% da população mundial adulta sofre com a síndrome metabólica. No Brasil a prevalência da síndrome metabólica ainda não é bem esclarecida (CARRÀ et al., 2014; KAMKAR et al., 2016).

A síndrome metabólica atinge diferentes tipos de população, sendo sua prevalência dependente do critério estabelecido. É notória a tendência às altas taxas dessa síndrome em pacientes portadores de doenças mentais, tendo as mulheres como o grupo mais susceptível a tal risco (CARRÀ et al., 2014; KAMKAR et al., 2016; KASSI, et al., 2011).

A síndrome metabólica em indivíduos com transtornos mentais tem sido associada às patologias como esquizofrenia, transtornos unipolar e bipolar, depressão e em estado de tensão e estresse; sendo que, este último é claramente correlacionado à maior predisposição para adiposidade abdominal e suas consequências metabólicas (KAHL et al., 2012; ŁOPUSZAŃSKA et al., 2014).

Embora da relação causal entre antipsicóticos e SM não estar completamente clara, existe evidência significativa da associação entre os medicamentos de segunda-geração e o desenvolvimento dessa síndrome, principalmente no que tange à clozapina, que é utilizada pela maioria dos pacientes que possuem esquizofrenia refratária (NEBHINANI et al., 2013).

O critério diagnóstico mais utilizado é o proposto pelo *The National Cholesterol Education Program (NCEP) adapted Adult Treatment Panel III (ATP IIIA)*, que define essa condição quando da presença de três ou mais fatores clínicos de cinco avaliados estão alterados, sendo eles: aumento da pressão arterial, glicemia, triglicérides e circunferência abdominal, além de baixos níveis de HDL colesterol (MILÉ et al., 2014).

Portadores da esquizofrenia apresentam um risco de desenvolver SM duas vezes maior, em comparação ao da população geral. Fatores de risco como etnia, início tardio e longa duração da doença, tabagismo e uso de antipsicóticos contribuem para o seu desenvolvimento (PAPANASTASIOU, 2013).

Estudos mostram que o estresse é um fator importante no desenvolvimento de psicoses e de doenças metabólicas, porém ainda não se tem conhecimento dos mecanismos biológicos pelo qual isto ocorre. Evidências apontam a importância da participação do sistema nervoso simpático (SNS), assim como do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) no aumento dos níveis séricos de cortisol em períodos de estresse (BRADLEY; DINAN, 2010).

Somado a isso, transtornos psicóticos foram associados a comorbidades significativas, como a obesidade andróide, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral a longo prazo (ŁOPUSZANSKA et al., 2014; VENTRIGLIO et al., 2015).

Das comorbidades listadas na literatura, a obesidade destaca-se como um evento frequente entre pessoas que usam AP (SALOOJEE; BURNS; MOTALA, 2010).

Quando comparados aos antipsicóticos típicos, estudos indicam que o uso de antipsicóticos atípicos aumenta de forma considerável o risco de alterações nos níveis de glicose, perfil lipídico e no peso corporal (NEBHINANI et al., 2013; VANCAMPFORT et al., 2016; ZIMBRON et al., 2016).

Os antipsicóticos atípicos podem ser classificados, atualmente, de acordo com a suacapacidade de induzir ganho de peso e diabetes. Nesse sentido, a clozapina é o fármaco com o maior potencial para SM dentre todos os existente e seu uso é associado ao acréscimo de três vezes no risco para SM, em comparação à classe de típicos (PAREDES et al., 2014).

Mulheres apresentaram maior prevalência de SM em comparação aos homens, embora não tenha sido encontrada associação significativa. Um estudo que se propôs analisar as possíveis alterações metabólicas e genéticas em pacientes que faziam uso de clozapina mostrou que a prevalência no sexo feminino foi ligeiramente superior (51,8%). Os antipsicóticos, por atuarem no (SNC), podem exercer influencia na secreção hormonal, uma vez que parte deles são regulados pelo eixo hipotálamo, adeno-hipófise e glândula endócrina, o cortisol é um destes hormônios (ZHANG et al., 2014).

Um modelo de psicose, denominado “vulnerabilidade-stress”, postula que a predisposição genética ao estresse torna o ser humano mais vulnerável ao desenvolvimento de transtornos mentais graves, quando submetido a situações estressantes. De fato, estas circunstâncias antecedem o aparecimento de psicoses e recaídas psicóticas em pacientes com esquizofrenia. Também foi mostrado que estes doentes percebem os problemas diários de forma mais estressante do que indivíduos saudáveis, o que indica uma maior sensibilidade para o desenvolvimento de estresse (MONDELLI et al., 2010).

