



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**A associação do ganho de peso com o uso de quetiapina
ou risperidona em pacientes com esquizofrenia: uma
revisão sistemática**

Leandro Santos Cerqueira

Salvador (Bahia)
Março, 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl., da Biblioteca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

C416	<p>Cerqueira, Leandro Santos A associação do ganho de peso com o uso de quetiapina ou risperidona em pacientes com esquizofrenia: uma revisão sistemática / Leandro Santos Cerqueira. (Salvador, Bahia): LS Cerqueira, 2017</p>
VIII, 56 fls.	
	<p>Professor orientador: William Azevedo Dunningham</p>
	<p>Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)</p>
	<p>1. Esquizofrenia. 2. Quetiapina. 3. Risperidona. 4. Ganho de peso. I. Dunningham, W. A. . II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.</p>
	<p>CDU</p>



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

A associação do ganho de peso com o uso de quetiapina ou risperidona em pacientes com esquizofrenia: uma revisão sistemática

Leandro Santos Cerqueira

Professor orientador: William Azevedo
Dunningham

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2017

Monografia: *A associação do ganho de peso com o uso de quetiapina ou risperidona em pacientes com esquizofrenia: uma revisão sistemática*, de **Leandro Santos Cerqueira**.

Professor orientador: **William Azevedo Dunningham**

COMISSÃO REVISORA:

- **William Azevedo Dunningham** (Professor orientador), Professor Titular do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Leila Maria Batista Araújo**, Professor Titular do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Ana Paola Robatto Nunes**, Professor do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **José Marcos Ponde Fraga Lima**, Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2017.

*"Com paciência e perseverança muito se alcança."
(de **Theophile Gautier**)*

Aos meus pais, **Joaquim
Cerqueira e Teresa Cristina,**
e minha irmã **Thaís
Cerqueira**

EQUIPE

- Leandro Santos Cerqueira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: leandromed89@gmail.com;
- William A. Dunningham, Departamento de Neurociências e Saúde Mental (DNcSM) /UFBA;
Correio-e: wdunningham@gmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **William Azevedo Dunningham**, por aceitar meu convite para me orientar e me auxiliar constantemente com atenção e paciência ao longo dessa jornada; pelas sugestões e orientações na confecção do trabalho.
- ◆ Aos membros da comissão revisora desta monografia, os professores **Leila Maria Batista Araújo, Ana Paola Robatto Nunes e José Marcos Ponde Fraga Lima** pela disponibilidade e por aceitar o convite.
- ◆ Aos meus Colegas **André Pessoa Bonfim Guimarães, André Oliveira Barbosa e Hugo Machado Silva Neto** pelo companheirismo e apoio durante toda essa caminhada, principalmente nas horas mais difíceis.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA, QUADROS E TABELAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. PROBLEMA QUE JUSTIFICA O DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO	6
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
IV.1. Esquizofrenia	9
IV.1.1. Definição e epidemiologia	9
IV.1.2. Diagnóstico	10
IV.1.3. Subtipos de esquizofrenia	12
IV.1.4. Comorbidades associadas	13
IV.1.5. Tratamento	13
IV.2. Risperidona	15
IV.3. Quetiapina	15
IV.4. Ganho de peso	16
IV.5. Escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)	18
V. METODOLOGIA	19
VI. RESULTADOS	23
VI.1. <i>Características dos artigos e sua seleção</i>	
VI.2. <i>Avaliação do ganho de peso com o tratamento</i>	
VI.3. <i>Efeitos adversos do tratamento (além do ganho de peso)</i>	
VII. DISCUSSÃO	34
VIII. CONCLUSÃO	39
IX. ABSTRACT	40
X. REFERÊNCIAS	41

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

QUADROS

Quadro 1. Critérios diagnósticos para Esquizofrenia. Fonte: DSM-5.	11
Quadro 2. Artigos excluídos na revisão sistemática.	23
Quadro 3. Artigos incluídos na revisão sistemática.	24
Quadro 4. Presença de efeitos adversos e sintomas extrapiramidais durante tratamento	33

TABELAS

TABELA 1. Estratégia para identificação de artigos na base de dados PubMed.	21
TABELA 2. Informações metodológicas dos artigos incluídos.	25
TABELA 3. Características e desfechos dos estudos incluídos.	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIGLAS

ASG	Antipsicóticos de segunda geração
APG	Antipsicóticos de primeira geração
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
CGI-S	Clinical global impression severity
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
MADRS	Montgomery–Asberg depression rating scale
DSM-5	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 5ª ed
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
MeSH	Medical Subject Headings

I. RESUMO

A ASSOCIAÇÃO DO GANHO DE PESO COM O USO DE QUETIAPINA OU RISPERIDONA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Introdução:** A esquizofrenia é uma desordem mental complexa que se apresenta com certa cronicidade e níveis variados de incapacidade. Do ponto de vista epidemiológico, a esquizofrenia é um transtorno que afeta 1% da população mundial. Apesar de sua fisiopatologia ainda não ser bem elucidada, o controle de seus sintomas tem evoluído nas últimas décadas com o tratamento terapêutico através dos antipsicóticos. Contudo, um dos principais efeitos colaterais desses medicamentos é o significativo ganho de peso. Os neurolépticos são divididos em duas classes representando a primeira e segunda geração, sendo que estes antipsicóticos de segunda geração são os mais usados atualmente. Dentre eles estão a risperidona e quetiapina, que têm eficácia consagrada no tratamento de pacientes esquizofrênicos, apresentando um risco intermediário para ganho ponderal consequente do seu tratamento. **Objetivos:** Identificar através de uma revisão sistemática da literatura médica publicações sobre o uso de quetiapina ou risperidona em pacientes com esquizofrenia analisando ganho de peso resultante deste tratamento medicamentoso. **Metodologia:** Para a realização desta revisão sistemática foi feita uma busca na literatura científica através da base de dados eletrônica PubMed/Medline. Os artigos foram analisados quanto a sua qualidade pelo Critical Appraisal Skills Programme (CASP) e os descritores utilizados foram “*Schizophrenia*”, “*Risperidone*”, “*Quetiapine*” e “*Weight gain*”; publicados em inglês, português ou espanhol, nos últimos cinco anos; restritos a ensaios clínicos controlados e realizados em humanos. **Resultados:** O total de trabalhos encontrados que atenderam os fatores de inclusão foi de 6 artigos. Nas análises desses estudos foram identificados ganho de peso clinicamente significativo (aumento em 7% ou mais no peso corporal) na população amostral de todos os trabalhos, ocorrendo variações na incidência devido às diferenças metodológicas como: medicamento utilizado no tratamento (risperidona ou quetiapina), tempo de seguimento por paciente e dosagem administrada. Além disso, observou-se o número de pacientes que apresentaram eventos adversos, à exemplo dos sintomas extrapiramidais, consequentes do tratamento submetido. **Conclusão:** Pacientes diagnosticados com esquizofrenia tiveram maior ganho ponderal com o uso do antipsicótico risperidona quando comparado ao neuroléptico quetiapina. Um resultado divergente à alguns estudos anteriores que analisaram a influência da polifarmácia no ganho de peso neste mesmo tratamento. Contudo, uma comparabilidade mais segura entre esses dois medicamentos ficou prejudicada pela falta de homogeneidade metodológica dos trabalhos, havendo necessidade de mais estudos que controlem possíveis vieses decorrentes destas diferenças.

Palavras chave: 1. Esquizofrenia; 2. Quetiapina; 3. Risperidona; 4. Ganho de peso;

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Avaliar e correlacionar o ganho de peso resultante do tratamento de dois antipsicóticos de segunda geração (risperidona e quetiapina) em pacientes com esquizofrenia.

SECUNDÁRIO

Avaliar a incidência de sintomas extrapiramidais resultante do tratamento desses dois ASG.

III. PROBLEMA QUE JUSTIFICA O DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

Os antipsicóticos de segunda geração são amplamente utilizados nos distúrbios psiquiátricos atualmente¹. Dentre eles, a esquizofrenia é uma das principais desordens em que o tratamento terapêutico de primeira linha é o uso de antipsicóticos atípicos². A esquizofrenia é uma desordem psiquiátrica caracterizada por quadro de psicose crônica ou recorrente, levando a deterioração progressiva das capacidades funcionais. Acomete aproximadamente 1% da população mundial e demanda um alto custo no seu tratamento tanto para o paciente quanto para os serviços de saúde que frequentemente requisitam hospitalização para esta população³.

