

Síndrome Metabólica Associada ao Uso de Neurolépticos

Bruna de Castro França¹, Flávia Elvira de Campos¹, José Lúcio Martins Machado³, Ana Carolina Antunes Naime⁴

¹ Graduanda do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Padre Anchieta.

² Professor Doutor do Curso de Medicina da Universidade Municipal de São Caetano do Sul Biomedicina pelo Centro Universitário Padre Anchieta, Rua Santo Antônio, 50 - Centro, São Caetano do Sul, Brasil.

³ Professora Doutora do Centro Universitário Padre Anchieta, Rua Bom Jesus de Pirapora, 100/140, Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Autora para Correspondência: Ana Carolina Antunes Naime. Centro Universitário Padre Anchieta . E-mail: ana.naime@anchieta.br

Artigo de Revisão - Nutrição

Resumo

Os fármacos antipsicóticos ou neurolépticos são utilizados para tratamento de alguns transtornos psiquiátricos, que envolvem a função alterada dos sistemas nervoso ou cerebral, e são divididos em primeira e segunda geração, ou antipsicóticos típicos e atípicos, que possuem efeitos colaterais distintos, sendo os de segunda geração comumente relacionados aos efeitos metabólicos; dessa forma, o tratamento com medicamentos antipsicóticos para a manutenção do controle de doenças como a esquizofrenia acaba tendo como efeito adverso alguns distúrbios endócrinos metabólicos, que aumentam a prevalência da síndrome metabólica. Este estudo objetivou analisar a relação de indivíduos ou animais que fazem uso de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos, cujos efeitos colaterais desencadeiam a síndrome metabólica. Trata-se de revisão sistemática da literatura sobre o tema, por meio da seleção de livros e artigos científicos acadêmicos, em bases científicas nacionais e internacionais, como Pubmed e Scielo. Para a síntese da revisão, foram priorizados artigos publicados a partir de 2014, não se excluindo trabalhos clássicos que reportam a história dos neurolépticos. Os resultados permitem concluir que as alterações fisiológicas observadas em pacientes psiquiátricos derivadas do uso de antipsicóticos ou neurolépticos afetam de modo negativo o metabolismo dos indivíduos, alterações essas sendo responsáveis pelo equilíbrio energético, tendo como consequência o aumento de peso e a obesidade, que por sua vez resultam em desordens metabólicas e alta

incidência de diversas comorbidades, como Diabetes tipo 2 e hipertensão, dentre outras; por fim, a associação desses fatores é classificada como síndrome metabólica.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Antipsicóticos. Esquizofrenia. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade.

Metabolic Syndrome Associated with Neuroleptic Use

Abstract

The drugs, antipsychotic drug, or neuroleptics, are used for the treatment of certain psychiatric disorders that involve the function of the altered systems, the nervous or the brain, and these are divided into first and second generation, or typical antipsychotic, and atypical, which have the side-effects are different, and the second generation is commonly related to the metabolic effects of this form of treatment with antipsychotic drugs in order to maintain the control of diseases such as schizophrenia end up having such an adverse effect of some disorders endocrine-metabolic, which increase the prevalence of the metabolic syndrome. This study aimed to analyze the relationship of people and animals the make use of the antipsychotic medications, typical and atypical, and whose side effects cause for the metabolic syndrome. This was a systematic review of the literature on the subject, by means of a selection of books and articles in academic, Science based, national and international levels, such as Pubmed and Scielo. For a summary of the review priority has been given to articles that are published starting in 2014, including classic Works which range from the story of the neuroleptic. The results lead to the conclusion that the physiological changes observed in psychiatric patients arising from the use of antipsychotic drugs, or neuroleptics affect negatively the metabolism of the individuals, changes in these are responsible for the balance of energy, resulting in weight gain and obesity, which in turn, will result in metabolic disorders and a high incidence of multiple co-morbid conditions such as Type 2 Diabetes, hypertension, among other things, in the end, the combination of these factors, they are categorized as the metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic Syndrome. Antipsychotic Agents. Schizophrenia. Diabetes Mellitus, Type 2. Obesity.

Introdução

Os fármacos antipsicóticos são utilizados para tratamento de alguns

transtornos psiquiátricos, que envolvem a função alterada do sistema nervoso ou cerebral. As doenças psicóticas incluem vários distúrbios, mas o termo “fármacos antipsicóticos” – previamente conhecidos como fármacos neurolépticos, fármacos antiesquizofrênicos ou tranquilizantes maiores – refere-se convencionalmente aos usados para tratar a esquizofrenia, uma das formas mais comuns e debilitantes de doença mental¹. Além disso, esses medicamentos são prescritos *off-label* para os indivíduos com outras condições, como transtorno de personalidade, transtorno obsessivo compulsivo, anorexia nervosa, insônia e síndromes de demência, incluindo Alzheimer².