Uma revisão ampla e geral da literatura sobre as indicações e reações adversas do fármaco olanzapina em crianças e adolescentes com doença psiquiátrica mostrou que a reação adversa mais proeminente era o excessivo ganho de peso, ainda maior do que em doentes adultos tratados com o olanzapina. O uso do fármaco olanzapina foi muito associada com ganho extremo de peso a longo prazo em crianças e adolescentes, muito mais elevada do que o esperado em adultos que fazem o uso do mesmo fármaco (MARTÉNEZ-ORTEGA et al., 2013).

#### **4.5 Papel do Farmacêutico**

O uso racional de medicamentos, segundo a OMS, é o conceito que diz que pacientes devem receber medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas para suas necessidades, pelo menor tempo necessário e pelo menor custo possível. Estima-se que a utilização de mais da metade de todos os medicamentos prescritos no mundo, estão sendo feitos de forma errônea, gerando desperdícios e riscos para a saúde (WHO, 2015).

A reforma psiquiátrica no Brasil ainda está em processo de desenvolvimento e, em 2011 completou dez anos. Essa reforma foi um movimento que veio como uma proposta de reformulação, que buscou elaborar novos projetos, para substituir os métodos clássicos usados para tratar dos doentes mentais e trouxe como proposta a reabilitação trazendo de volta os direitos e cidadania, dessas pessoas que hora estiveram isoladas da sociedade. E foi com essa mudança que houve uma construção de novos campos e saberes, voltado para uma prática de cuidados, compromisso mais eficiente, avaliando o paciente de uma forma mais ampliada (BARROSO, BANDEIRA, 2011; MOREIRA, 2012).

O CAPS nasceu da necessidade de acolher os pacientes e seus familiares de forma humanizada e eficiente, realizando atendimento aos portadores de sofrimento psíquico, apoiando a presença de seus familiares no acompanhamento da terapia e a comunidade no convívio social (QUADROS et al., 2012).

Os CAPS, como instituições de referência para a Saúde Mental no tratamento e atendimento de crises e urgências, têm o uso de medicamentos como uma atividade comum e inerente ao plano terapêutico (BRASIL, 2012).

Por ser um espaço onde o uso de medicamentos psicotrópicos é predominante e se preza por um modelo de atenção colaborativa, a presença e participação do farmacêutico é fundamental, uma vez que esse profissional pode ser o elo de ligação entre o paciente e os demais membros da equipe de Saúde Mental, no sentido de acolher, oferecer uma escuta qualificada e orientar de acordo com o cotidiano e características dos indivíduos a respeito do uso correto dos medicamentos, atuando conseqüentemente no cuidado a Saúde Mental (SILVA; LIMA, 2017).

Vale destacar nesse contexto que a utilização de medicamentos é uma estratégia fundamental para auxiliar no tratamento de transtornos mentais, sendo o farmacêutico o profissional melhor habilitado para realizar as orientações necessárias. Além disso, para a identificação de problemas que interferem no sucesso do tratamento (ZANELLA; AGUIAR; STORPIRTIS, 2015).

A participação e aquisição de medicamentos via CEAF, possui algumas etapas, para a abertura do processo, o indivíduo ou seu responsável deve solicitar o Laudo de Solicitação de

Medicamentos em uma unidade das Farmácias de Medicamentos Especializados, com a apresentação de documentos do paciente e conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Um LME tem validade de três meses, é específico para cada doença (CID) (BRASIL, 2017).

A renovação do LME depende de consulta e prescrição médica atualizada e, nos esquizofrênicos exige-se exames complementares de sangue (hemograma, contagem de leucócitos e plaquetas devido ao uso de clozapina, citopenia caracterizada por leucopenia ou por plaquetopenia), perfil lipídico, escala breve de avaliação psiquiátrica (*brief psychiatric rating scale* – BPRS) e medidas antropométricas descritos no PDCT/MS, para efeito de monitorização (BRASIL, 2017).

Em decorrência da redução na expectativa de vida, os pacientes esquizofrênicos não conseguem vivenciar uma evolução na qualidade de vida, devido a vulnerabilidade a outras patologias as quais estão sujeitos (LAURSEN; MUNK-OLSEN; VESTERGAAER, 2012).

O uso de medicamentos nestes centros requer a organização própria do serviço de Assistência Farmacêutica (AF), uma vez que esta contempla diversas atividades voltadas não só para sua disponibilidade, mas também para a conservação, o controle de qualidade atividades assistenciais a fim de garantir a segurança e a efetividade dos medicamentos. São necessários ainda mecanismos de acompanhamento e avaliação da utilização de medicamentos, difusão de informações, além da educação permanente dos profissionais de saúde, assegurando seu uso racional (ZANELLA; AGUIAR; STORPIRTS, 2015).