A terapias para este transtorno surgiram apenas nas décadas de 50 e 60 com os primeiros antipsicóticos, chamados então de primeira geração, hoje conhecidos como "convencionais". Entretanto, os efeitos colaterais das drogas que compõem esse grupo, como efeitos adversos neurológicos extrapiramidais, resultaram na sua substituição por antipsicóticos de segunda geração (olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, clozapina, asenapina, paliperidona, amissulprida) que trouxeram uma nova perspectiva para o tratamento da doença⁴. Como fatores positivos ao seu uso crônico têm-se melhoras no quadro clínico do esquizofrênico e diminuição dos efeitos colaterais extrapiramidais e de discinesia tardia.

Com o crescente uso desses medicamentos antipsicóticos, alguns estudos têm apontado para uma associação entre distúrbios mentais (a exemplo da esquizofrenia) e doenças cardiovasculares e alterações metabólicas como: ganho de peso, diabetes mellitus e dislipidemia⁵. Essa correlação, encontrada na literatura médica, do uso crônico de ASG e uma indução excessiva ao ganho de peso tem impactado de forma negativa outros componentes do perfil metabólico. Além disso, esse efeito adverso de ganho de peso tem um impacto direto na adesão e manutenção à terapia medicamentosa.

A associação do tratamento medicamentoso (ASG) e um consequente ganho de peso induzido em pacientes com esquizofrenia, em especial, merece uma maior atenção pela alta prevalência de obesidade nessa população⁶, visto que estes apresentam também maior prevalência de síndrome metabólica (obesidade, resistência a insulina, dislipidemia, intolerância a glicose e hipertensão) e tem uma expectativa de vida 20% menor comparado com a população geral, sendo que doenças cardiovasculares são a principal causa de morte. Além disso, o sucesso do tratamento não se restringe ao controle dos sintomas, mas também a tolerabilidade e sustentabilidade do tratamento em longo prazo, os quais são influenciados diretamente pelos efeitos adversos dos medicamentos⁷.

Os efeitos colaterais dos medicamentos psicoativos nestes pacientes conjuntamente a outros fatores de risco, como estilo de vida sedentário e escolhas dietéticas inadequadas, demonstra uma real necessidade de elucidação e levantamento de dados que indiquem os relativos perfis de riscos metabólicos resultantes do tratamento com antipsicóticos, os quais variam conforme a classe pertencente, a substância em questão, o tempo de utilização e a dosagem⁵. Dentre os ASG, dois deles, a clozapina e a olanzapina, são associados a um risco

maior de ganho de peso e possuem um razoável número de estudos indicando essa correlação na literatura⁸. Outros dois medicamentos, a risperidona e quetiapina, também possuem eficácia bastante consagrada no tratamento da esquizofrenia e apresentam riscos intermediários de ganho de peso⁹. Entretanto, na literatura há uma escassez de informações comparativas mais objetivas e restritas a esses dois ASG. Assim, um levantamento de dados na literatura, comparando o uso de quetiapina e risperidona com os consequentes efeitos adversos de ganho de peso e alterações metabólicas nos indivíduos com esquizofrenia, pode ser uma consideração importante na determinação da melhor escolha para o tratamento antipsicótico.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

IV.1. *Esquizofrenia*

IV.1.1 *Definição e epidemiologia*

A esquizofrenia é uma psicose crônica idiopática, caracterizada por delírios, alucinações, discurso e comportamento desorganizado, e outros sintomas que causam disfunção social ou ocupacional (sintomas negativos)⁹. Tem origem multifatorial onde fatores genéticos e ambientais e parecem estar associadas a um aumento no risco de desenvolver a doença¹⁰.

Os primeiros sinais e sintomas da doença aparecem normalmente na adolescência ou início da idade adulta. Mais comumente se apresenta de maneira insidiosa, porém, pode surgir de forma abrupta¹⁰. Dentre os principais sintomas são bastante frequente os delírios, caracterizados pelas idéias morbidamente falseadas, das quais o paciente tem convicção absoluta (por exemplo, acredita que os as pessoas que passam na rua querem lhe fazer mal); alucinações, nas quais há distorções do registro sensoperceptivo (ouvir vozes que dão ordens); desorganização do pensamento, na qual as idéias podem se tornar confusas, desorganizadas ou desconexas, tornando o discurso do paciente difícil de compreender; comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal, manifestando-se desde o comportamento "tolo" até

a agitação imprevisível; e expressão emocional diminuída com uma perda da capacidade de reagir emocionalmente às circunstâncias, ficando apático e sem expressão afetiva¹¹.

A prevalência da esquizofrenia na população em geral é, aproximadamente, 0,9-1,1 por 1.000 habitantes. Sua incidência anual gira em torno de 0,1-0,7 novos casos para cada 1.000 habitantes. A sua etiologia é ainda desconhecida. Entretanto, atribui-se à desorganização da personalidade, verificada na esquizofrenia, a interação de variáveis culturais, psicológicas e biológicas, entre as quais se destacam as de natureza genética¹⁰.

IV.1.2 *Diagnóstico*

Segundo o DSM-5¹², os critérios diagnósticos utilizados para esquizofrenia são divididos em A, B, e C. O critério A abrange cinco sintomas (delírios; alucinações; discurso desorganizado; comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico; sintomas negativos), dos quais dois (ou mais) devem estar presentes por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Dentre eles, há uma obrigatoriedade pela presença de pelo menos um destes: delírios, alucinações ou discurso desorganizado.

O critério B define pela limitação funcional da pessoa decorrente do aparecimento da perturbação que persiste por período significativo e afeta áreas como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado¹².

O critério C abarca sinais contínuos de perturbação persistindo durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de

sintomas residuais¹². O quadro abaixo ilustra os critérios diagnósticos utilizados para detecção da esquizofrenia:

O diagnóstico diferencial deve ser feito com: transtorno esquizoafetivo; transtorno esquizofreniforme e transtorno psicótico breve; transtorno delirante; transtorno da personalidade esquizotípica; transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno dismórfico corporal; transtorno de estresse pós-traumático; transtorno do espectro autista ou transtornos da comunicação; transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar com características psicóticas ou cãtatônicas¹².

Quadro 1

Critérios diagnósticos para esquizofrenia
<p>A. Dois (ou mais) dos itens a seguir, cada um presente por uma quantidade significativa de tempo durante um período de um mês (ou menos, se tratados com sucesso). Pelo menos um deles deve ser (1), (2) ou (3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Delírios. 2. Alucinações. 3. Discurso desorganizado. 4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico. 5. Sintomas negativos (i.e., expressão emocional diminuída ou avolia). <p>B. Por período significativo de tempo desde o aparecimento da perturbação, o nível de funcionamento em uma ou mais áreas importantes do funcionamento, como trabalho, relações interpessoais ou autocuidado, está acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início (ou, quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de funcionamento interpessoal, acadêmico ou profissional).</p> <p>C. Sinais contínuos de perturbação persistem durante, pelo menos, seis meses. Esse período de seis meses deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) que precisam satisfazer ao Critério A (i.e., sintomas da fase ativa) e pode incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais da perturbação podem ser manifestados apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no Critério A presentes em uma forma atenuada (p. ex., crenças esquisitas, experiências perceptivas incomuns).</p> <p>D. Transtorno esquizoafetivo e transtorno depressivo ou transtorno bipolar com características psicóticas são descartados porque 1) não ocorreram episódios depressivos maiores ou maníacos concomitantemente com os sintomas da fase ativa, ou 2) se episódios de humor ocorreram durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação aos períodos ativo e residual da doença.</p> <p>E. A perturbação pode ser atribuída aos efeitos fisiológicos de abuso, medicamento) ou a outra condição médica.</p> <p>F* Se há história de transtorno do espectro autista ou de um transtorno da comunicação iniciado na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia é realizado somente se delírios ou alucinações proeminentes, além dos demais sintomas exigidos de esquizofrenia, estão também presentes por pelo menos um mês (ou menos, se tratados com sucesso).</p> <p><i>Especificar se:</i></p>

Os especificadores de curso a seguir devem somente ser usados após um ano de duração do transtorno e se não estiverem em contradição com os critérios de curso diagnóstico.

Primeiro episódio, atualmente em episódio agudo: A primeira manifestação do transtorno atende aos sintomas diagnósticos definidos e ao critério de tempo. Um *episódio agudo* é um período de tempo em que são satisfeitos os critérios de sintomas.

Primeiro episódio, atualmente em remissão parcial: *Remissão parcial* é um período de tempo durante o qual é mantida uma melhora após um episódio anterior e em que os critérios definidores do transtorno são atendidos apenas em parte.

Primeiro episódio, atualmente em remissão completa: *Remissão completa* é um período de tempo após um episódio anterior durante o qual não estão presentes sintomas específicos do transtorno.

