

PSICOFÁRMACOS E SÍNDROMA METABÓLICA

Diogo TELLES-CORREIA, Diogo F. GUERREIRO, Rui COENTRE, C. GÓIS,
Luísa FIGUEIRA

RESUMO

O Síndrome Metabólica é constituída por um conjunto de alterações metabólicas específicas, pensando-se que na sua génese estará a resistência à insulina. Este factor, associado à obesidade de tipo abdominal, é o ponto fulcral da patogenia da SM, sendo a hipertensão arterial e a dislipidémia outras alterações metabólicas relevantes. Foi demonstrado que os doentes com patologia psiquiátrica têm um maior risco de desenvolver a síndrome metabólica, estimando-se uma prevalência de cerca de 41%. Demonstrou-se que a prevalência desta síndrome nos homens com doença psiquiátrica é 138% maior do que na população em geral e nas mulheres 251% maior.

Entre os factores que podem justificar este aumento do risco metabólico nos doentes psiquiátricos destacam-se os psicofármacos, sendo desta forma essencial que se compreendam os mecanismos que medeiam este efeito, para nele se poder intervir.

Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura publicada até Junho de 2007, através da MEDLINE, pesquisando a relação entre psicofármacos e síndrome metabólica. Os estudos revistos incluem casos clínicos, revisões, estudos analíticos e estudos observacionais. Foram seleccionados 72 artigos pela sua adequação e adquiridos para a realização desta revisão. Os autores pretendem esclarecer os mecanismos, pelos quais as várias classes de psicofármacos, podem levar à génese do síndrome metabólica, quais os riscos dos diferentes fármacos e as estratégias para prevenção desta síndrome potencialmente fatal.

SUMMARY

PSYCHOPHARMACOLOGY AND METABOLIC SYNDROME

Metabolic Syndrome consists in a group of metabolic changes, being the most important problem insulin resistance. Other important components of this syndrome are abdominal obesity, hypertension and hyperlipidemia/hypercholesterolemia. It was demonstrated that psychiatric patients have a greater risk to develop metabolic syndrome with a prevalence of 41%. Prevalence of this syndrome in psychiatric male patients is 138% higher than in general population and in female patients 251% higher.

Some of the factors that can explain this increase of metabolic risk in psychiatric patients are psychiatric drugs.

We performed a systematic review of literature published until June, 2007, by means of MEDLINE. Studies reviewed include clinical cases, reviews, analytic and observational studies. We selected 72 articles.

Authors pretend to understand the mechanisms, by which, different psychiatric drugs can influence metabolic syndrome, and strategies for prevention of this situation.

D.T-C., D.F.G., R.C., C.G.,
L.F.: Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de Santa Maria. Lisboa

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

O Síndrome Metabólica (SM) é constituída por um conjunto de alterações metabólicas específicas, pensando-se que na sua génese estará a resistência à insulina. Este factor, associado à obesidade de tipo abdominal, é o ponto fulcral da patogenia do SM, sendo a hipertensão arterial (HTA) e a dislipidémia outras alterações metabólicas relevantes¹. Para o diagnóstico de SM são utilizados os seguintes critérios (variáveis de acordo com as diferentes guidelines):

- Hiperinsulinémia
- Aumento da glicémia em jejum
- Alterações na prova de tolerância à glicose oral
- Obesidade abdominal
- Dislipidémia (alterações dos triglicéridos e da HDL)
- Hipertensão

Do ponto de vista metabólico, esta resistência periférica à insulina traduz-se em hiperglicémia (e consequente hiperinsulinémia) e aumento de libertação de adipocinas, principalmente do tecido adiposo abdominal, que nestas circunstâncias actua como um sistema endócrino. Estes fenómenos metabólicos precipitam uma cascata de alterações, salientando-se a inflamação vascular, disfunção endotelial, perfil lipídico anormal e HTA2. Como resultante destas alterações metabólicas temos o aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 e de doenças cardiovasculares².

Segundo a American Heart Association, a SM pode ser responsável por um quinto das mortes por doença cardíaca nos EUA³. Dados epidemiológicos indicam uma prevalência da SM nos EUA de cerca de 25%, o que representa cerca de 47 milhões de americanos, dos quais 87% preenchem os critérios de obesidade abdominal⁴. A incidência da SM aumenta com a idade, afectando mais de 40% das pessoas com idade superior a 60 anos nos EUA, sendo os homens mais afectados que as mulheres^{1,4}. Estudos epidemiológicos como ATTICA e METSGREECE demonstraram resultados semelhantes para a população mediterrânica europeia². Diversos estudos demonstraram que certos grupos étnicos apresentam maior risco de desenvolver SM, como é o caso dos hispânicos e sul-asiáticos. Os indivíduos de raça negra apresentam menor risco que os caucasianos¹.

A prevalência de SM tem vindo a aumentar em adultos e drasticamente em crianças e jovens. Nas últimas duas décadas o número de jovens com excesso de peso/obesos duplicou nos EUA. Isto deve-se não só ao estilo de vida e às comorbilidades mas também à reformulação recente das guidelines⁵.

Existem várias guidelines para diagnóstico de SM, destacando-se as seguintes:

- 1998 - OMS (grupo diabetes)⁶
- 2001 - ATP III (EUA) – Programa nacional Educação sobre colesterol (A guideline mais utilizada na clínica e com mais estudos publicados)⁷
- 2004 – Update ATP III (American Heart Association)⁷
- 2005 - FDI – Federação Diabetes Internacional⁸

Critérios de diagnóstico de SM da Federação Internacional Diabetes⁸

- Perímetro abdominal σ^{r} > 94 cm / f^{e} > 80 cm
- +
- 2 critérios (de 4):
 - Triglicéridos > 150 mg/dl **ou** terapêutica anti-dislipidémica
 - HDL < 40 mg/dl (σ^{r}) / < 50 mg/dl (f^{e}) **ou** terapêutica anti-dislipidémica
 - Tensão arterial \geq 130/85 mmHg **ou** terapêutica anti-hipertensora
 - Aumento dos valores de glicemia em jejum > 100 mg/dl ou diagnóstico de diabetes tipo 2 prévio

Fig. 1 – Definição de síndrome metabólica pela Federação Internacional de Diabetes (2005)

Foi demonstrado que os doentes com patologia psiquiátrica têm um maior risco de desenvolver a síndrome metabólica. McEvoy et al 2005, utilizando os dados do projecto Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), verificou que a prevalência da síndrome metabólica nos doentes psiquiátricos era de 40,9% (51,6% nas mulheres e 36% nos homens)⁹. Demonstrou-se também, que a prevalência desta síndrome nos homens com doença psiquiátrica era 138% maior do que na população normal e nas mulheres 251% maior. É provável que vários parâmetros relacionados com o estado emocional, com o estado comportamental e com o stress, contribuam para a sua etiologia mas, entre os factores que podem justificar este aumento do risco metabólico nos doentes psiquiátricos, destacam-se os psicofármacos¹⁰. Assim sendo, torna-se essencial compreender os mecanismos que medeiam este efeito, para que nele se possa intervir.