A avaliação dos serviços de saúde faz parte do processo de planejamento e gestão, sendo capaz de subsidiar parâmetros importantes no desenvolvimento de novas estratégias e alterações no serviço. Os estudos de avaliação dos serviços de Saúde Mental ainda são escassos (OLIVEIRA et al., 2014).

E os mesmos não avaliam critérios específicos das condições da AF nestas unidades, serviço considerado indissociável no modelo de assistência atualmente praticado no país (ZANELLA; AGUIAR; STORPIRTS, 2015).

Através do SUS (Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais e Municipais) e meio dos serviços de assistência básica, são fornecidos apenas dois medicamentos antipsicóticos de primeira geração descritos na tabela 01 que são (haloperidol, clorpromazina), os quais constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Somente para os pacientes com esquizofrenia refratária e que pertençam ao Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional, podem ser fornecidos antipsicóticos de segunda geração (atípicos). Os pacientes com esquizofrenia refratária são aqueles que não melhoram ou não toleram os



efeitos adversos dos neurolépticos típicos. Os antipsicóticos atípicos incluídos nesta lista do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica são risperidona, olanzapina, clozapina, ziprasidona e quetiapina (BRASIL, 2013).

**Tabela 01 – informações dos antipsicóticos fornecidos pelo SUS.**

<b>ANTIPSICÓTICOS</b>	<b>DOSE RECOMENDADA (mg/dia)</b>	<b>TEMPO DE MEIA-VIDA (horas)*</b>
<b>Primeira Geração</b>		
Clorpromazina	300-1000	6
Haloperidol	5-20	21
<b>Segunda Geração</b>		
Clozapina	150-600	12
Aripiprazol	10-30	75
Olanzapina	10-30	33
Quetiapina	300-800	6
Risperidona	2-8	24
Ziprasidona	120-200	7

**FONTE: Adaptado de(Adaptado de AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2010).**

Especificamente nos CAPS, o profissional farmacêutico vem desenvolvendo muitas ações pertinentes à atenção farmacêutica, com relação aos medicamentos. Na prática assistencial desenvolvida, pode destacar o serviço de dispensação farmacêutica, que configura apenas com a ocasião em que determinada receita ou prescrição é aviada, não sendo assim como troca de mercadoria por receita médica. Durante a dispensação, o farmacêutico deve informar e orientar o paciente sobre o uso adequado dos medicamentos, com ênfase no cumprimento da farmacoterapia, interação com outros medicamentos, alimentos e exames laboratoriais, conhecimento das reações adversas em potencial e as suas condições de conservação o medicamento (ZANELLA; AGUIAR; STORPIRTIS, 2015).

## 5 CONCLUSÃO

Até o momento a esquizofrenia é uma doença de pouca incidência, no entanto, está se tornando bastante prevalente, devido à falta de tratamento adequado.

A doença causa um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes muitas vezes incapacitando ter uma vida normal. Além disso, o seu tratamento causa muitas reações adversas.

Os antipsicóticos atípicos estão relacionados de forma direta com os distúrbios metabólicos desenvolvidos ao longo do tratamento medicamentoso, podendo assim diminuir a expectativa de vida dos pacientes quando não identificados e tratados de forma adequada. Porém é difícil identificar se os distúrbios metabólicos são associados à esquizofrenia por si só, ou pela ação do tratamento com antipsicóticos atípico, pois o estilo de vida e os fatores ambientais podem ter influencia no desenvolvimento dos distúrbios metabólicos .

Deve-se considerar que os fatores ambientais como sedentarismo, alimentação inadequada, tabagismo e uso de álcool envolvido no estilo de vida dos acometidos pela doença, podem têm relação direta a esses distúrbios metabólicos.

Diante disso torna-se difícil afirmar que só o tratamento medicamentoso é o responsável, pelos distúrbios metabólicos.

O papel do Farmacêutico nesse campo da saúde mental mostrou-se bastante importante, uma vez que a falta de adesão ao tratamento e tratamento inadequado é constantemente relatada. O profissional farmacêutico é o responsável pela dispensação desses medicamentos, sendo da sua competência passar todas as informações necessárias para que o paciente faça o uso adequado do fármaco. Ele é o principal elo de conexão entre o paciente e os demais membros da equipe multidisciplinar de saúde mental, no sentido de acolher e ouvir o paciente, visando oferecer uma orientação adequada, sempre levando em consideração o estilo de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

ABERG, K. A. O.; LIU, Y.; BUKSZÁR, J. et al. A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. **Jama Psychiatry**. 70:1–9, 2013.