Episódios múltiplos, atualmente em episódio agudo: Múltiplos episódios podem ser determinados após um mínimo de dois episódios (i.e., após um primeiro episódio, uma remissão e pelo menos uma recaída).

Episódios múltiplos, atualmente em remissão parcial **Episódios múltiplos, atualmente em remissão completa**

Contínuo: Os sintomas que atendem aos critérios de sintomas diagnósticos do transtorno permanecem durante a maior parte do curso da doença, com períodos de sintomas em nível subclínico muito breves em relação ao curso geral.

Não especificado

Especificar se:

Com catatonia (consultar os critérios para catatonia associada a outro transtorno mental, p. 119-120, para definição)

Nota para codificação: Usar o código adicional 293.89 (F06.1) de catatonia associada a esquizofrenia para indicar a presença de catatonia comórbida.

Especificar a gravidade atual:

A gravidade é classificada por uma avaliação quantitativa dos sintomas primários de psicose, o que inclui delírios, alucinações, desorganização do discurso, comportamento psicomotor anormal e sintomas negativos. Cada um desses sintomas pode ser classificado quanto à gravidade atual (mais grave nos últimos sete dias) em uma escala com 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (presente e grave). (Ver Gravidade das Dimensões de Sintomas de Psicose Avaliada pelo Clínico no capítulo “Instrumentos de Avaliação”.)

Nota: O diagnóstico de esquizofrenia pode ser feito sem a utilização desse especificador de gravidade.

Fonte: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)⁴⁵

V.1.3 Subtipos de esquizofrenia

O DSM-5 assinala que os critérios de diagnóstico não mais identificam subtipos. Subtipos eram definidos pelo sintoma predominante no momento da avaliação. Mas estes não estavam sendo úteis para os médicos porque os sintomas dos pacientes muitas vezes mudavam em sua predominância no curso da doença. Dessa forma, os sintomas acabavam ficando sobrepostos ao subtipo, interferindo nas distinções entre os cinco subtipos e

diminuição da sua validade. Alguns dos subtipos são agora especificadores para ajudar a fornecer mais detalhe no diagnóstico. Por exemplo, a catatonia (marcado por imobilidade motora e estupor) é usada como um especificador para a esquizofrenia e outros estados psicóticos, tais como a perturbação esquizoaffectiva¹².

V.1.4 *Comorbidades associadas*

Existe uma grande diversidade de comorbidades associadas a esquizofrenia. Por exemplo, o elevado uso de substâncias como o tabaco e o frequente ato de fumar entre os indivíduos com esquizofrenia (mais da metade). Além disso, é bem evidente o vínculo de algumas disfunções mentais como transtorno de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de pânico⁵.

Outro aspecto importante a ser ressaltado é a taxa de mortalidade duas vezes maior em pacientes esquizofrênicos em relação à população em geral. Essa expectativa de vida reduzida (20% menor) é em razão das condições médicas associadas: ganho de peso, diabetes, síndrome metabólica e doença cardiovascular e pulmonar. Todos esses fatores são mais comuns na esquizofrenia do que na população em geral⁵. Como possíveis justificativas para tais condições nesses indivíduos, tem-se: o pouco envolvimento em comportamentos de manutenção da saúde (p. ex., *screening* de câncer, exercícios), que aumenta o risco de doenças crônicas, o uso crônico de medicamentos que provocam os mais diversos efeitos colaterais, estilo de vida, tabagismo e dieta¹³.

IV.1.5 *Tratamento*

O tratamento preconizado para a esquizofrenia exige um acompanhamento do paciente em longo prazo, perpassando pela combinação do tratamento psicológico e medicamentoso. O psiquiatra deve fazer um planejamento para segui-lo ao longo do tempo, no qual as estratégias do tratamento irão variar conforme o paciente, sua família, a fase e a gravidade da doença. Após uma avaliação inicial através de uma anamnese subjetiva, uma observação da psicopatologia e dados complementares fornecidos pelos familiares, a conduta a ser adotada estará de acordo com a sintomatologia manifestada e a presença ou não de um suporte familiar, variando desde um acompanhamento ambulatorial até uma internação (esta deve ser a mais curta possível)¹¹. O tratamento medicamentoso para esquizofrenia é feito mediante a utilização de antipsicóticos. Eles apresentam um efeito neuroprotetor, inibidor da hiperatividade dopaminérgica dos neurônios cerebrais, e podem evitar a progressão da doença em sua fase inicial, mas para isso é necessário que o medicamento seja iniciado precocemente, assim que identificado o transtorno, garantindo sua regularidade de administração e tratamento a longo prazo, essenciais para uma resposta terapêutica satisfatória, para a prevenção de recidivas e recuperação do paciente¹⁴.

Portanto, um elemento fundamental é a adesão e manutenção do tratamento. Problemas de adesão são muito comuns na esquizofrenia e envolvem diferentes motivos. O paciente pode não aderir ao tratamento porque não se considera doente, pela baixa tolerância aos seus efeitos colaterais ou pela baixa eficácia da medicação no alívio dos sintomas, diminuindo o compromisso do paciente em tomar o medicamento diariamente. Além disso, o paciente também pode aderir ao tratamento no início e depois interromper, por achar que está curado¹⁴.

Os efeitos colaterais que mais comprometem a adesão ao tratamento são os efeitos extrapiramidais (do tipo parkinsonismo – tremores, lentificação motora, alteração da marcha) e os metabólicos (como ganho de peso). Os antipsicóticos de segunda geração, que surgiram na década de 90, entre eles a risperidona e quetiapina, costumam ser opções mais eficientes do que os de primeira geração por causarem menos efeitos extrapiramidais e, entre eles, existem alternativas com melhor perfil metabólico e que causam menos ganho de peso¹⁵.

IV.2 Risperidona

A risperidona pertence ao grupo dos ASG e é um bloqueador seletivo dos receptores dopamina D2 e de serotonina 5-HT₂¹⁶.

É indicado para tratamento da esquizofrenia aguda ou crônica, para o controle das manifestações das afecções psicóticas e como coadjuvante no tratamento de mudanças do comportamento ou transtornos afetivos em pacientes com deficiência mental¹⁶. O tratamento é iniciado em forma gradual com doses moderadas que são progressivamente aumentadas. A atividade antipsicótica máxima foi observada em uma faixa entre 4mg e 6mg/dia. Com doses superiores a 6mg não há benefícios clínicos adicionais, mas aumenta-se o risco de reações adversas¹⁸.

IV.3 Quetiapina

A quetiapina pertence ao grupo de ASG que interage com uma ampla gama de receptores de neurotransmissores: receptor de serotonina 5-HT₂; receptor H₁ de histamina, os

receptores alfa 1 e alfa 2 adrenérgicos, bem como o receptor da dopamina D1 e D2. É utilizada no tratamento da esquizofrenia; transtorno bipolar e transtorno depressivo¹⁷.

A administração recomendada da quetiapina é de duas vezes ao dia, com ou sem alimento.

Em adultos, a dose total diária para os quatro dias iniciais do tratamento é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (a partir do 4º dia)¹⁸.

A partir do 4º dia de tratamento a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz, que está entre 300 a 450mg/dia. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de 150 a 750 mg/dia¹⁸.

IV.4 *Ganho de peso*

O aumento do peso corporal. Pode ser fisiológico ou patológico, na qual pode ser consequência de uma condição médica séria¹.

A obesidade é um efeito colateral frequente em pacientes tratados com antipsicóticos convencionais de baixa potência, com alguns antipsicóticos atípicos e com os principais estabilizadores de humor. O impacto desse efeito adverso não deve ser desconsiderado (obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica). O ganho de peso induzido por antipsicóticos é de etiologia multifatorial. Muitas dessas drogas estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso. Outros fatores, como a diminuição da atividade física (secundária à sedação provocada

por algumas dessas drogas), o aumento da sede, levando à ingestão excessiva de líquidos adocicados, e a recuperação da perda de peso ocasionada pelo transtorno mental, também devem ser considerados. Muitos estudos sobre ganho de peso induzido por psicofármacos voltaram-se para os sistemas de neurotransmissores no cérebro. A transmissão mediada por receptores alfa - adrenérgicos parece estimular o apetite, enquanto que aquela mediada por receptores alfa-adrenérgicos, histaminérgicos e dopaminérgicos confere saciedade. A relação com os receptores serotoninérgicos é mais complexa, sendo que a estimulação de alguns subtipos leva à saciedade e à perda de peso, enquanto o bloqueio de certos subtipos de receptores hipoteticamente reduziria a saciedade (os receptores 5HT2 são antagonizados pelos antipsicóticos de segunda geração)¹⁹.