Existem várias formas de esquizofrenia. Um dos tipos mais comuns é observado na pessoa que ouve vozes e tem ilusões de grandeza, medo intenso ou outros tipos de sensações que são irreais³. O diagnóstico de transtornos como a esquizofrenia é difícil devido aos sintomas positivos e negativos da patologia causados, respectivamente, por aumento e redução de dopamina nas vias dopaminérgicas.

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico que envolve distúrbios do pensamento, percepção, afeto e

comportamento social⁴. Entretanto, os sintomas esquizofrênicos são divididos em duas amplas categorias ou dois grupos de sintomas, sendo de maior hierarquia ou menor hierarquia, assim também indica a cartilha do Ministério da Saúde⁵.

Por um lado, os sintomas positivos dessa enfermidade envolvem o aparecimento de funções anormais, como delírios (frequentemente de natureza paranoide), alucinações (frequentemente na forma de vozes, que podem ser incitantes na sua mensagem), distúrbio do pensamento (compreendendo linhas de pensamentos extravagantes, delírios de grandeza, frases distorcidas e conclusões irracionais), comportamento anormal, desorganizado (tais como movimentos estereotipados, desorientação e ocasionalmente comportamentos agressivos), catatonia (pode ser aparente como imobilidade ou atividade motora sem um propósito).

Por outro lado, os sintomas negativos envolvem afastamento de contatos sociais, aplanamento das respostas emocionais, anedonia (incapacidade em experimentar prazer) e relutância em realizar tarefas diárias. Também estão envolvidos distúrbios cognitivos, como presença de

ansiedade, culpabilidade, depressão e autopenalização, conduzindo a tentativa de suicídio^{1,6}.

A esquizofrenia é uma psicose crônica, e para a manutenção do seu controle, assim como o de qualquer outra doença, é necessário o tratamento medicamentoso para a garantia da saúde do indivíduo. Trata-se de um transtorno incapacitante e, em geral, a doença tem início no final da adolescência ou início da vida adulta e ocorre em pelo menos 1% da população^{1,6}. Cabe salientar que as causas da esquizofrenia ainda são desconhecidas⁶. O modelo de doença de maior aceitação é a vulnerabilidade *versus* o estresse, conceito que propõe que a presença da vulnerabilidade torna o indivíduo susceptível, aumentando o risco de desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha dos mecanismos para lidar com eles⁷. Os fatores de vulnerabilidade são baseados em componentes biológicos, que incluem predisposição genética interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos⁸. Quanto aos sintomas, os pacientes com esquizofrenia sofrem do aumento de morbidade e mortalidade durante o decurso da sua vida em relação à população geral e têm uma expectativa de vida 20% menor em comparação aos demais⁹. Os diferentes sintomas de

esquizofrenia parecem resultar de anomalias em diferentes circuitos neuronais. Os principais neurotransmissores que se pensa estarem envolvidos na patogênese da esquizofrenia são a dopamina e o glutamato¹.

Mingote e outros mostram em seu estudo que o uso de drogas em abuso, como a anfetamina, causa aumento de sinalização de dopamina, podendo gerar pensamentos delirantes, como os encontrados em pacientes com esquizofrenia. Já os fármacos usados para tratamento da esquizofrenia bloqueiam a sinalização de dopamina¹⁰.

A teoria original da dopamina foi proposta por Carlson, que também comparou o uso de drogas, a exemplo da anfetamina, com a liberação excessiva de dopamina, tendo como efeito sintomas delirantes como os encontrados em pacientes esquizofrênicos, conhecidos como um dos sintomas positivos da doença¹. Já a hipótese glutamatérgica na esquizofrenia está relacionada com a anormalidade da transmissão do glutamato pela hipofunção dos receptores, assim associando-se aos sintomas positivos e negativos da patologia¹¹.

O tratamento da esquizofrenia e demais psicoses é realizado com

fármacos antipsicóticos também conhecidos como fármacos neurolépticos. Os antipsicóticos são divididos em primeira ou segunda geração, ou antipsicóticos típicos e atípicos, que possuem efeitos colaterais distintos¹². Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração são comumente relacionados aos efeitos metabólicos⁴.

Stroup e Grey afirmam em seu estudo que os fármacos antipsicóticos apresentam efeitos colaterais adversos em população distinta². Crianças, adolescentes e idosos são mais propensos a certos efeitos adversos, sejam eles até mesmo mais severos; observam-se nos idosos efeitos anticolinérgicos, ou seja, comprometimento cognitivo; já nos jovens observam-se o ganho de peso e a sedação.

A clorpromazina, fármaco que originou essa classe de antipsicóticos, comprovou a teoria da hiperatividade dopaminérgica ao atenuar os efeitos negativos da esquizofrenia devido a sua capacidade de antagonismo dopaminérgico¹³.