AGOSTINHO, F. R. et al. Tratamento farmacológico da esquizofrenia: antipsicóticos de primeira geração. In: NARDI, A. E; QUEVEDO, J; SILVA, A. G. da. Esquizofrenia: Teoria e clínica. Porto Alegre: **Artmed**, p. 129-14, 2015 a.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia**. 2 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2010.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. **Artmed**, 2014.

ANDRADE, S. S. A. et al. La prevalencia de hipertensión autorreferida en la población brasileña: análisis de la Encuesta Nacional de Salud de 2013. **Epidemiologia Serviço Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 297-304, jun, 2015.

ATMACA, M.; KILIC, F.; TEMIZKAN, A.; USTUNDAG B. What about platelet counts in clozapine users. **Reviews on Recent Clinical Trials**. 8(2):74-7, 2013.

ARAÚJO, A. C.; NETO, L. F. A nova classificação americana para os transtornos mentais – o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva XVI (1)**: 67 – 82, 2014.

AWAD, A. G.; VORUGANTI, L. N. Measuring quality of life in patients with schizophrenia: an update. **Pharmacoeconomics**, v. 30, n. 3, p. 183-195, mar, 2012.

BARNES, T. R. E. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, p. 1-54, 2011.

BARROSO, S. M.; BANDEIRA, M. Os serviços psiquiátricos estão atendendo as necessidades dos familiares cuidadores? In: BARROSO, S. M.; SCORSOLINI-COMIN, F. **Diálogos em Psicologia: práticas profissionais e produção do conhecimento**. 1. ed. Uberaba: Editora da UFTM (no prelo), 120 p, 2012.

BASEL, A.; ADBEL-WAHA.; METWALLY, E.; ABDALLA.; MOHAMED M.; ELKHAWANSKI. Does clozapine induce myocarditis, myocardial oxidative stress and DNA damage in rats. **Egyptian Journal of Forensic Sciences**. 4(3):75-82, 2014.

BOTET, J. P. et al. Decálogo de recomendaciones clínicas en dislipidemia aterogênica. **ClinicalInvestigacion Arteriosclerosis**. v. 26, n. 1, p.38-40, 2014.

BRADLEY, A. J.; DINAN, T. G. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality. **Journal of Psychopharmacol.** , v. 24, suppl. 4, p. 91-118, nov, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais - RENAME 2013**. 8. ed. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Informações de Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS**, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Central de Medicamentos de Alto Custo (CMAC)**, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 364 de 09 de Abril de 2013. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas para a Esquizofrenia, dentro do Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde. Brasília, Distrito Federal, 09/04/2013.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 130 de 26 de janeiro de 2012. Redefine o Centro de Atenção Psicossocial de Álcool e outras Drogas 24 h (CAPS AD III) e os respectivos incentivos financeiros. **Diário Oficial da União**; 27 jan, 2012.

BRESAN, R. A.; BIGLIANI V.; PILOWSKY L. S. Neuroimagem de receptores D2 de dopamina na esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 58, p. 46-49, 2011.

BURGHARDT, K. J.; GROVE, T. B.; ELLINFROD, V. E. Endothelial nitric oxide synthetase genetic variants, metabolic syndrome and endothelial function in schizophrenia. **Journal Psychopharmacol.** 28(4):349-56, 2014.

CARRÀ, G. et al. The prevalence of metabolic syndrome in people with severe mental illness: a mediation analysis. **Social Psychiatry Psychiatr Epidemiology**, Berlin, v. 49, n. 11, p. 1739-1746, nov, 2014.

CARVALHO, C. A. et al. Associação entre fatores de risco cardiovascular e indicadores antropométricos de obesidade em universitários de São Luís, Maranhão, Brasil. **Ciências Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p. 479-490, feb, 2015.

CORDIOLI, A. V.; *Psicofármacos: Consulta rápida*. 4. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2011.

COSTA, J. A. S.; ANDRADE K. V. F. Perfil dos usuários incluídos no protocolo de esquizofrenia em um programa de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. **Revista Baiana de Saúde Pública**. 35(2): 446-456, 2011.

CHOW, V. et al. Asymptomatic left ventricular dysfunction with long-term clozapine treatment for schizophrenia: a multicentre cross-sectional cohort study. **Open Heart**, v. 1, n. 1, p. 187-193, 2014.

DE FRUYT, J. et al. Second generation antipsychotics in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychopharmacol**, v. 26, n. 5, p. 603 – 617, mai, 2012.

ELKIS, H. **O conceito da esquizofrenia**. In: NOTO, C.S.; BRESSAN, R.A. Esquizofrenia: avanços no tratamento multidisciplinar. 2.ed. Porto alegre: **Artmed**. p.19-31, 2012.