O bloqueio de receptores H1 está envolvido no aumento do apetite e consequente ganho de peso. Diversos antipsicóticos bloqueiam receptores histamínicos, e parece existir relação logarítmica entre a afinidade com esses receptores e o ganho de peso, sendo a olanzapina a droga com maior afinidade. O bloqueio dopaminérgico provocado pelos antipsicóticos acarreta efeitos adversos orexígenos, seja por ação direta sobre os centros nervosos ligados ao apetite, seja pela hiperprolactinemia secundária. O bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5HT2C também leva a aumento do apetite. Pesquisas sugerem que pacientes que apresentam alterações em genes que codificam esse receptor estariam mais suscetíveis ao ganho de peso induzido por esses medicamentos. Todavia, a ziprasidona, um potente bloqueador desse receptor, não está implicada em ganho importante de peso. Esse paradoxo pode ser explicado pela ação anorexígena compensatória provocada pela inibição da recaptação de noradrenalina⁹. Por fim, sabe-se que o ganho de peso provocado por antipsicóticos, lítio e ácido valpróico ocorre mesmo na presença de níveis elevados de leptina,

um hormônio associado à sensação de saciedade; postula-se que tais drogas poderiam reduzir a sensibilidade do hipotálamo à ação desse hormônio¹⁹.

IV.5 Escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*)

A Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS) é uma escala médica usado para medir a gravidade dos sintomas de pacientes com esquizofrenia. O nome refere-se aos dois tipos de sintomas da esquizofrenia, tal como definido pela Associação Americana de Psiquiatria: sintomas positivos, que se referem a um excesso ou a distorção de funções normais (por exemplo, alucinações e delírios) e sintomas negativos, que representam uma diminuição ou perda de funções normais. A PANSS é uma curta entrevista, que requer de 45 a 50 minutos para ser executada²⁰.

-

V. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática de artigos originais baseada no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*²¹. Os bancos de dados utilizados para encontrar os artigos referentes à revisão foi PubMed/Medline.

Os critérios utilizados para a seleção de artigos para esta revisão foram: 1) artigos em inglês, português ou espanhol, 2) trabalhos publicados em periódicos indexados, 3) ensaios clínicos, 4) publicações que avaliassem o ganho de peso com ensaios clínicos controlados.

A seleção dos artigos foi realizada utilizando-se as seguintes palavras-chaves em combinação booleana: “*Schizophrenia*” (esquizofrenia), “*Risperidone*” (risperidona), “*Quetiapine*” (quetiapina) e “*Weight gain*” (ganho de peso). Como maneira de excluir artigos não relevantes para esta revisão, foi utilizado o filtro “*Controlled Clinical Trial*”, para inclusão apenas de ensaios clínicos controlados, o filtro “*published in the last 5 years*”, restringindo às publicações nos últimos 5 anos e “*human*”, para inclusão de apenas pesquisas realizadas em humanos. A pesquisa ocorreu entre agosto e outubro de 2016.

Um total de treze estudos foram identificados. Na base de dados PubMed, utilizou-se a combinação dos descritores “*Schizophrenia*”, “*Risperidone*”, “*Quetiapine*” e “*Weight gain*”. O recurso “*Medical Subject Headings*” (*MeSH*) presente na base de dados PubMed foi utilizado para otimizar a busca de artigos relevantes. As seguintes definições dos descritores utilizados segundo a ferramenta *MeSH* foram:

- ***Schizophrenia***

“A severe emotional disorder of psychotic depth characteristically marked by a retreat from reality with delusion formation, HALLUCINATIONS, emotional disharmony, and regressive behavior”.

”.

- ***Risperidone***

“A selective blocker of DOPAMINE D2 RECEPTORS and SEROTONIN 5-HT2 RECEPTORS that acts as an atypical antipsychotic agent. It has been shown to improve both positive and negative symptoms in the treatment of SCHIZOPHRENIA”.

”.

- ***Quetiapine***

“A dibenzothiazepine and ANTIPSYCHOTIC AGENT that targets the SEROTONIN 5-HT2 RECEPTOR; HISTAMINE H1 RECEPTOR, adrenergic alpha1 and alpha2 receptors, as well as the DOPAMINE D1 RECEPTOR and DOPAMINE D2 RECEPTOR. It is used in the treatment of SCHIZOPHRENIA; BIPOLAR DISORDER and DEPRESSIVE DISORDER”.

- ***Weight gain***

“Increase in BODY WEIGHT over existing weight”.

Tabela 1. Estratégia para identificação de artigos na base de dados PubMed.

Filtros selecionados	Número de artigos encontrados
(1) (Schizophrenia[Title/Abstract] OR Schizophrenias[Title/Abstract] OR Disorder, Schizophrenic[Title/Abstract] OR Disorders, Schizophrenic[Title/Abstract] OR Schizophrenic Disorder[Title/Abstract] OR Dementia Praecox[Title/Abstract])	98.792
(2) (risperidone[Title/Abstract] OR Risperdal Consta[Title/Abstract] OR Consta, Risperdal[Title/Abstract] OR Risperdal[Title/Abstract])	7.641
(3) (quetiapine[Title/Abstract] OR Quetiapine Fumarate[Title/Abstract] OR Fumarate, Quetiapine[Title/Abstract] OR Seroquel[Title/Abstract])	3.815
(4) (Weight Gain[Title/Abstract] OR Weight Gains[Title/Abstract] OR Gain, Weight[Title/Abstract] OR Gains, Weight[Title/Abstract])	52.768
(5) Combinação de 1 com 2 ou 3 com 4	426
(6) Adição dos filtros ensaio clínico controlado, publicação nos últimos 5 anos e humanos	13

Após a seleção, os artigos foram avaliados segundo os critérios do *Critical Appraisal Skills Programme (CASP)*²² que indica a qualidade do estudo para ser incluso na revisão. Portanto, verifica-se que os artigos selecionados apresentam uma metodologia apropriada, respeita critérios éticos, têm credibilidade e relevância.

A revisão utilizou-se das inferências estatísticas produzidas pelos próprios artigos, portanto não se fez necessário o uso de *softwares* para essas análises. Trata-se, portanto, de uma revisão sistemática qualitativa.

As informações dos artigos selecionados foram categorizadas em uma matriz de aferição abrangendo:

- 1) autor/ano;
- 2) desenho de estudo;
- 3) número de participantes;
- 4) Tempo de seguimento por paciente
- 5) Duração do estudo;
- 6) Variação da dose administrada do medicamento
- 7) Ganho de peso com porcentagem clinicamente significativa;
- 8) Média do peso antes e após o uso do medicamento;
- 9) Efeitos adversos.

A resposta ao tratamento com conseqüente ganho de peso foi avaliada de modo quantitativo através da porcentagem de indivíduos que obtiveram um ganho de peso maior ou igual a 7% do medido no início da terapia.

Foi necessário adequar os dados coletados, devido às diferenças metodológicas dos artigos. Portanto, realizou-se apenas uma análise descritiva dos dados e não foi realizada metanálise.

VI. RESULTADOS

VI.1. Características dos artigos e sua seleção

Um total de treze artigos foram encontrados para apreciação e seleção. Ao final da avaliação, seis, dos treze artigos foram excluídos após leitura do resumo ou leitura completa e um artigo não estava disponível ao público. Os artigos excluídos e os motivos para a sua exclusão estão demonstrados através da quadro 2. Todos os seis estudos selecionados para a revisão foram ensaios clínicos controlados publicados em inglês.

Quadro 2: Artigos excluídos e os motivos para sua exclusão.

Autor (ano) (NR)	Revista	Motivo
Bonaccorso et al. (2015) ²³	Bipolar Disorders	Avaliou alterações específicas de uma proteína em detrimento de dados claros em relação ao ganho de peso e alterações metabólicas
Adams et al. (2013) ²⁴	BMC Psychiatry	Fator confundidor nos resultados: combinação da risperidona com outros medicamentos
Jin et al. (2013) ²⁵	Clinical Psychiatry	População estudada envolvia outros distúrbios mentais, além da esquizofrenia
Meltzer et al. (2012) ²⁶	Schizophrenia Research	Associação com outro medicamento, tornando-se inválido os resultados pela interferência de outra droga
Covell et al. (2012) ²⁷	Clinical Psychiatry	Estudo avaliou de forma contínua os efeitos da droga com a mudança de medicamentos, tornando-se fator confundidor
Citrome L. et al. (2012) ²⁸	Clinical Schizophrenia Related Psychoses	Artigo completo não encontrado
De Arce Córdon et al. (2012) ³⁴	European Archives Psychiatry Clinical Neurosciences	Estudo analisou o o Palmitato de Risperidona (Risperdal Consta) que se trata de um produto com farmacocinética distinta do cloridrato de Risperidona (oral, de liberação imediata), o qual é a forma medicamentosa analisada deste estudo.