OBJECTIVO

Pretende-se com este trabalho rever os aspectos principais relacionados com os efeitos dos psicofármacos nas várias componentes da síndrome metabólica.

MATERIALE MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura em Inglês e Francês, de Janeiro de 1980 até Junho de 2007 através da MEDLINE utilizando como palavras-chave: síndrome metabólica, doença bipolar, esquizofrenia, depressão, antipsicóticos, estabilizadores do humor, antidepressivos, obesidade central, dislipidemia, hipertensão, excesso de peso. Os estudos revistos incluem casos clínicos, revisões, estudos analíticos e estudos observacionais. Foram também consultados livros de texto referentes ao mesmo tempo e cujas datas de publicação se inserem entre Janeiro de 1980 até Junho de 2007.

Com esta bibliografia, os autores fizeram a síntese e a esquematização do conhecimento actual nesta área, tendo como resultado o presente artigo.

RESULTADOS

1) PSICOFÁRMACOS E OBESIDADE

1.1) Mecanismos Psicofarmacológicos Responsáveis pelo Aumento do Peso

Foram descritos alguns mecanismos possíveis para o aumento de peso induzido pelos psicofármacos, relacionados com os neurotransmissores envolvidos na sua farmacodinâmica.

Hipótese das monoaminas – Dopamina: Foi descrito que uma redução na disponibilidade de dopamina hipotálâmica

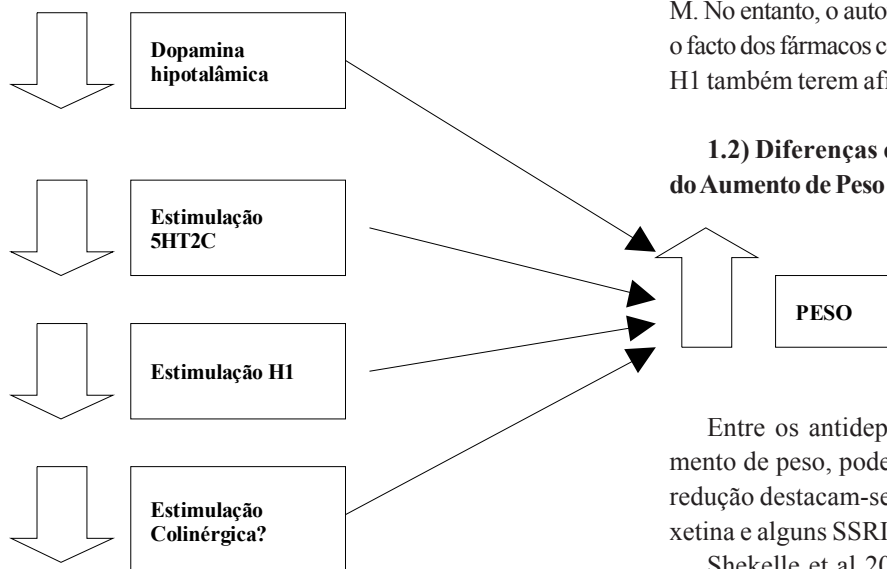


Fig. 2 – Mecanismos psicofarmacológicos responsáveis pelo aumento do peso

talâmica provocava um aumento do apetite em modelos animais¹¹. Wang, 2001, comprovou também que os doentes obesos apresentam uma disponibilidade reduzida dos receptores D2 (downregulation) do corpo estriado¹². Estas evidências motivaram o surgimento dos fármacos para a redução do apetite com acção no sistema das monoaminas (por exemplo as anfetaminas)¹³.

Serotonina: Tecott, 1995 demonstrou que ratinhos *knock-out* para o receptor 5HT_{2C} ficaram obesos e desenvolveram uma síndrome caracterizada por um aumento de insulina e leptina¹⁴. Vários investigadores reportaram posteriormente a associação da afinidade para os receptores HT_{2C} e a propensão para a obesidade¹⁵.

Hipótese da Histamina: A histamina e os seus receptores (H₁, H₂, H₃), desempenham uma função fundamental na regulação do peso corporal e do consumo de líquidos e alimentos¹⁶.

Foi demonstrado que ratinhos *knock-out* para o receptor H₁, ficam insensíveis aos efeitos saciantes da leptina, o que promove um aumento da procura de alimento e do seu peso¹⁷.

Kroeze et al 2003, demonstrou uma associação da afinidade de alguns antipsicóticos para os receptores H₁ e o desenvolvimento de excesso de peso¹⁸ (ver figura 2).

Hipótese Colinérgica: Não existem estudos conclusivos que comprovem que o efeito anticolinérgico pode mediar o aumento de peso.

Matsui-Sakata 2005, numa metanálise, mostrou que o aumento de peso no tratamento com antipsicóticos estava associado à afinidade aos receptores histamínicos H₁ e colinérgicos M. No entanto, o autor põe a hipótese disto se relacionar com o facto dos fármacos com elevada afinidade para os receptores H₁ também terem afinidade para os M¹⁹ (ver figura 2).

1.2) Diferenças entre os Psicofármacos na Indução do Aumento de Peso

Antidepressivos

Foi demonstrado que os antidepressivos tricíclicos, os IMAO, a mirtazapina e alguns SSRI (sobretudo a paroxetina)²⁰⁻²² estavam associados a um maior aumento de peso.