FERREIRA, L. T.; SAVIOLLI, I. H.; VALENTI, V. E.; ABREU, L. C. de. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros Ciências e Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182-8, set/dez, 2011.

FLEISCHHACKER, W. W.; ARANGO, C.; AERTELL, P.; BARNES, T. R.; CARPENTER, W.; DUCKWORDTH, K.; WOODRUFF, P. Schizophrenia--time to commit to policy change. **Schizophrenia Bull**, 40 Suppl 3, S165-94, 2015.

GINOVART, N.; KAPUR, S. How antipsychotics work: linking receptors to response. In: IVERSEN, L.L; IVERSEN, S.D; DUNNET, S.B, BJÖRKLUND, A. Dopamine handbook. Nova York: **Oxford University Press**, p. 540-557, 2010.

GHARAEIPOUR, M.; SCOTT B, J. Effects of cognitive remediation on neurocognitive functions and psychiatric symptoms in schizophrenia inpatients. **Schizophrenia Research**, v.142, p.165-170, dez, 2012.

GONCALVES, J. T. T. et al. Sobrepeso e obesidade e fatores associados ao climatério. **Ciências Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 1145-1156, apr. 2016.

GUERRA, C. G. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em discentes de uma instituição de ensino superior da região macropolitana paulista. **Saúde em Foco**, n. 8, 2016.

HILKER, R.; HELENIU, D.; FAGERLUND, B.; SKYTTHE, A.; CHRISTENSEN, K.; WERGeE, T. M; GLENTHOJ, B. **Register Biological Psychiatry**, 83(6), 492-498, 2017.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L.L. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman. 2a. ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill/ **Artmed**, 2015.

INPRFM – Instituto Nacional de Psiquiatria Ramón de La Fuente Muñiz. La teoría del glutamato em la esquizofrenia. **Información Clínica**. Vo 26. No 1. México, 2015.

KAHN, R. S.; KEEFFE, R. S. E. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. **Jama Psychiatry**, v. 70, n. 10, p. 1107-1112, 2013.

KAHL, K. G. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.**, Berlin, v. 262, p. 313-320, 2012.

KAHN, R. S.; SOMMER, I. E.; MURRAY, R. M.; MEYER-LINDEMBERG, A.; WEINBERGER, D. R.; CANNON, T. D.; INSEL, T. R. Schizophrenia. **Nature Reviews Disease 65 Primers**, 1(November), 2015.

KALRA, G.; BHUGRA, D.; SHAH, N. Cultural aspects of schizophrenia. **International Review of Psychiatry**, v. 24, p. 441 -449, out, 2012.

KAMKAR, M. Z. et al. Metabolic syndrome in patients with severe mental illness in Gorgan. **Journal of Natural Science Biology and Medicine., Mumbai**, v. 7, n. 1, p. 62-67, jan/jun, 2016.

KASSI, E. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Medicine**, London, v. 9, n. 48, p. 1-13, may, 2011.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Farmacologia Básica e Clínica.** AMGH Editora LTDA, vl 12. Porto Alegre, 2014.

KRISTENSEN, D.; BALSLEV-JØRGENSEN, M. Treatment of schizophrenia with electroconvulsive therapy. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies.** Volume 8, Issues 1–2, Summer, Pages 53-56, 2011.

KRAEMER, S. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia, and metabolic changes after 3 months of treatment with antipsychotics--results from a German observational study. **BMC Psychiatry**, v. 11, p. 173, nov, 2011.

KUTKIENE, S.; SKUJAITE, A.. The prevalence of dislipidemia and its relation to other risk factors: a nationwide survey of Lithuania. **Clinical Lipidology**, v. 10, n. 3, p. 219-225, jun, 2015.

LAHON, K. et al. A retrospective study of extrapyramidal syndromes with second generation antipsychotics in the psychiatric unit of a tertiary care teaching hospital, **Journal PharmacolPharmacother**, v. 3, n. 3, p. 266 -268, jul, 2012.

LAURSEN, T. M.; MUNK-OLSEN, T.; VESTEEGAARD, M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. **Current opinion in psychiatry**, 25(2), 83-88, 2012.

LEUCHT, S.; CORVES, C.; ARBTER, D.; ENGGEL, R. R.; LI C.; DAVIS J. M.; Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. **Lancet**, 373: 31- 41, 2011.

LIN, C.; LANE, H.; TSAI, G. E. Glutamate signaling in the pathophysiology and therapy of schizophrenia. **Pharmacology Biochemistry Behavior**. v. 100, n. 4, p. 665-677, 2011.