NR – número da referência.

Os estudos selecionados envolveram um total de 601 participantes (351 que fizeram uso da risperidona e 250 da quetiapina como tratamento). Todos os artigos considerados selecionaram pacientes que atendiam aos critérios definidos pelo DSM-IV com um escore PANSS variável de acordo com cada metodologia usada nos respectivos estudos

Os quadros 3 e a tabela 2 compilam as informações dos artigos selecionados para a revisão.

Quadro 3: Artigos incluídos na revisão sistemática.

TÍTULO DO ARTIGO	PRIMEIRO AUTOR E ANO (NR)	BASE DE DADO ENCONTRADA
<i>Comparative study of the efficacy and safety between blonanserin and risperidone for the treatment of schizophrenia in Chinese patients: A double-blind, parallel-group multicenter randomized trial.</i>	Li et al. (2015) ²⁹	PubMed
<i>Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: a randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial.</i>	Li et al. (2014) ³⁰	PubMed
<i>Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia.</i>	Song et al. (2014) ³¹	PubMed
<i>Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial.</i>	Loebel et al. (2013) ³²	PubMed
<i>Risperidone and olanzapine versus another first generation antipsychotic in patients with schizophrenia inadequately responsive to first generation antipsychotics</i>	Chen et al. (2012) ³³	PubMed
<i>A randomized, double-blind,</i>	Honer et al. (2012) ³⁵	PubMed

<i>placebo-controlled study of the safety and tolerability of high-dose quetiapine in patients with persistent symptoms of schizophrenia or schizoaffective disorder.</i>		
---	--	--

NR – Número de referência.

Os tipos de estudo variaram dentre os seis artigos selecionados. Todos foram ensaios clínicos randomizados com cinco artigos adotando a metodologia duplo-cego e um aderindo ao observador-cego. Tais dados estão representados na tabela 2.

Tabela 2. Informações metodológicas dos artigos incluídos.

Autor (ano) (NR)	Número de participantes	Tipo de estudo	Tempo de seguimento por paciente	Duração do estudo
Song et al. (2014)³¹	62	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	6 meses	SI

Loebel et al. (2013)³²	119	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	12 meses	1 ano e 7 meses
Li et al. (2015)²⁹	133	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	2 meses e 10 dias	1 ano
Li et al. (2014)³⁰	140	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	6 semanas	3 anos e 4 meses
Chen et al. (2012)³³	16	Ensaio clínico randomizado observador-cego	8 semanas	2 anos e 3 meses
Honer et al. (2012)³⁵	43/88 *	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	8 semanas	2 anos

SI – sem informação.

NR – número de referência.

* Dois grupos de amostra com doses diferentes de quetiapina (800mg/d / 1200mg/d)

Os diversos estudos apresentaram a população alvo de pacientes com esquizofrenia usando os critérios do DSM-IV para diagnóstico e o PANSS score como parâmetro avaliativo da severidade dos sintomas nestes indivíduos. Alguns estudos também utilizaram o CGI-S de forma complementar.

Tabela 3. Características e desfechos dos estudos incluídos.

Autor (ano) (NR)	Amostra	Antipsótico	Dose (min-max)	Ganho de peso n(%) *	Peso antes do uso do medicamento (média)	Peso após o estudo (média)
Song et al. (2014) ³¹	62	Risperidona	2-6 mg	49 (79%)	56.7± 8.6 kg	62.7 ± 9.5 kg
Loebel et al. (2013) ³²	119	Quetiapina	600 mg	17 (15%)	72.1 kg	74.2 kg
Li et al. (2015) ²⁹	133	Risperidona	2-6 mg	29 (21.7%)	62.6 ± 12.4	SI
Li et al. (2014) ³⁰	140	Risperidona	2-6 mg	17 (12%)	61.2 ± 11.4	SI
Chen et al. (2012) ³³	16	Risperidona	3-6 mg	3 (19%)	SI	SI
Honer et al. (2012) ³⁵	43/88*	Quetiapina	800mg/1200mg	4 (9,3%) / 11 (12,5%)	SI	SI

SI – sem informação. NR – número de referência. * Clinicamente significativa ($\geq 7\%$)

VI.2. Avaliação do ganho de peso com o tratamento

Song et al. (2014)³¹ selecionaram 62 pacientes com esquizofrenia segundo os critérios de elegibilidade DSM-IV, com média de idade de 24.7 anos (dentro do limite de 18 a 45 anos). Todos os pacientes não tinham sido tratados com outro psicotrópico previamente. Eram tratados com doses que variaram entre 2 e 6 mg/dia de risperidona, baseado no julgamento clínico dos psiquiatras responsáveis pela conduta do tratamento. Tratou-se de um estudo de ensaio clínico randomizado restrito a um país: China. Os sintomas foram avaliados utilizando o PANSS score.

Ao final do período de 6 meses ficou evidente um ganho de peso constante e significativo em todos os pontos de avaliação e seguimento do estudo (2 semanas e no primeiro, segundo, terceiro e sexto mês). O ganho de peso foi observado utilizando-se um valor comparativo de $\geq 7\%$ em relação ao peso mensurado antes do estudo. Assim, 49 pessoas tiveram um ganho ponderal clinicamente significativo, representando 79% da população amostral. Como valores médios do peso, em kg, dos pacientes antes do tratamento e após o estudo tivemos: 56.71 ± 8.60 e 62.72 ± 9.53 , respectivamente.

Loebel et al. (2013)³² selecionaram 119 pacientes com esquizofrenia segundo os critérios de elegibilidade DSM-IV, com média de idade 37,4 anos (de 18-75 anos). Os pacientes admitidos tinham sintomas exacerbados e estavam recentemente hospitalizados. Todos foram tratados com dose fixa de quetiapina (600mg/dia), passando previamente por um período avaliativo por no máximo 14 dias, quando se tirou medicamentos psicotrópicos (se houvesse o uso) passando de 3 a 7 dias no período washout. Tratou-se de um estudo multiregional (USA, Rússia, Índia, Ucrânia, Romênia e Colômbia), duplo-cego, controlado ativamente. A severidade dos sintomas e eficácia do tratamento era avaliada através do PANSS score e CGI-S.

Ao final de 12 meses, observou-se ganho de peso em 15% da população amostral, ou seja, 17 pessoas tiveram um ganho ponderal de significância clínica ($\geq 7\%$). Os valores médios do peso dos pacientes antes e depois do estudo foram 72.1 kg e 74.2 kg, respectivamente.

Li et al. (2015)²⁹ selecionaram 133 pacientes com esquizofrenia com critérios diagnósticos do DSM-IV, os quais tiveram uma variação de idade entre 18 e 65 anos (média de 35,02 anos). Todos os pacientes elegíveis para o tratamento no estudo foram completamente randomizados passando por um período de triagem de 14 dias com período *washout*. O uso concomitante de antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos foram proibidos

durante todo o tratamento. As avaliações de seguimento foram feitas nos dias 7, 14, 28, 42, e 56 no período de tratamento. A variação das doses de risperidona foi de 2 e 6 mg/dia usado com o método de titulação da dose gradual e administrado com duas doses diárias. O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, e restrito a um país: China. Os sintomas foram avaliados utilizando o PANSS total score.

A duração do estudo foi de 12 meses, mas o tempo de seguimento por paciente foi de 2 meses e 10 dias. Após este período observou-se um ganho de peso em 21,71% (29 pessoas) da população amostral inicialmente. Utilizou-se também o ganho de peso com a porcentagem de 7% em relação ao peso basal para definir uma mudança clinicamente significativa. O valor médio, em kg, mensurado do peso basal foi de 62.66 ± 12.47 . E o ganho de peso teve como média 1.25 kg.

Li et al. (2014)³⁰ elegeram 140 pacientes com esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-IV, nos quais a idade variou de 18 a 65 anos (média 31.3 ± 10.6). Os pacientes admitidos foram requeridos a ter um PANSS score entre 60 e 120 na triagem inicial. A risperidona foi administrada com doses iniciais de 1mg/dia, aumentando para 2 ou 3 mg/dia no terceiro ou quarto dia de estudo. E em alguns casos chegando até 6 mg/dia no máximo no final de 2 semanas. Portanto, a dose variou de 2-6 mg/dia na qual cada paciente recebeu uma dosagem específica que foi mantida até o final do estudo. As medidas de eficácia, segurança e tolerabilidade psiquiátricas resultantes foram feitas no final das semanas 1, 2, 4 e 6 através da PANSS e CGI Scale. O estudo foi conduzido em 5 centros de pesquisa na China com pacientes eleitos de forma randomizada e duplo-cego.