Os antipsicóticos típicos posteriores apresentam potências variadas, mas também atuam na via dopaminérgica; no entanto, apresentam uma gama de efeitos motores adversos.

Observou-se então a necessidade da criação de novos fármacos¹⁴. Especulou-se que, com o surgimento dos antipsicóticos de segunda geração, os efeitos extrapiramidais seriam pouco presentes, o que de fato ocorreu; no entanto, esta classe de medicamentos apresentou efeitos colaterais de ordem metabólica¹⁵.

Segundo Rey, a atuação dos antipsicóticos atípicos nos receptores dopaminérgicos é similar aos típicos, mas esta classe de medicamentos atua também como bloqueadora de neurorreceptores serotoninérgicos¹⁶. Os efeitos adversos dos antipsicóticos típicos são causados por sua ação em receptores fora do seu local de ação, causando sintomas tipicamente anticolinérgicos, que incluem hipotensão ortostática, boca seca, obstipação, micção dificultada¹³. Os sintomas motores comumente observados na classe dos típicos nomeiam-se efeitos colaterais extrapiramidais, que incluem as distonias agudas e discinesias tardias¹.

Os efeitos adversos extrapiramidais em atípicos são mais raros se comparados aos típicos; no entanto, ocasionam desordens metabólicas (elevação do peso corporal,

níveis glicêmicos e de triglicérides acima do considerado adequado)¹⁶.

Embora os fármacos antipsicóticos sejam prescritos para manutenção da saúde dos pacientes portadores de esquizofrenia e outros transtornos mentais, visando à melhora dos sintomas que a patologia desencadeia, é de extrema importância que sejam observados os efeitos colaterais dos medicamentos, pois os seus efeitos afetam a saúde física dos indivíduos, o que exige atenção e cuidado dos prescritores, bem como dos demais profissionais da saúde, como o nutricionista. O tratamento com medicamentos antipsicóticos para a manutenção do controle de doenças como a esquizofrenia acaba tendo como efeito adverso alguns distúrbios endócrinos metabólicos, que aumentam a prevalência da síndrome metabólica¹⁷.

O ganho de peso está entre os efeitos colaterais de fármacos antipsicóticos mais importantes, assim aumentando a prevalência de doenças como diabetes tipo 2, hipertensão, doença hepática e renal, sendo comumente acompanhadas pelos distúrbios de lipídeos e hipersensibilidade à insulina².

O controle do peso, os comportamentos alimentares e a dieta podem ser alterados nos pacientes

psiquiátricos. O surgimento das doenças, devido ao acúmulo de gordura abdominal, tem sido associado ao estilo de vida pobre (tabagismo, sedentarismo e má alimentação) e a fatores de riscos cardiovasculares⁴. A depressão e outras condições de saúde mental são conhecidas por afetar as escolhas nutricionais, os relacionamentos interpessoais, o autocuidado, e cada um desses fatores influencia as escolhas alimentares e a prática de cozinhar⁷. A obesidade visceral, ou excesso de tecido adiposo visceral sob o peritônio e a cavidade intra-abdominal, está altamente correlacionada com a resistência à insulina⁷. A resistência à insulina identificada em pacientes com excesso de tecido adiposo é um dos fatores existentes para identificar a síndrome metabólica, que é conhecida como um conjunto de sintomas associados que resulta em predisposição para doenças coronarianas, dislipidemias, hipertensão, AVC/AVE e diabetes tipo 2.

O termo síndrome metabólica (SM) refere-se à presença de múltiplos fatores de riscos cardiovasculares relacionados que ocorrem simultaneamente, como circunferência da cintura maior que 102cm em homens e 88cm em mulheres¹⁸. Além disso, triglicérides séricos estão em níveis

acima de 150mg/dL, concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL) menor que 40mg/dL em homens e 50mg/dL em mulheres, pressão arterial de 135/85mmHg ou superior ou glicemia de jejum de 100mg/dL ou superior^{4,7}.

Considerando o fato dos antipsicóticos, ao atuarem no bloqueio de receptores diretamente relacionados ao controle de peso dos indivíduos, como dopamina e serotonina, levarem à hiperfagia e, conseqüentemente, à obesidade, torna-se importante o acompanhamento de pessoas e animais que fazem uso de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos cujos efeitos colaterais desencadeiam a síndrome metabólica. Isso ganha ainda mais destaque ao se verificar que esse tipo de efeito é recorrente nos sujeitos, como será demonstrado ao longo da análise dos resultados. No presente artigo, parte-se do objetivo mencionado para verificar a hipótese segundo a qual os antipsicóticos desencadeiam de maneira significativa os efeitos colaterais mencionados nos sujeitos que fazem uso desses psicotrópicos.