Entre os antidepressivos que não provocam um aumento de peso, podendo mesmo relacionar-se com a sua redução destacam-se a bupropiona, a venlafaxina, a duloxetine e alguns SSRI (sobretudo a fluoxetina)²⁰⁻²⁵.

Shekelle et al 2004 comprovou que a fluoxetina e a bupropiona reduziam o peso em doentes com obesidade não complicada²⁶.

Existem estudos contraditórios no que se refere à manutenção da perda de peso conseguida com os SSRI²⁷ (ver figura 3).

Estabilizadores de Humor

Dos escassos estudos que comparam os vários estabilizadores de humor relativamente à sua relação com o peso corporal, verificou-se que o estabilizador de humor que induz um maior aumento de peso é a olanzapina, seguido do valproato, do lítio e da carbamazepina. A lamotrigina e o topiramato (este com maior intensidade) podem associar-se a uma redução do peso²⁸ (ver figura 3).

Antipsicóticos

Numa metáanálise desenvolvida por Allison et al 1999, foi demonstrado que a clozapina, a olanzapina e a clorpromazina eram os antipsicóticos que se associavam a um maior ganho de peso, seguidos da tioridazina, sertindole, a quetiapina, risperidona, o haloperidol e por fim da ziprasidona²⁹. De acordo com os estudos disponíveis, a quetiapina encontra-se entre a olanzapina e a risperidona^{30,31}, e o aripiprazol é semelhante à ziprasidona no que se refere ao ganho de peso³¹⁻³³ (ver figura 3).

2) PSICOFÁRMACOS E METABOLISMO DA GLUCOSE

2.1) Mecanismos psicofarmacológicos que interferem no metabolismo da glucose

De acordo com os dados actuais, o principal mecanismo pelo qual os psicofármacos interferem no metabolismo da glucose, é indirectamente pela indução de um aumento de peso que provoca o desenvolvimento de uma resistência à insulina³⁴.

Porém, Houseknecht et al 2005, comprovou que antipsicóticos como a olanzapina e a clozapina (mas não a risperidona e ziprasidona) reduzem a sensibilidade à insulina em cobaias animais logo após duas horas da sua administração³⁵. Isto sugere que, pelo menos, estes dois fármacos possuem um efeito independente do peso no na homeostase da insulina e consequentemente no metabolismo da glucose.

Alguns estudos recentes, demonstraram que o bloqueio dos receptores muscarinicos pode induzir uma inibição da secreção pancreática de insulina dependente do estímulo colinérgico, o que pode levar ao aparecimento da diabetes³⁶.

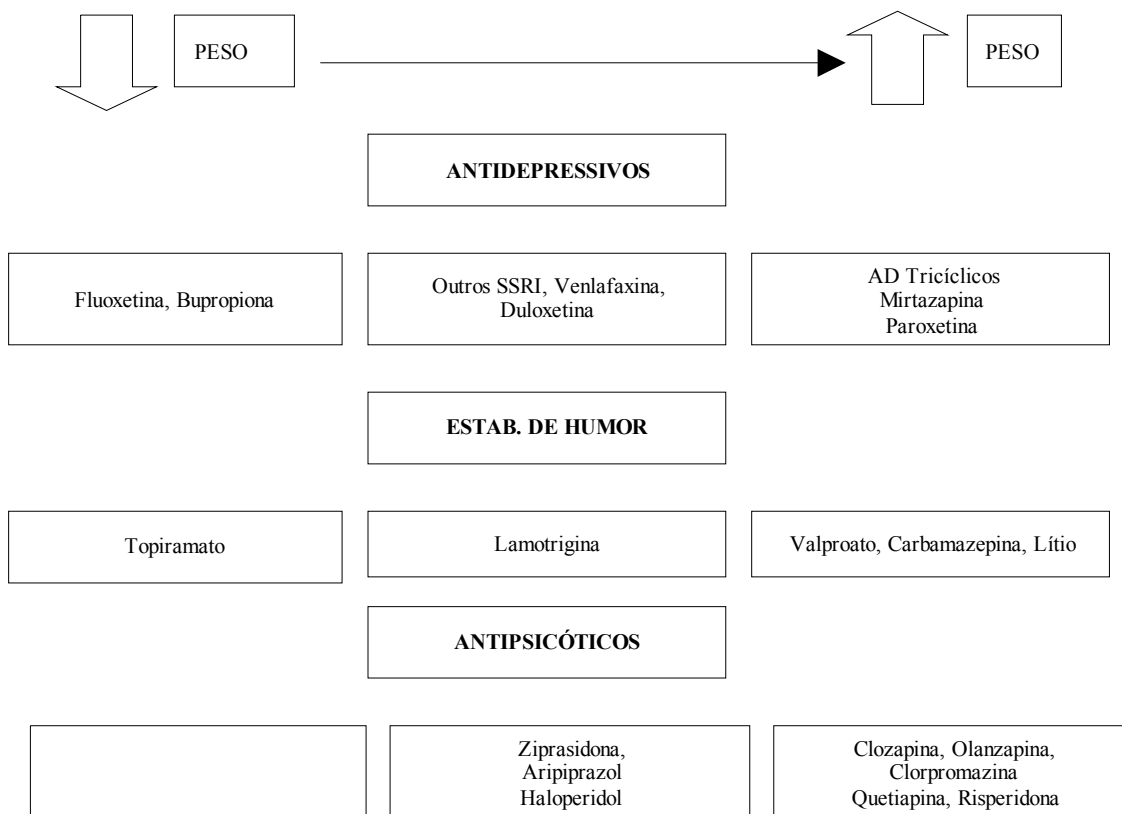


Fig. 3 – Diferenças entre os psicofármacos na indução de aumento de peso

2.2) Diferenças entre os psicofármacos na interferência no metabolismo da glucose

Antidepressivos

O mecanismo pelo qual os antidepressivos interferem no metabolismo da glucose parece ser sobretudo mediado pelo efeito que têm sobre o peso³⁴. Assim alguns SSRI (sobretudo a fluoxetina) podem reduzir a glicemia em cerca de 30%, por induzirem anorexia³⁷. Ao contrário os antidepressivos tricíclicos podem aumentar os níveis de glicemia até 150% por provocarem um incremento do apetite³⁸.