O estudo teve duração de 3 anos e 4 meses. Já o tempo de seguimento por paciente analisado foi de 6 semanas. A população amostral inicialmente tinha o peso basal com média de 61.2 ± 11.4 kg. Após o período de 6 semanas em que os pacientes fizeram o uso

risperidona houve um percentual de ganho de peso de 12% (17 pessoas), considerando o percentual de 7% de significância clínica. A média do ganho de peso foi de 1.6 ± 3.8 kg.

Chen et al. (2012)³³ selecionaram 16 pacientes com esquizofrenia elegíveis com critérios diagnósticos do DSM-IV e que não tinham obtido resposta adequada ao tratamento com algum antipsicótico de primeira geração. A faixa etária dos indivíduos observados variou de 15 a 65 anos e tinha uma média de 36.7 ± 14 anos. Os pacientes selecionados foram escolhidos de forma randomizada. O estudo teve duração de 2 anos e 3 meses, quando cada paciente avaliado teve o tempo de seguimento de 8 semanas. As observações foram feitas pontualmente a cada duas semanas (semanas 2, 4, 6 e 8), nas quais eram medidas o peso, os sinais vitais e os efeitos adversos que surgissem. A dose máxima titulada para os pacientes foi de 6 mg de risperidona, adequando-se a cada caso. Entretanto, a titulação mínima usada foi metade da dosagem máxima, 3 mg/dia, adequando-se até o décimo quarto dia do estudo como período limite de definição da dosagem para cada paciente. O estudo foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, conduzido por um hospital público de saúde mental em Taiwan. As avaliações clínicas feitas para avaliar a severidade dos sintomas psicóticos presentes nos pacientes foram através das escalas PANSS, CGI-S e ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale).

Após o período de seguimento do estudo, observou-se um ganho de peso em 19% (3 pessoas) da população amostral. Não foi informada a média do peso basal dessa população, entretanto utilizou-se a medida percentual de 7% de ganho ponderal em relação ao peso basal para definir como uma mudança clinicamente significativa. O valor médio, em kg, mensurado do ganho de peso foi 1 ± 4.2 .

Honer et al. (2012)³⁵ selecionaram 131 pacientes com esquizofrenia segundo os critérios de elegibilidade DSM-IV, com variação na idade de 18 a 65 anos. Todos os pacientes

eleitos tinham um PANSS caracterizado por sintomas persistentes de severidade moderada (aumento < 30% no PANSS total depois de usar quetiapina por \geq 4semanas) e foram separados de forma randômica em 2 grupos. Inicialmente, todos receberam doses de 800mg/dia por 4 semanas. Depois, um dos grupos manteve doses de 800 mg/dia de quetiapina (n=43) e o outro de 1200 mg/dia (n=88). Tratou-se de um estudo de ensaio clínico randomizado duplo cego multicêntrico (19 centros). Os sintomas foram avaliados utilizando o PANSS score.

Ao final do período de 8 semanas administrando essas doses nos pacientes eles avaliaram como resultado primário alguns sinais Parkinsonianos com aumento de 3.1% no grupos de maior dose, embora ambas as dosagens foram consideradas seguras e bem toleradas. Além disso, como avaliação dos resultados secundários ficou evidente um ganho de peso maior no grupo que usou quetiapina com maior dosagem, mensurando de forma comparativa os valores do peso basal e no final do estudo (usou-se também o valor de \geq 7% para significância clínica). Assim, 11 pessoas tiveram um ganho ponderal clinicamente significativo, representando 12,5% da população amostral no grupo de maior dose (1200mg); enquanto que esse ganho de peso no outro grupo (800mg) foi observado em 4 pessoas, indicando 9,3% da sua população total. Como valores médios do ganho de peso, em kg, dos pacientes em cada grupo antes do tratamento e após o estudo tivemos: 1,7 e 1,1, respectivamente.

VI.3. *Efeitos adversos do tratamento (além do ganho de peso)*

Loebel et al. (2013)³² relataram que 59,7% (71 pessoas) da população amostral sofreram algum efeito adverso após iniciar o tratamento terapêutico. Dentre estes, observou-se sintomas extrapiramidais em 5,9% com parkinsonismo e acatisia mais prevalentes. Além disso, 4,2% relataram insônia e 6,7% ter sofrido com constipação. Houve também um aumento significativo nos níveis lipídicos (colesterol e triglicérides) dos pacientes ao decorrer do estudo.

Li et al. (2015)²⁹ encontraram também a ocorrência de efeitos adversos importantes. A incidência foi de 91% (122 pessoas). As desordens extrapiramidais foram frequentes em 29,10% de todos os pacientes do estudo, enquanto que o sintoma de insônia e constipação estiveram presentes em 13,43% e 16,42% da população estudada.

Li et al. (2014)³⁰ referiram a presença de efeitos adversos em 83% (116 pessoas) da população amostral do estudo. As síndromes extrapiramidais foram observadas em 24% das pessoas. O mesmo percentual, 24%, foi indicado para o número de pessoas que tiveram insônia como consequência do tratamento terapêutico e 14% relataram ter sofrido de constipação.

Chen et al. (2012)³³ descreveram uma incidência de 82% (13 pessoas) na existência de algum efeito colateral na população amostral do estudo. Os efeitos extrapiramidais foram os mais prevalentes com 69% das pessoas sofrendo de parkinsonismo e 13% de acatisia. Já a insônia foi evidenciada em 19% das pessoas e a constipação em 13%.

Já Honer et al. (2012)³⁵ observaram a incidência dos eventos adversos em ambos os grupos que eles estudaram: 79% no grupo que fazia uso da quetiapina com 800mg/d e 86% no

outro com maior dose. A piora nos sintomas extrapiramidais foram mais frequentes no segundo grupo o qual apresentou o percentual de 16% (versus 10% do outro grupo).

O quadro 4 abaixo demonstra os percentuais das populações de cada estudo que tiveram pelo menos um efeito adverso (incluindo o ganho de peso) e, mais especificamente, o percentual de pessoas que tiveram sintomas extrapiramidais durante o tratamento. Algo relevante por ser um fator determinante na escolha do antipsicótico na terapêutica.

Quadro 4. Presença de efeitos adversos e sintomas extrapiramidais durante tratamento.

Autor (ano) (NR)	Efeitos adversos N(%)	Sintomas extrapiramidais N(%)
Loebel et al. (2013)³²	59,7%	5,9%
Li et al. (2015)²⁹	91%	29,1%
Li et al. (2014)³⁰	83%	24%
Chen et al. (2012)³³	82%	SI
Honer et al. (2012)³⁵	79% / 86%	10% / 16%
Song et al. (2014)³¹	SI	SI

SI – sem informação (informação não disponível);

NR – número de referência.

* Dois grupos de amostra com doses diferentes de quetiapina (800mg/d / 1200mg/d)

VII. DISCUSSÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo que acomete aproximadamente 1% da população mundial^{1, 35}. O tratamento da esquizofrenia e sua evolução perpassa pelo surgimento de duas classes das drogas neurolépticas: a primeira geração de antipsicóticos (APG) e os antipsicóticos “atípicos” ou de segunda geração (ASG). Apesar dos APGs representarem uma revolução no tratamento das psicoses, com o advento da segunda geração de antipsicóticos seu uso tornou-se menos efetivo, comparativamente, devido a maior ocorrência de efeitos colaterais produzidos pelos neurolépticos de primeira geração (principalmente os sintomas extrapiramidais)³⁷. Contudo, apesar de muitas vantagens, alguns desses ASGs estão associados a um significativo ganho de peso o que, por sua vez, está relacionado com alterações metabólicas (o aumento dos níveis de colesterol, triglicérides e insulina) e na influência à submissão do paciente ao tratamento⁵.