LLERENA, A.; BERECZR, P. E.; SUVEGES A.; FARINAS, H. Farmacogenetics of clinical response to risperidone. **Pharmacogenomics**. 14(2): 177-194, 2013.

LOPUSZANKA, U. J.; SLÓRZYNSKA-DZIDUSZKP, K.; LIPAZATWARNICKA, K.; MAKARA-STUDZINSKA, M. Mental illness and metabolic syndrome: a literature review. **Annals Agricultural Environmental Medicine**.21(4):815-21, 2014.

MARTÍNEZ-ORTEGA, J. M.; FUNES, G. S.; DÍAZ A. F.; GUTIÉRREZ, R. L.; PÉREZ-COSRILLAS, L.; GURPEGUI M. Weight gain and increase of body mass index among children and adolescents treated with antipsychotics: a critical review. **European Child and Adolescents Psychiatry**.22 (8):457–479, 2013.

MARKOVIC, J.; POPIN, T. M.; MITROVIC, D.; KOVACEVIC, S. I.; SEKULI, S.; MILOSAVJEVIC, A. S. Clozapine-induced pericarditis. **African Journal of Psychiatry**. 14: 236-38, 2011.



MIYAKE, N.; MIYAMOTO, S.; JARSKOG, LF. New serotonin/dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia: are we making real progress? **Clinical Schizophrenia Related Psychosis Journal**, v. 6, n. 3, p. 122 -133, out, 2012.

MELNIK, T.; SOARES, B. G.; PUGAMES.; ATALLAHNA. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews **São Paulo Medical Journal**..128(2):141-166, 2010.

MELNIK, T.; ATALLAH, A. N. Provas científicas da efetividade da psicoterapia. **Psicologia Baseada em Evidências** São Paulo: Santos, 2011.

MILÉ, G.; CALCATERRA, I.; NARDI, E.; CERASOLA, G.; COTTONE, S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: an unholy alliance. **World Journal Cardiology**. 6(9): 890-907, 2014.

MONDELLI, V. et al. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. **Schizophrenia Research**. v. 116, n. 2-3, p. 234-242, fev, 2010.

MORRE, T. R.; HILL, A. M.; PANGULURI, S. K. Pharmacogenomics in Psychiatry: implications for practice. **Recent Patents on Biotechnology**. 8(2): 152-159, 2014.

MOREIRA, A. Espiritualidade e Saúde Mental: o que as evidências mostram. **Revista Debates em Psiquiatria**.,v. 2,p. 34-41. 25 mai, 2011.

NAMI. National Alliance on Mental Illness of Greater Chicago. **Mental Health 2013: An Important Public Health Issue**, 2013.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE clinical guideline 178. **Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management**, 2014.

NEBHINANI, N.; GROVER, S.; CHAKRABARTI, S.; KATE, N.; AVASTHI, A. A longitudinal study of change in prevalence of metabolic syndrome and metabolic disturbances 3 months after Clozapine therapy. **Journal of Mental Health and Human Behaviour**. 18(1): 9-17, 2013.

NETO, A. C.; FURTADO, N. R.; GAUER, G. J. C. *Psiquiatria para estudantes de medicina*. 2. ed. Porto Alegre: **EDIPUCRS**, 2013.

NG, W.; KENNAR, R.; URETRECH, J. Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. **Chemical Research of Toxicology**. 27(7): 1104-8, 2014.

NICOLINO, P. S. Esquizofrenia: adesão ao tratamento e crenças sobre o transtorno e terapêutica medicamentosa. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 45, n. 3, p. 708-715, 2011.

NORDENTOFT, M.; AUSTIN, S.; BERTELSEN, M., et al. Treatment of first-episode psychosis patient, psychosocial aspects. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies** Volume8, Issues 1–2, Summer, Pages 37-41, 2011.

OLIVEIRA, A. S. R. da S. F. **Conceptualização Histórica da Esquizofrenia**. 37 f. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina do Porto, Portugal, 2010.

OLIVEIRA, M. A. F.; CESTARI, T. Y.; PEREIRA, M. O.; PINHO, P. H.; GONÇASVES R. M. D. A.; CLARO, H. G. Processos de avaliação de serviços de saúde mental: uma revisão integrativa. **Saúde Debate**. 38(101):368-378, 2014.

PAPANASTASIOU, E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. **Therapeutic Advances Psychopharmacology**. 3(1): 33-51, 2013.

PAREDES, R. M.; QUINONES, M.; MAEBALLI, K.; GAO, X.; VALDEZ, C.; AJUJA, S. S et al. Metabolomic profiling of schizophrenia patients at risk for metabolic syndrome **International Journal of Neuropsychopharmacology**. 17(8):1139-48, 2014.