Estabilizadores de Humor

Não foram encontrados estudos que comprovem a influência dos estabilizadores de humor no metabolismo da glucose (nem com antiepilépticos nem com o lítio). No entanto é provável que o que acontece com os outros psicofármacos também se aplique a eles, podendo o aumento de peso que alguns provocam induzir complicações secundárias no metabolismo da glucose.

Antipsicóticos

Múltiplas observações suportam o conceito que os antipsicóticos podem ter efeitos importantes no metabolismo da glucose, independentemente da doença psiquiátrica⁴⁰. Vários estudos de fármaco-epidemiologia examinaram as associações entre estes fármacos e alterações do metabolismo da glucose, sendo que a maior parte, mostrou uma maior incidência de alterações dentro do grupo dos antipsicóticos atípicos, quando comparados com os convencionais⁴¹.

Estudos recentes demonstram maior resistência à insulina em pacientes tratados com clozapina ou olanzapina. A risperidona, apesar de não ter sido associada a maior resistência à insulina, está associada a níveis mais elevados de glucose em jejum e pós-prandial. A ziprasidona não demonstrou qualquer alteração⁴². Existem poucos estudos que se foquem na relação entre a quetiapina ou o amisulpiride e estas alterações metabólicas, foi observado em pequenos ensaios que comparativamente à olanzapina estas moléculas apresentam menor risco de resistência à insulina^{43,44}.

3) PSICOFÁRMACOS E DISLIPIDÉMIA

a) Mecanismos psicofarmacológicos responsáveis pela dislipidémia

A obesidade visceral promove a lipólise com libertação de ácidos gordos livres (AGL) para a circulação sanguínea. Da lipólise resulta a libertação de factores inflamatórios que podem promover a lesão vascular. Por outro lado, os AGL, promovem vasoconstrição, que pode contribuir para o desenvolvimento da HTA e um aumento da resistência à insulina. Esta alteração na sensibilidade à insulina (com hiperinsulinémia) pode promover um aumento da TA (por intermédio do aumento da reabsorção de sódio e activação do SNS), e a ocorrência de dislipidémia (por intermédio de uma interferência no metabolismo das lipoproteínas)³⁴.

Pensa-se que o principal mecanismo pelo qual os psicofármacos interfiram na dislipidémia é por intermédio do aumento de peso³⁴ (ver figura 4). Porém Weiden et al 2004, comprovou que após a substituição por ziprasidona da olanzapina e risperidona, os doentes experimentavam uma melhoria da dislipidémia (triglicéridos e colesterol) após seis semanas da substituição e apenas mostravam uma redução significativa do peso corporal após um ano³⁹. Esta nova evidência sugere que possa haver uma acção directa destes psicofármacos sobre o metabolismo lipídico.

b) Diferenças entre os psicofármacos na indução de dislipidémia

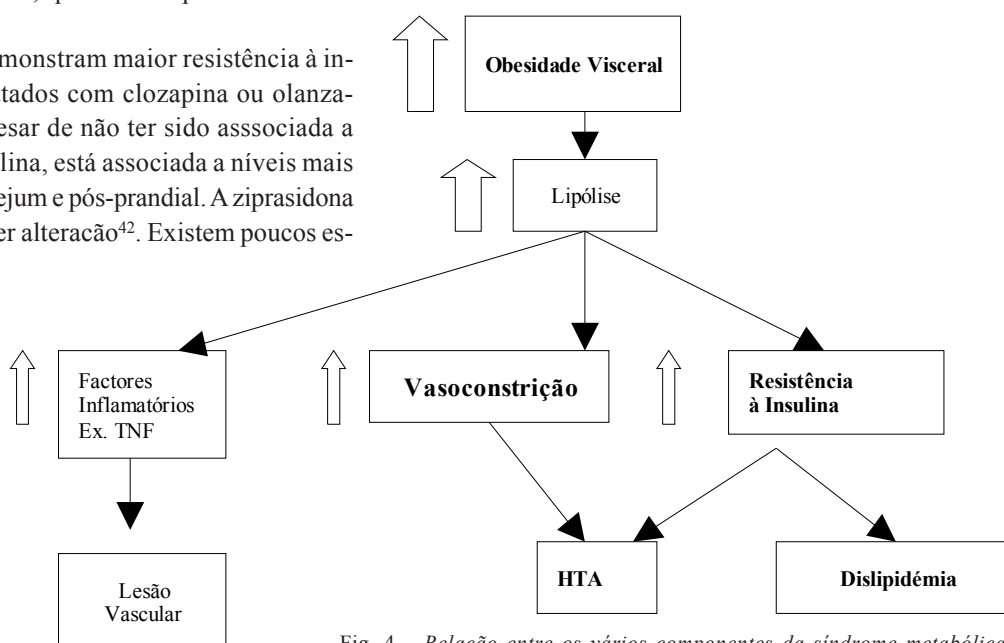


Fig. 4 – Relação entre os vários componentes da síndrome metabólica

Antidepressivos

Os estudos sobre o efeito dos antidepressivos no perfil lipídico são praticamente inexistentes, tendo a informação disponível origem em escassos casos clínicos em que se associou a utilização dos antidepressivos a alterações do perfil lipídico.

Os antidepressivos tricíclicos parecem ter pouco ou nenhum efeito no perfil lipídico, havendo alguns estudos que referem aumento ligeiro nos triglicéridos com o seu uso.

Os SSRI estão descritos como tendo ocasionalmente efeitos ligeiros na elevação dos níveis de colesterol e triglicéridos. Marshall et al 2000 descreveram o caso de um doente que desenvolveu hipertrigliceridemia secundária ao uso de citalopram e fluoxetina⁴⁵.

Os mesmos autores descreveram em 2001 um caso de hipertrigliceridemia associado à utilização de fluoxetina e venlafaxina de libertação prolongada, sugerindo mesmo a possível necessidade de monitorização de rotina dos perfis lipídicos quando da utilização da venlafaxina ou outro SSRI mesmo em indivíduos sem queixas físicas ou história de perfis lipídicos alterados⁴⁶. Todavia os casos descritos parecem ser achados ocasionais sendo até ao momento negligenciável o efeito dos SSRI no perfil lipídico da generalidade dos doentes tratados com estes fármacos.