Dois representantes dessa classe de antipsicóticos, risperidona e quetiapina, oferecem riscos intermediários para ganho de peso³⁸. Assim, através da análise dos dados das publicações incluídas na presente revisão sistemática, observou-se de forma objetiva e direta a correlação do ganho de peso dos pacientes esquizofrênicos em uso de um desses dois medicamentos. Todos os estudos demonstraram pessoas respondedoras que tiveram um ganho de peso clinicamente significativo durante os respectivos tratamentos. Esta avaliação foi traduzida em valores percentuais que variaram de estudo para estudo. Apesar de utilizarem a mesma população alvo (pacientes esquizofrênicos), ocorreram diferenças entre alguns estudos por terem utilizado diferentes metodologias, tempos de seguimento distintos e doses terapêuticas divergentes. Essas diferenças tornam difícil uma avaliação efetiva pela falta de

uniformidade dos resultados demonstrados dos artigos que foram considerados. Portanto, os resultados obtidos, apesar de fornecer dados importantes, mostraram-se suscetíveis à avaliação crítica quanto à correlação do ganho de peso em pacientes com esquizofrenia tratados com quetiapina ou risperidona, sendo necessário estudos subsequentes com amostras e metodologias mais uniformes na comparação entre os dois psicofármacos para analisar de forma mais concernente essa associação.

Em três estudos que utilizaram a risperidona como tratamento medicamentoso por via oral com doses diárias semelhantes (2 a 6 mg, mínimo e máximo), observou-se resultados proporcionais do número de pacientes que tiveram ganho ponderal com o tempo de seguimento da terapia de cada estudo. Song et al., (2014), Li et al., (2015) e Li et al., (2014)^{31,29, 30} determinaram em seus estudos períodos de 6 meses, 10 semanas e 6 semanas de seguimento para cada paciente, respectivamente. O primeiro concluiu que 79% dos pacientes avaliados tiveram um ganho de peso clinicamente significativo, enquanto o segundo e terceiro estudos chegaram às porcentagens menores de 21,7% e 12%. Portanto, é possível deduzir que o tempo de seguimento influencia diretamente de forma linear e crescente no acometimento de alterações metabólicas e fisiológicas de cada paciente em uso da risperidona e que, conseqüentemente, faz com que estes ganhem peso. Chen et al., (2012)³³ apesar de terem utilizado como doses diárias de risperidona 3 a 6 mg, divergindo na dosagem mínima utilizada nos outros estudos, encontraram um valor percentual de 19% do número de pessoas que ganharam peso durante 8 semanas usando a medicação. Um resultado que, comparando os estudos mencionados, condiz com o argumento da proporcionalidade: o ganho de peso aumenta com o aumento do tempo de uso da risperidona.

Utilizando o mesmo critério avaliativo e comparativo do uso do medicamento e tempo de seguimento por paciente no estudo, Loebel et al., (2013) e Honer et al., (2012)^{32, 35} avaliaram o ganho de peso em pacientes com esquizofrenia fazendo uso de quetiapina. As doses foram fixas com valores divergentes. Entretanto, a literatura contém estudos que mostram pouca ou quase nenhuma diferença nas repostas de eventos adversos ou vantagens terapêuticas entre doses recomendadas (600-800 mg/d) e doses maiores³⁹. Loebel et al., (2013)³² utilizaram a dose de 600 mg e seguiram sua população amostral durante 12 meses, encontrando o valor percentual de 15% no número de pessoas que ganharam peso. Já Honer et al., (2012)³⁵ dividiram dois grupos na sua amostra de pacientes: sujeitos que usaram 800mg/dia e aqueles que usaram 1200mg/dia de quetiapina durante 8 semanas. Os valores encontrados foram de 9,3% e 12,5%, respectivamente, na porcentagem de pessoas que tiveram ganho de peso em cada grupo. Assim, embora os valores encontrados sejam maiores com a maior duração do tratamento, observa-se um crescimento relativo bem pequeno visto que a diferença do tempo de seguimento foi muito maior em um dos estudos.

Tratando-se de estudos com um tempo de seguimento mais prolongado, observa-se que Song et al. (2014)³⁰ e Loebel et al. (2013)³¹ obtiveram resultados após acompanhar seus pacientes por alguns meses (12 e 6 meses, respectivamente). Este fator pode ter um caráter mais preciso do efeito do ganho de peso com o uso das medicações de forma crônica. Apesar de o primeiro estudo ter um tempo de seguimento maior, o valor percentual encontrado de pessoas que ganharam peso com o uso da medicação em questão (risperidona) foi muito superior ao número de indivíduos com essa variação ponderal após o uso da quetiapina no segundo estudo. Portanto, independente do critério influenciador do tempo de uso da

medicação, observa-se um ganho ponderal mais relevante no estudo que teve a risperidona como instrumento terapêutico.

No entanto, está cientificamente estabelecido que a polifarmácia constitui um dos fatores que interferem no ganho de peso de pacientes em um determinado tratamento. Na maioria dos casos de tratamento das psicoses com os antipsicóticos de segunda geração, o uso da Quetiapina exige maior associação medicamentosa em comparação com o tratamento pelo uso de Risperidona⁴⁰. Potkin S et al., (2006)⁴¹ encontraram, em seu estudo comparativo, que o uso de psicotrópicos adicionais foi significativamente inferior com a utilização da Risperidona (36%) do que com o uso da Quetiapina (54%), o que implicaria risco maior de ganho de peso no tratamento com este último medicamento.

Todos os estudos considerados mostraram e avaliaram a existência de eventos adversos durante o tratamento (além do ganho de peso). Os percentuais demonstrados foram bem relevantes com números que indicaram mais da metade da população amostral apresentando pelo menos um evento adverso durante o estudo. Destaca-se Li et al., (2014) e Li et al., (2015)^{30, 29} que observaram a presença desses efeitos colaterais em 83% e 91% nos pacientes participantes do estudo. Dentre as categorias que compõem os diversos eventos adversos, os sintomas extrapiramidais chamam atenção pela diferença significativa de sua menor incidência nos estudos com quetiapina comparados àqueles com a risperidona, o que é consistente com outros estudos^{42, 43, 44}.

Todos os estudos envolvidos apresentaram a via de administração oral como eleita para o tratamento. Desta forma, os estudos analisados utilizaram para a avaliação a principal via de administração usada para esses medicamentos tanto pela sua acessibilidade quanto pelo seu custo comercial. Vale ressaltar que o artigo de De Arce Córdon et al., (2012)³⁴ foi excluído por se tratar de uma classe da risperidona, o Palmitato de Risperidona (Rispedal

Consta), que difere daquela usada nesta revisão sistemática, o cloridrato de Risperidona (oral, de liberação imediata). Apesar de ambos possuírem propriedades farmacodinâmicas idênticas, o risperdal Consta é uma risperidona injetável de longa duração e que possui farmacocinética diferente do cloridrato de Risperidona, influenciando assim diretamente nos resultados observados.

É possível observar diante da presente revisão diversas limitações referentes à comparabilidade dos artigos incluídos e extrapolação de dados para uma segura afirmação de qual das duas medicações influencia no ganho de peso de forma absoluta e efetiva. Primeiramente, as diferenças metodológicas dos estudos impossibilitaram a compilação dos dados em uma metanálise. Os estudos apresentaram períodos duplo-cego diferentes, alguns tiveram uma fase aberta, outros realizaram um período de *washout* e principalmente existiram tempos de seguimento completamente distintos. Além disso, alguns estudos ficaram restritos a uma população asiática e, portanto, as características típicas de uma população que, decorrente de seus hábitos cotidianos como dieta, atividade física e fatores genéticos, podem influenciar na avaliação do principal objetivo deste estudo: o ganho de peso. Portanto, todas essas diferenças prejudicaram a comparabilidade dos estudos. A escassez de estudos com metodologia semelhante, tempo de seguimento equivalentes e populações mais pluralizadas indica a grande necessidade de se explorar de maneira mais extensiva a influência direta da risperidona e quetiapina no ganho de peso em pacientes com esquizofrenia para elucidar e otimizar a escolha de um desses medicamentos, favorecendo tanto a prevenção de doenças metabólicas quanto reduzindo à taxa de abandono ao tratamento medicamentoso.

VIII. CONCLUSÃO

1. Os estudos analisados mostraram uma maior incidência no ganho de peso dos pacientes com esquizofrenia tratados com o uso da risperidona quando comparado à quetiapina. A diferença fica mais evidente quando se analisa os estudos com tempos de seguimento mais longos por paciente.
2. Ao analisar o tratamento com risperidona ou quetiapina e a polifarmácia como fator de risco para ganho de peso, alguns estudos anteriores mostram resultados em desacordo com aqueles encontrados nesta revisão (o risco do ganho de peso torna-se maior com a quetiapina devido às interações medicamentosas).
3. Como análise secundária de outro evento adverso, foi visto uma incidência muito menor dos sintomas extrapiramidais nos pacientes em uso da quetiapina;
4. Limitações dificultaram uma comparabilidade mais segura entre os medicamentos. Entretanto, trouxe resultados indagadores quanto ao ganho de peso resultantes da ação individual dos neurolépticos risperidona e quetiapina.