PHRMA. Biopharmaceutical Research Companies Are Developing More Than 100 Medicines to Treat Mental and Addictive Disorders. Report. **Medicine in Development for Mental Health**, 2014.

PARKER, C. Antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Progress in Neurology and Psychiatry**, p. 1-11, 2013.

PEREIRA, M. O.; SOUZA, J. M.; COSTA, A. M.; VARGAS, D.; OLIVEIRA, M. A. F.; MOURA, W. N. Perfil dos usuários de serviços de Saúde Mental do município de Lorena – São Paulo. **Acta Paulista Enfermagem** .25(1):48-54, 2012.

PILLMANN F.; WUSTMANN T.; MARNEROS A. Acute and transient psychotic disorders versus persistent delusional disorders: a comparative longitudinal study. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 66, n. 1, p. 44 -52, fev, 2012.

PLITMAN, E.; NAKAJAMI, S.; FUENTE-SANDOVAL, C.; GERRETSEN, P.; CHAKRAVARTY, M. M.; KOBLYANSKII, J.; GRAFF-GUERRERO, A. Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: A review. **European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, 24(10), 1591–1605, 2014.

PONS, A.; UNDURRAGA, J.; BERNANRDO, M. Clozapine and agranulocytosis in Spain: Do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental** (Barc.) 5(1): 37-42, 2012.

POZNIĆJEŠIĆ, M. et al. Extrapyramidal Syndromes caused by Antipsychotics. **Medicinski Pregled**, v. 45, p. 521-526, 2012.

QUADROS, L.C.M; GIGANTE, D. P; KANTORSKI, L. P; JARDIM, V. M. R. Transtornos psiquiátricos menores em cuidadores familiares de usuários de Centros de Atenção Psicossocial do Sul do Brasil. **Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 28, n. 1, p. 95-103, 2012.

RAJA, M.; RAJA, S. Clozapine safety, 40 years later. *Curr Drug Safet* 9(3): 163- 95, 2014.

RANG, H.; DALE, M.; RITTER, J.; FLOWER R.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 8a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RANGEL, B. L; SANTOS, A. Aspectos genéticos da esquizofrenia: revisão de literatura. **Uningá review**, Belo Horizonte, v.16, n. 3, p.1-3, dez. 2013.

RIPKE, S.; NEALE, B. M.; CORVIN, A., et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. **Nature**. 511:421–427, 2014.

SADDICHHA, S.; CHATURVEDI, S. K. Clinical Practice Guidelines in Psychiatry: More Confusion Than Clarity? A Critical Review and Recommendation of a Unified Guideline. **ISRN Psychiatry**, p. 1-8, 2014.

SALOOJEE, S.; BURNS, J. K.; MOTALA, A. A. Metabolic syndrome in South African patients with severe mental illness: Prevalence and associated risk factors. **PloS One**, v. 11, n. 2, p. e0149209, 2016.

SANTOS, J. C.; MOREIRA, T. M. M. Fatores de risco e complicações em hipertensos/diabéticos de uma regional sanitária do nordeste 75 brasileiro. **Revista da Escola de Enfermagem**. São Paulo: USP, v. 46, n. 5, p. 1125 1132, out, 2012.

SENA, I. G.; DE OLIVEIRA, I. C. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, v. 20, n. 1, p. 395-411, jan-mar, 2014.

SCIGLIANO, G.; RONCHETTI, G. Antipsychotic-induced metabolic and cardiovascular side effects in schizophrenia: a novel mechanistic hypothesis. **CNS Drugs**, v. 27, n. 4, p. 249-257, 2013.

SILVA, R. C. B.; PADOVANI, R. C.; NEVES, M. O. O delírio na perspectiva das neurociências e da terapia cognitiva. **Revista Brasileira de Terapia Cognitiva**., Rio de Janeiro, v.7, n.1, p.2-6, jun, 2011.

SILVA, S. N.; LIMA, M. G. Assistência Farmacêutica na Saúde Mental: um diagnóstico dos Centros de Atenção Psicossocial. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 6, p. 2025- 2036, 2017.

SILVA, P. **Farmacologia**. Editora Guanabara Koogan. 8ed. Rio de Janeiro, 2010.

SILVA, D. A. D.; SALVO, V. L. M. A. Prevalência de síndrome metabólica e critérios diagnósticos: revisão. RBONE: **Revista Brasileira de Obesidade**, Nutrição e Emagrecimento, São Paulo, v. 5, n. 28, p. 284-294, jul/ago, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia.**, São Paulo , v. 95, n. 1, supl. 1, p. I-III, 2010.