Estabilizadores de Humor

Os estudos são contraditórios em relação à associação dos estabilizadores de humor e a dislipidemia, havendo inclusivamente estudos que apontaram efeitos benéficos em doentes com o uso de ácido valpróico ou carbamazepina. Heldenberg et al 1983 avaliaram crianças tratadas com fenobarbital, ácido valpróico e carbamazepina, tendo concluído que estas quando comparadas com controlos saudáveis apresentavam níveis mais elevados de HDL⁴⁷. Calandre et al 1991, concluíram no seu estudo que os doentes tratados com ácido valpróico apresentavam valores de colesterol total e LDL significativamente mais baixos, e naqueles tratados com carbamazepina apresentavam valores significativamente elevados de HDL⁴⁸. Isojärvi et al 1998, encontraram níveis elevados de triglicéridos e níveis reduzidos de HDL em mulheres com epilepsia com o uso de ácido valpróico quando comparados com controlos. A lamotrigina por sua vez não se associou a alterações do perfil lipídico⁴⁹.

Antipsicóticos

Perturbações do metabolismo lipídico estão associados ao uso de antipsicóticos clássicos e atípicos, embora nem todos os fármacos estejam implicados nessa associação. Estudos prospectivos mostram que o uso de antipsi-

cóticos está associado com o aumento das LDL e diminuição das HDL. O efeito sobre os triglicéridos é mais marcado e existem claras diferenças entre os fármacos, sendo estas mais marcadas numa fase precoce do tratamento quando o aumento de peso ocorre mais rapidamente. De entre os antipsicóticos clássicos, os fenotiazínicos são os que acarretam maior risco de dislipidemia⁵⁰.

De entre os antipsicóticos atípicos a clozapina e a olanzapina estão associadas com o maior aumento do colesterol total, LDL e triglicéridos e com diminuição das HDL. Aripirazole e ziprasidona não parecem estar associados com o agravamento do perfil lipídico. A risperidona e a quetiapina parecem ter efeito intermédio nos lípidos séricos^{51,52}.

4) PSICOFÁRMACOS E TENSÃO ARTERIAL (TA)

a) Mecanismos psicofarmacológicos que interferem com a TA

Há evidências que os doentes psiquiátricos, de base, possam ter uma maior predisposição para as doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial. Isto pode relacionar-se com a activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal^{53,54}. Porém os psicofármacos podem também interferir com a tensão arterial, directamente através da indução de hipotensão ortostática, da hipertensão transitória ou indirectamente através da promoção da obesidade⁵⁵.

Além da interferência na tensão arterial, os psicofármacos podem influenciar outras áreas do sistema cardiovascular como a condução cardíaca e a agregação plaquetária. Estes últimos efeitos não vão ser desenvolvidos neste artigo.

b) Diferenças entre os psicofármacos na interferência com a TA

Antidepressivos

Um dos efeitos mais preocupantes dos Antidepressivos Tricíclicos é a indução de hipotensão ortostática, especialmente em pacientes idosos, que são susceptíveis a quedas com eventuais lesões resultantes e a eventual enfarte agudo do miocárdio precipitado pela hipotensão⁵⁵. De todos o TCA, a nortriptilina apresenta o menor risco de hipotensão ortostática⁵⁶.

Os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina não interferem na TA e podem ser benéficos na fisiopatologia da doença cardiovascular porque induzem a diminuição da agregação plaquetária⁵⁵, não estão descritos efeitos deste grupo na TA.

A venlafaxina apresenta um efeito dose dependente

na elevação da pressão arterial clinicamente significativo em altas doses (>200 a 300 mg/dia), provavelmente como resultado de potenciação noradrenérgica⁵⁶. Com este fármaco existe o risco de agravamento da hipertensão arterial pré-existente, sendo outros efeitos pouco favoráveis cardiovasculares ocasionais, a hipotensão ortostática, a taquicardia e, raramente, aumento do intervalo QTc. Apesar de na prática ser, na maioria das vezes, bem tolerada, é aconselhável uma monitorização sistemática dos seus efeitos cardiovasculares, especialmente nos mais idosos⁵⁸. Segundo as guidelines da NICE (UK), a Venlafaxina não deve ser prescrita a doentes com doença cardiovascular conhecida⁵⁹. A duloxetine parece estar associada a aumentos ligeiros da frequência cardíaca ou da pressão arterial e a alterações não significativas do electrocardiograma⁶⁰.

Os estudos realizados até à data, indicam que a mirtazapina apresenta um bom perfil de segurança, não estando associada a alterações da frequência cardíaca, pressão arterial ou electrocardiográficas. Deve, no entanto, ser ressaltado um efeito secundário indirectamente relacionado com a doença cardiovascular que foi associado à mirtazapina, o ganho de peso⁶¹. Muitos casos de hipertensão têm sido associados à utilização de moclobemide⁶², não existem estudos específicos na doença cardiovascular. A reboxetina demonstrou um aumento da frequência cardíaca basal em 20% dos doentes, maiores doses estão associadas a hipotensão postural⁶³.

Estabilizadores do humor

O lítio está associado a aumento de peso e a arritmias sinusais, não sendo infrequentes alterações cardíacas clinicamente significativas^{64,65}. O valproato está associado a aumento de peso, não estando associado a outros efeitos cardiovasculares negativos⁶⁴. A carbamazepina está associado a aumento de peso⁶⁴.

Antipsicóticos

A clorpromazina e a levomepromazina, além de taquicardia e alterações electrocardiográficas, também estão associadas à hipotensão ortostática, por vezes prolongada e severa, existindo alguns relatos de morte súbita⁶⁶. A clozapina está associada a, a hipotensão ortostática em 9% dos casos e a hipertensão arterial em 4%^{67,68}. A risperidona está associada a hipotensão em até 5% dos seus utilizadores⁶⁸.

A olanzapina está associada a taquicardia sinusal em até 3% dos casos³⁸. A quetiapina causa taquicardia sinusal e hipotensão em, aproximadamente, 7% dos casos⁶⁸. A taquicardia ocorre em 2% dos doentes medicados com ziprasidona, sendo a hipotensão ou a hipertensão raras⁶⁸.