IX. SUMMARY

THE ASSOCIATION BETWEEN WEIGHT GAIN AND USE OF QUETIAPINE OR RISPERIDONE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: A SYSTEMATIC REVIEW

Introduction: Schizophrenia is a complex mental disorder that has a certain chronicity and varying levels of incapability. From the epidemiological point of view schizophrenia is a disorder that affects 1% of the world population. Despite its pathophysiology still not be well understood, the control of its symptoms have improving in recent decades with the use of antipsychotics. However, one of the major side effects of these medicines is the significant weight gain. These neuroleptics are divided into two classes representing the first and second generation, being the second generation antipsychotics the most commonly used nowadays. Among them, risperidone and quetiapine, have proven to be effective in the treatment of schizophrenic patients, with an intermediate risk for weight gain. **Objective:** To identify through systematic review of the medical literature publications about the use of quetiapine or risperidone in patients with schizophrenia and to analyse weight gain resulting from the therapeutic treatment. **Methodology:** This systematic review was based on a search of the scientific literature on the electronic data base PubMed/Medline. The articles were analyzed regarding their quality by the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) and the descriptors used were "Schizophrenia," "Risperidone" "Quetiapine" and "Weight gain"; published in English, Portuguese or Spanish, in the last five years; restricted to randomised controlled trials and performed in humans. **Results:** It were found 6 articles which attended the inclusion criteria. All studies identified clinically significant weight gain (increase of 7% or more on body weight) in their sample population, with variations in incidence due to methodological differences such as: medicine used in the treatment (risperidone or quetiapine), route of administration, follow-up time per patient and dosage administered. In addition, it was shown the number of patients who had adverse events, for example the extrapyramidal symptoms, resulting from the treatment. **Conclusion:** Patients with the diagnosis of schizophrenia had higher weight gain with the use of neuroleptic antipsychotic risperidone compared to quetiapine. However, a more secure comparability between these two drugs was undermined by the lack of methodological homogeneity. Therefore, further studies are required to diminish potential biases of these differences.

Key words: 1. Schizophrenia; 2. Risperidone ; 3. Quetiapine; 4. Weight gain;

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casey DE, Zorn HS. Pharmacology of Weight Gain With Antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62(suppl 7):4-10
2. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 Jan 20;(1):CD006625
3. Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 May 31;(5):CD007815
4. Baptista T, ElFakih Y, Uzcátegui E, Sandía I, Tálamo E, Araujo de Baptista E, Beaulieu S. Pharmacological Management of Atypical Antipsychotic. *CNS Drugs Journal*. 2008;22(6):477-95
5. Leitão-Azevedo C, Guimarães L, Lobato M, Belmonte-de-Abreu P. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2007;34:184-188.
6. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:13-26.

7. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007; 68(Suppl 1): 20-7.

8. Osser D, Zarate C. Consultant for the Pharmacotherapy of Schizophrenia. *Psychiatric Annals*. 1999;29(5):252-267.

9. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine Journal*. 2005;2(5):e141

10. Silva R. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia USP*. 2006;17(4):263-285.

11. Shirakawa I. Aspectos gerais do manejo do tratamento de pacientes com esquizofrenia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000; 22:S1.

12. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Force DSM-5. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.

13. Bushe C, Sniadecki J, Bradley AJ, Poole Hoffmann V. Comparison of metabolic and prolactin variables from a six-month randomised trial of olanzapine and quetiapine in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;24(7):1001-9

14. Nicolino P, Vedana K, Miasso A, Cardoso L, Galera S. Esquizofrenia: adesão ao tratamento e crenças sobre o transtorno e terapêutica medicamentosa. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2011;45(3):708-715.
15. Oliveira R, Facina P, Siqueira Júnior A. A realidade do viver com esquizofrenia. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2012;65(2):309-316.
16. Carpenter W. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*. 2000;2(5):375-375.
17. Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *DDDT*. 2016;:259.
18. PsiqWeb [Internet]. Psiqweb.med.br. 2016 [cited 15 October 2016]. Available from: <http://www.psiqweb.med.br/site/defaultlimpo.aspx?area=NO/LerNoticia&idNoticia=214>
19. Teixeira PRocha F. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. 2006;28(2):186-196.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Journal*. 1987; 13(2): 261–76

21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9, W64.
22. Trust M. *Critical Appraisal Skills Programme (CASP): making sense of evidence*. London (UK): Oxford. 2002.
23. Bonaccorso S, Sodhi M, Li J, Bobo W, Chen Y, Tumuklu M et al. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism is associated with increased body mass index and insulin resistance measures in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disorders*. 2015;17(5):528-535.
24. Adams D, Kinon B, Baygani S, Millen B, Velona I, Kollack-Walker S et al. A long-term, phase 2, multicenter, randomized, open-label, comparative safety study of pomaglumetad methionil (LY2140023 monohydrate) versus atypical antipsychotic standard of care in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1).
25. Jin H, Shih P, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso D et al. Comparison of Longer-Term Safety and Effectiveness of 4 Atypical Antipsychotics in Patients Over Age 40. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;74(01):10-18.
26. Meltzer H, Elkis H, Vanover K, Weiner D, van Kammen D, Peters P et al. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of

risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: Comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophrenia Research*. 2012;141(2-3):144-152.

27. Covell N, McEvoy J, Schooler N, Stroup T, Jackson C, Rojas I et al. Effectiveness of Switching From Long-Acting Injectable Fluphenazine or Haloperidol Decanoate to Long-Acting Injectable Risperidone Microspheres. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(05):669-675.

28. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012;27(3):165-176.

29. Li H, Yao C, Shi J, Yang F, Qi S, Wang L et al. Comparative study of the efficacy and safety between blonanserin and risperidone for the treatment of schizophrenia in Chinese patients: A double-blind, parallel-group multicenter randomized trial. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;69:102-109.

30. Li H, Luo J, Wang C, Xie S, Xu X, Wang X et al. Efficacy and safety of aripiprazole in Chinese Han schizophrenia subjects: A randomized, double-blind, active parallel-controlled, multicenter clinical trial. *Schizophrenia Research*. 2014;157(1-3):112-119.

31. Song X, Fan X, Li X, Zhang W, Gao J, Zhao J et al. Changes in pro-inflammatory cytokines and body weight during 6-month risperidone treatment in drug naïve, first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2013;231(2):319-325.

32. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali A et al. Efficacy and safety of lurasidone 80mg/day and 160mg/day in the treatment of schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophrenia Research*. 2013;145(1-3):101-109.
33. Chen J, Chan H, Chen C, Gau S, Hwu H. Risperidone and Olanzapine versus Another First Generation Antipsychotic in Patients with Schizophrenia Inadequately Responsive to First Generation Antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2011;45(02):64-71.
34. de Arce R, Eding E, Marques T, Milanova V, Rancans E, Ibach B et al. Descriptive analysis of the Aripiprazole arm in the Risperidone long-acting injectable vs. Quetiapine relapse prevention trial (constaTRE). *Pharmacopsychiatry*. 2009;42(05).
35. Honer W, MacEwan G, Gendron A, Stip E, Labelle A, Williams R et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Tolerability of High-Dose Quetiapine in Patients With Persistent Symptoms of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;73(01):13-20.
36. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*. 2008;30(1):67-76.
37. Elkis HLouzã M. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2007;34:193-197.

38. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
39. Lindenmayer J, Citrome L, Khan A, Kaushik S, Kaushik S. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Fixed-Dose, Clinical Trial of Quetiapine at 600 Versus 1200 mg/d for Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011;31(2):160-168.
40. Ferreira de Souza BP, Serpa M. Vantagens da Risperidona sobre a Quetiapina. *Revista Brasileira de Medicina*. 2013;70(4):11-14.
41. Potkin S, Gharabawi G, Greenspan A, Mahmoud R, Kosikgonzalez C, Rupnow M, Bossie C, Davidson M, Burtea V, Zhu Y. A double-blind comparison of risperidone, quetiapine and placebo in patients with schizophrenia experiencing an acute exacerbation requiring hospitalization. *Schizophrenia Research*. 2006;85(1-3):254-265.
42. Li Y, Li H, Liu Y, Yan X, Yue Y, Qian M. Comparison of quetiapine and risperidone in Chinese Han patients with schizophrenia: results of a single-blind, randomized study. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(10):1725-1732.

43. Zhong K, Sweitzer D, Hamer R, Lieberman J. Comparison of Quetiapine and Risperidone in the Treatment of Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(07):1093-1103.

44. Perez V, Cañas F, Tafalla M. A 12-month, open-label, comparative study of quetiapine and risperidone in the acute and long-term treatment of schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2008;23(3):138-149.

45. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 1st ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.