SOUZA, J.; ALMEIDA, L. Y.; VELOSO, T. M. C., BARBOSA, S. P.; VEDANA, K. G. G. Estratégia de Saúde da Família: Recursos Comunitários na Atenção à Saúde Mental. **Acta Paulista de Enfermagem**, 26(6), p. 594-600, 2013.

SOUZA et al. **Esquizofrenia**. III Simpósio de Assistência Farmacêutica. São Camilo, 2015.

SUN, J.; ZHAN, M.; FANOUS, A. H.; ZHAO, Z. Characterization of Schizophrenia Adverse Drug Interactions through a Network Approach and Drug Classification. **BioMed Research International**.:1-10, 2013.

SHÜTZ, G. R.; SANT'ANA, A. S. S.; SANTOS, S. G. Política de periódicos nacionais em Educação Física para estudos de revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cineantropometria do Desempenho Humano**, Santa Catarina,v. 13, n. 4, p.313-319, mar, 2011.

THOMAS, J. R. et al. Métodos de Pesquisa em atividade física. 6 ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2012.

TSERMPINI, E. E.; ASSIMAKOPOULOS, K.; BARTSAKOULIA, M.; ICONOMOU, G.; MERKOURI, E.; KONDTATINOS, P. et al. Individualizin clozapine and risperidone treatment for schizophrenia patients. **Pharmacogenomics**. 15(1): 95-110, 2014.

WANG, S. M. et al. Asenapine, Blonanserin, Iloperidone, Lurasidone, and Sertindole: Distinctive Clinical Characteristics of 5 Novel Atypical Antipsychotics. **Clinical Neuropharmacology**, v. 36, n. 6, p. 223-238, 2013.

World Health Organization. WHO **Model list of Essential Medicines** 19th Ed [Internet]. Geneva, 2015.

WHO. World Health Organization. **Mental Health: Schizophrenia**. 2014. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia/en/](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/)>. Acesso em: 21 de abril de 2014.

UNDBLAD, W.; AZZAM, P. N.; GOPALAN, P.; ROSS, C. A. PharmD. Medical management of patients on clozapine: A guide for internists. **Journal of Hospital Medicine**. 10(8):537-43, 2015.

YOAGCLOGLU, A. A. E.; ILHAN, B. C.; GÖKTAS, M. T.; BABA OGLU, M.; UZ, E.; YAZICI, M. K. Agranulocytosis related to clozapine in monozygotic twins and association with allelic variants of multidrug resistance gene MDRI. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. 31(2): 247-9, 2011.

VALLIANATOU, K. Antipsychotics: Treatment Strategy And Psychopharmacology. **Medicine**, v. 40, n. 12, p. 676-678, 2012.

VARGAS, T. S.; SANTOS, Z. E. A. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia. **Scientia Medica** (Porto Alegre) 1(21): 4-8, 2011.

VANCAMPPFORT, D.; STUBBS B.; MITCHELL, A. J.; De, H. M.; WAMPERS, M.; WARD, P. B. et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **World Psychiatry**. Oct; 14(3): 339-47, 2015.

VEDANA, K. G. G.; MIASSO, A. I. The meaning of pharmacological treatment for schizophrenic patients. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n.4, p. 670–678, 2014.

VENTRIGLIO, A. et al. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, p. 297, 2015.

XU, S. et al. Clinical Characteristics Among Hypertension Patients with Dislipidemia In Shanghai, China. **Value Health**, Malden, v. 17, n. 7, p. A719–A813, nov, 2014.

ZANELLA, C. G.; AGUIAR, P. M.; STORPIRTIS, S. Atuação do farmacêutico na dispensação de medicamentos em Centros de Atenção Psicossocial Adulto no Município de São Paulo, SP. **Ciência e Saúde Coletiva**. 20(2):325-332, 2015.

ZHANG, Y. et al. Metabolic syndrome in patients taking clozapine: prevalence and influence of catechol-O-methyltransferase genotype. **Psychopharmacology**, v. 231, n. 10, p. 2211-2218, 2014.

ZHANG, J. P.; MALHOTRA, A. K. Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. **Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology** 7(1):9-37, 2011.

ZIMBRON, J.; KHANDAKER, G. M.; TOSCHIC, C.; JONES, P. B.; FERMANDEZ-EGEA, E. A systematic review and meta-analysis of randomized 23 controlled trials of treatments for clozapine- induced obesity and metabolic syndrome. **European Neuropsychopharmacol.** 26(9): 1353-1365, 2016.

ZOGHBI, A. W.; LIEBERMAN, J. A. Alive but not well: the limited validity but continued utility of the concept of schizophrenia. **Psychological Medicine**, v. 48, n. 2, p. 245-246, 2018.