5) ABORDAGEM DA SÍNDROME METABÓLICA EM DOENTES PSIQUIÁTRICOS

Foram publicadas guidelines para a abordagem da síndrome metabólica nos doentes medicados com antipsicóticos atípicos⁶⁹⁻⁷¹. Bermudes, 2007, propôs uma extensão destas guidelines a todos os doentes psiquiátricos submetidos a um tratamento psicofarmacológico que se sabe ter um potencial de induzir problemas metabólicos (ver figura 5)⁷².

Segundo este autor, o doente psiquiátrico deve à priori ser caracterizado quanto ao seu risco cardiovascular (CV). O risco CV, pode ser atribuído com base nos dados socio-demográficos (idade, sexo), história médica (diagnóstico de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, obesidade), hábitos (tabágicos, exercício físico) e história familiar (de doença cardiovascular, diabetes, obesidade), no exame médico (cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), medição da tensão arterial (TA) e do perímetro abdominal (PA)

e se necessário confirmar os dados com exames laboratoriais. O cálculo final do risco é feito com base em tabelas específicas⁷.

Quando é introduzido um psicofármaco com risco metabólico, deverá proceder-se em todos os casos a uma monitorização geral após 12 sema-

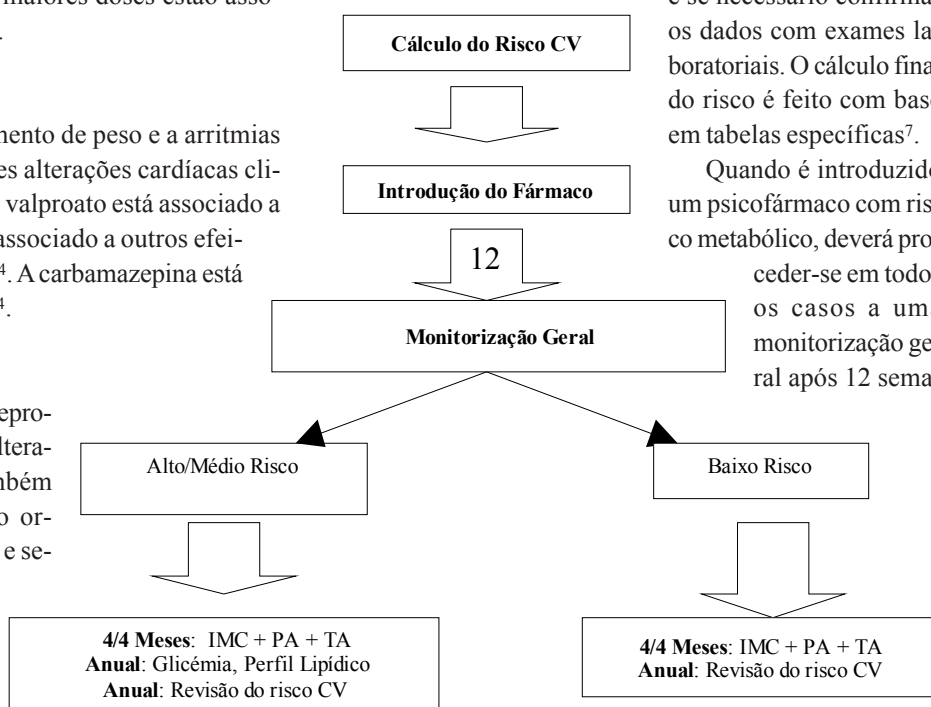


Fig. 5 – Monitorização de síndrome metabólica em doentes psiquiátricos. Risco cardiovascular é considerado a probabilidade de doença coronária ou equivalente aterosclerótico a 10 anos. Alto risco >20%; Médio risco entre 10 e 20%; Baixo Risco <10%. (IMC – Índice de massa corporal; TA – Tensão arterial; PA – Perímetro abdominal; CV - Cardiovascular).

nas. Se o doente apresentar um risco CV alto/médio, deverá fazer-se uma avaliação de quatro em quatro meses do IMC, da TA e do PA, e, anualmente deverá fazer-se uma avaliação da glicemia e do perfil lipídico, além da revisão do risco cardiovascular. Nos doentes de baixo risco apenas será necessário uma avaliação do IMC, da TA e do PA de quatro em quatro meses, com revisão anual do risco CV².

O tratamento das alterações metabólicas em doentes psiquiátricos, deverá segundo Lieberman, 2005, passar inicialmente por uma intervenção no estilo de vida (promover a redução de peso através de uma dieta equilibrada e exercício regulares)³⁰. Em segunda linha poder-se-á ponderar a alteração do psicofármaco que interfere com o metabolismo e a abordagem farmacológica directa das alterações como a dislipidémia, a hipertensão e a obesidade. Este autor chama a atenção para o facto da retirada do psicofármaco (alegadamente na base das alterações metabólicas) não ser sempre a primeira ou segunda opção mais indicada. O exemplo clássico é a olanzapina, comprovadamente, um dos antipsicóticos mais eficazes e ao mesmo tempo associado a efeitos metabólicos e de aumento de peso importantes³⁰.

CONCLUSÃO

1) O Síndrome Metabólica é constituído por um conjunto de alterações metabólicas específicas, entre as quais se destacam a resistência à insulina, a obesidade de tipo abdominal, a hipertensão arterial e a dislipidémia.

Foi demonstrado que os doentes com patologia psiquiátrica têm um maior risco de desenvolver a síndrome metabólica, estimando-se uma prevalência de cerca de 41%.

Entre os factores que podem justificar este aumento do risco metabólico nos doentes psiquiátricos destacam-se os psicofármacos, sendo desta forma essencial que se compreendam os mecanismos que medeiam este efeito, para nele se poder intervir.

2) Os mecanismos responsáveis pelo aumento do peso relacionam-se fundamentalmente com a farmacodinâmica dos psicofármacos e dos neurotransmissores por eles influenciados. De acordo com as últimas evidências, a redução do estímulo dopaminérgico (D2), serotoninérgico (HT2C), histamínico (H1), e provavelmente colinérgicos (M), em determinadas regiões do SNC pode conduzir a um aumento de peso. Os psicofármacos diferem entre si relativamente ao potencial no aumento de peso. Entre os antidepressivos são os antidepressivos tricíclicos, os IMAO, a mirtazapina e alguns SSRI (sobretudo a paroxetina) que mais se associam ao aumento de peso. Entre os estabiliza-

dores são o valproato, a carbamazepina, e o lítio que mais se associam ao aumento de peso. Entre os antipsicóticos são a clozapina, a olanzapina, a clorpromazina, a quetiapina e a risperidona que mais se associam ao aumento de peso.

3) O principal mecanismo pelo qual os psicofármacos interferem no metabolismo da glucose, é indirectamente pela indução de um aumento de peso que provoca o desenvolvimento de uma resistência à insulina.

Alguns SSRI podem reduzir a glicemia por induzirem anorexia, os antidepressivos tricíclicos podem aumentar os níveis de glicemia por provocarem um incremento do apetite.

Não foram encontrados estudos que comprovem a influência dos estabilizadores de humor no metabolismo da glucose.

Estudos recentes demonstram maior resistência à insulina em pacientes tratados com clozapina ou olanzapina. A risperidona, apesar de não ter sido associada a maior resistência à insulina, está associada a níveis mais elevados de glucose em jejum e pós-prandial.

4) Pensa-se que o principal mecanismo pelo qual os psicofármacos interferem na dislipidémia é por intermédio do aumento de peso.

Os antidepressivos tricíclicos e SSRI parecem ter pouco ou nenhum efeito no perfil lipídico, havendo alguns estudos que referem aumento ligeiro nos triglicéridos com o seu uso.

Os estudos são contraditórios em relação à associação dos estabilizadores de humor e a dislipidémia, havendo inclusivamente estudos que apontaram efeitos benéficos em doentes com o uso de ácido valpróico ou carbamazepina.

De entre os antipsicóticos clássicos, os fenotiazínicos são os que acarretam maior risco de dislipidémia, de entre os antipsicóticos atípicos a clozapina e a olanzapina estão associadas com o maior aumento do colesterol total, LDL e triglicéridos e com diminuição das HDL.

5) Os psicofármacos podem também interferir com a tensão arterial, directamente através da indução de hipotensão ortostática, da hipertensão transitória ou indirectamente através da promoção da obesidade.

Os Antidepressivos Tricíclicos podem induzir hipotensão ortostática, especialmente em pacientes idosos. Os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina não interferem na TA e podem ser benéficos na fisiopatologia da doença cardiovascular porque induzem a diminuição da agregação plaquetária.

Com a venlafaxina existe o risco de agravamento da hipertensão arterial pré-existente. A duloxetina parece estar associada a aumentos ligeiros da frequência cardíaca ou da pressão arterial.

Não foram encontrados estudos que relacionem os

estabilizadores do humor a alterações da pressão arterial.

A clorpromazina e a levomepromazina, estão associadas à hipotensão ortostática. A clozapina está associada a hipotensão ortostática nalguns casos e a hipertensão arterial noutros. A risperidona está associada a hipotensão, olanzapina a taquicardia sinusal, a quetiapina a taquicardia sinusal e hipotensão e a ziprasidona a hipotensão ou hipertensão raras.

6) O doente psiquiátrico deve à priori ser caracterizado quanto ao seu risco CV. Quando é introduzido um psicofármaco com risco metabólico, deverá proceder-se em todos os casos a uma monitorização geral após 12 semanas. Se o doente apresentar um risco CV alto/médio, deverá fazer-se uma avaliação quaternária do IMC e da PA, e, anualmente deverá fazer-se uma avaliação da glicemia e do perfil lipídico, além da revisão do risco cardiovascular. Nos doentes de baixo risco apenas será necessário uma avaliação do IMC e da PA quaternária, com revisão anual do risco CV.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9
2. KOH KK, HAN SH, QUON MJ: Inflammatory markers and the metabolic syndrome insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978
3. American Heart Association: Heart disease and stroke statistics: 2006 update. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/113/6/e85>. (Acedido em 30/1/2007)
4. LINDSAY RS, HOWARD BV: Cardiovascular risk associated with metabolic syndrome. *Current Diabetes Report* 2004;4:63
5. WEISS R, DZIURA J, BURGET TS et al: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362
6. ALBERTI KG, ZIMMET PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998;15:539
7. National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486
8. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J: The Metabolic Syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059
9. MCEVOY JP, MEYER JM, GOFF DC et al: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32
10. SACKS F: Metabolic Syndrome: Epidemiology and consequences. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 18):3-12
11. RAIMONDI L, ALFARANO C, PACINI A et al: Methylamine-dependent release of nitric oxide and dopamine in the CNS modulates food intake in fasting rats. *Br J Pharmacol* 2007;150:1003-10
12. WANG GJ, VOLKOW ND, LOGAN J et al: Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-7
13. PARADA MA, PUIG DP, HERNANDEZ L et al: Ventromedial hypothalamus vs. Lateral hypothalamic D2 satiety receptors in the body weight increase induced by systematic sulpride. *Physiol Behav* 1991;50:1161-5
14. TECOTT LH, SUN LM, AKANA SF et al: Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-6
15. VICKERS SP, BENWELL KR, PORTER RH et al: Comparative effects of continuous infusion of MCPP, Ro 60-0175 and d-fenfluramine on food intake, water intake, body weight and locomotor activity in rats. *Br J Pharmacol* 2000;130:1305-14
16. EDER U, MANGWETH B, EBENBICHLER C et al: Association of olanzapine-induced weight gain with an increase body fat. *Am J Psychiatry* 2001;158:1719-22
17. WIRSHING DA, WIRSHING WC, KYSAR L et al: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-363
18. KROEZE WK, HUFEISEIN SJ, POPADAK BA et al: H1-Histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol* 2003;35:220-5
19. MATSUI-SAKATA A, OHTANI H, SAWADA Y: Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotics-induced weight gain and diabetes mellitus. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:368-378
20. FAVA M, JUDGE R, HOOG SL et al: Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long term treatment. *J Clin Psychiatry* 2007;68:863-7
21. FAVA M: Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl):37-41
22. KRAUS T, HAACK M, SCHULD A. et al: Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:220-5
23. CROFT H, HOUSER TL, JAMERSON BD et al: Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000; 11:58-65
24. EDWARDS JG, ANDERSON I: Systemic review and guide to selection of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Drugs* 1999;57:507-533
25. MCGUIRK J, SILVERSTONE T: The effect of 5-HT re-uptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. *Int J Obes* 1990;14:361-371
26. SHEKELLE PG, MORTON SC, MAGLIONE MA et al: Pharmacological and Surgical Treatment of Obesity. Evidence Report/Technology Assessment No.103. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality 2004
27. MICHELSON D, AMSTERDAM JD, QUITKIN FM et al: Changes in weight during 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999;156:1170-6

28. KECK PE, MCELROY SL: Bipolar disorder, obesity and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-35
29. ALLISON DB, FONTAINEKR, HEO M et al: The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:215-220.
30. LIBERMAN JA, STROUP TS, MCEVOY JP et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23
31. WIRSHING DA: Schizophrenia and obesity: Impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 18):13-26
32. BAPTISTA T, ZARATE J, JOOBER R et al: Drug induced weight gain, an impediment to successful pharmacotherapy: focus on antipsychotics. *Curr Drug Targets* 2004;5:279-299
33. LIBERMAN JA: Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18:251-267
34. REAVEN GM: Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:49-62
35. HOUSEKNECHT K: Diabetogenic effects of some atypical antipsychotics: rapid, whole body insulin resistance following a single dose. *Diabetologia* 2005;48(suppl):A212
36. JOHNSON DE, YAMAZAKI H, WARD KM et al: Diabetes 2005;54:1552-8
37. CIECHANOWSKI PS, KATON WJ, RUSSO JE, HIRSH IB: The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25(4):246-252
38. ISOTANI H, KAMEOKA K: Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(5):862-3
39. WEIDEN PJ, LOEBEL A, YANG et al: Course of weight and metabolic benefits 1 year after switching to ziprasidone. Abstract presented at the annual meeting of the American Psychiatric Association. New York May 2004
40. BERGMAN RN, ADER M: Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:504-514
41. SCHEEN AJ, DE HERT MA: Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007; 33(3):169-715
42. HOUSEKNECHT KL, ROBERTSON AS, JOHNSON DE, ROLLEMA H: Clozapine and olanzapine, but not ziprasidone, cause acute insulin resistance in normal rats. *Biol Psychiatry* 2005;57:128S
43. HENDERSON DC et al: Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with olanzapine or quetiapine: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *J Clin Psychiatry* 2006;67(5):789-797
44. RETTENBACHER MA et al: Alterations of glucose metabolism during treatment with clozapine or amisulpride: results from a prospective 16-week study. *J Psychopharmacol* 2007;21(4):400-4
45. TEITELBAUM M: Severe And Moderate Hipertriglyceridemia Secondary to Citalopram and Fluoxetine. *Psychosomatics* 2000;41:5
46. TEITELBAUM M, GARDENS PB: Severe hypertriglyceridemia secondary to venlafaxine and fluoxetine. *Psychosomatics* 2001;42:3
47. HELDENBERG D, HAREL S, HOLTZMAN M, LEVTOW O, TAMIR I: The effect of chronic anticonvulsant therapy on serum lipids and lipoproteins in epileptic children. *Neurol* 1983;33:510-3
48. CALANDRE EP, RODRIGUEZ-LOPEZ C, BLAZQUEZ A, CANO D: FERUM lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or Phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83(4):250-3
49. ISOJARVI JI, RATTYA J, MYLLYLA VV, KNIP M, KOIVUNEN R, PAKARINEN AJ: Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43(4):446-451
50. SASAKI J, KUMAGAE G, SATA T, KURAMITSU M, ARAKAWA K: Decrease concentration of high density lipoprotein cholesterol in schizophrenic patients treated with phenothiazines. *Atherosclerosis* 1984;51(2-3):163-9
51. HAAPT DW, NEWCOMER JW: Abnormalities in glucose regulation associated with mental illness and treatment. *J Psychosom Res* 2002;53:925-933
52. RICHARD IH: Severe mental illness, antipsychotic drugs and the metabolic syndrome. *Br Diabetes Vasc Dis* 2006;6:199-204
53. BAYES DL, COUMEL P, LECLERQ JF: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-159
54. FUSTER V, BADIMON L, BADIMON JJ et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes, part 1. *N Engl J Med* 1992;326:242-250
55. ROOSE SP: Depression, Anxiety, and the Cardiovascular System: The psychiatrist's perspective. *Psychiatry* 2001;62(suppl 8):19-22
56. ROOSE SP, LAGHRISSE-THODE F, KENNEDY JS et al: Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279(4):287-291
57. THASE ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):502-8
58. JOHNSON EM, WHYTE E, MULSANT BH et al: Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(9):796-802
59. National Institute for Clinical Excellence: Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: NICE 2004
60. THASE ME, TRAN PV, WILTSE C: Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(2):132-40
61. STAHL S, ZIVKOV M, REIMITZ PE et al: Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997;391(Suppl):22-30
62. BOYD IW: Hypertension with moclobemide. *Lancet* 1995;346:1498
63. PENTTILA J, SYVALAHTI E, HINKKA S et al: The effects of amitriptyline, citalopram and reboxetine on autonomic nervous system. A randomised placebo-controlled study on healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;154(4):343-9
64. NEWCOMER JW: Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl 9):25-30
65. MITCHELL JE, MACKENZIE TB: Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. *J Clin Psychiatry* 1982;43(2):47-51

66. ABIDI S, BHASKARA SM: Chlorpromazine to clozapine – antipsychotic adverse effects and the clinician’s dilemma. *Can J Psychiatry* 2003;48(11):749-55
67. NEWCOMER JW, HAUPT DW: The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51(8):480-91
68. FEINSTEIN RE: Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. *Heart Dis* 2002;4(3):84-90
69. Expert Group: Schizophrenia and Diabetes: Expert Consensus Meeting, Dublin, 3-4 October 2003: consensus summary. *Br J Psychiatry* 2004; 47 (Suppl): S112-S114
70. LAMBERT TJ, CHAPMAN LH: Consensus Working Group: diabetes, psychotic disorders, and antipsychotic therapy: a consensus statement. *Med Aust* 2004;181:544-548
71. MARDER SR, ESSOK SM, MILLER AL, ET AL. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-49
72. BERMUDEZ RA. Metabolic syndrome: five risk factors guide therapy, easy-to-use clinical values tell when to intervene. *Current Psychiatry* 2005;4:73-88



Hospital Santa Maria. Lisboa