Após o estabelecimento do objetivo e da hipótese, ainda cabe justificar o estudo feito, ao se reforçar o

fato de que o uso de antipsicóticos está associado ao desenvolvimento de desordens metabólicas como hipertensão, diabetes, obesidade e hipertrigliceridemia. O risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares nestes casos é muito maior¹⁵. Segundo Nordentoft e outros, o indivíduo em tratamento psiquiátrico tem o dobro de chances de morrer por doenças cardiovasculares ou complicações metabólicas se comparado ao coletivo, o que torna a investigação desse tema bastante relevante¹⁹.

Por fim, dada a existência de complicações no tratamento com antipsicóticos, torna-se necessária a atuação multidisciplinar no acompanhamento destes pacientes, de modo a garantir a prevenção, o tratamento e aumentar a expectativa de vida destes indivíduos, mais um fator que justifica o pleno entendimento do tema pelos profissionais da área, inclusive pelo nutricionista. Na atuação contra esse tipo de patologia, é essencial a participação do nutricionista para o tratamento dietoterápico das morbidades apresentadas por estes pacientes.

Métodos

O presente estudo usará como metodologia a revisão sistemática da literatura sobre o tema, por meio da seleção de livros e artigos científicos acadêmicos, em bases científicas nacionais e internacionais, como Pubmed e Scielo. Para a síntese da revisão, foram priorizados artigos publicados a partir de 2014, não se excluindo trabalhos clássicos que reportam a história dos neurolépticos.

Resultados e Discussão

A obesidade é cada vez mais epidêmica, representando um problema de saúde pública muito grave na maioria dos países do mundo. É definida como um distúrbio sistêmico, crônico e metabólico associado a doenças como diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares, aumento de lipídeos, bem como diminuição da expectativa de vida^{20,21}. Fato é que os antipsicóticos

podem interferir nos comportamentos alimentares e no balanço energético, bem como nas funções de alguns neurotransmissores²². A serotonina e a dopamina são importantes neurotransmissores envolvidos na regulação do apetite, e ambos os neurotransmissores são afetados com o uso de antipsicóticos²³.

Em 1918 foi descoberta a serotonina, e os pesquisadores da época acreditavam que ela era um importante vasoconstritor armazenado em plaquetas. Após essa descoberta, foram feitos novos estudos e descobriu-se a presença dela em outras partes do nosso sistema²⁴. Para Berger, Gray e Roth, a serotonina e os receptores de serotonina são importantes na regulação de praticamente todas as funções cerebrais, e a desregulação desse sistema tem sido implicada na patogênese de muitos distúrbios psiquiátricos²⁵.

A produção da serotonina é realizada por neurônios no sistema nervoso central ou por enterócitos, ocorre por meio de reações químicas de hidroxilação e desmetilação do aminoácido triptofano, mediadas por enzimas que diferem de acordo com a localização. A serotonina originada destas reações é armazenada em vesículas e posteriormente degradada²⁶. Este neurotransmissor possui 15 tipos

conhecidos, sendo 14 destes ligados à proteína G. Devido a sua incapacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, diferencia-se segundo a localização, sendo central se atuar diretamente em neurônios cerebrais ou periférica se a atuação se focar em órgãos periféricos, como é o caso do intestino²⁵.

Além disso, cabe destacar que a serotonina, também conhecida como 5-HT, é um neurotransmissor associado ao humor, comportamento, ciclos do sono e apetite, que atua de forma distinta em nível central e em nível periférico²⁴. A serotonina é um neurotransmissor encontrado em todas as espécies que possuem sistemas nervosos e atua em diversos processos comportamentais e fisiológicos, favorecendo o balanço energético positivo²⁷. No sistema nervoso central, uma das principais funções da serotonina é a excitação neuronal, de forma que auxilia na modulação de diversos comportamentos, como a redução da ansiedade e impulsividade, melhora na captação de conhecimentos, ação antidepressiva, entre outros²⁸.

Berger et al. afirmam em seu estudo que a serotonina tem funções extremamente importantes em muitos sistemas de órgãos fora do SNC,

incluindo a regulação do balanço energético e ingestão de alimentos, função gastrointestinal e endócrina e nas funções cardiovasculares e pulmonares²⁵. A ação dessa substância em diferentes âmbitos pode ajudar a explicar diversos efeitos colaterais de medicamentos serotoninérgicos usados no tratamento da síndrome metabólica.

Sabe-se que a dopamina é um neurotransmissor que tem como função a mediação dos efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos; dessa forma, atua em diversos processos como recompensa, dependência, controle de movimentos coordenados, metabolismo e secreção hormonal. Portanto, os estudos mostram que caso haja desregulação de dopamina, tal fenômeno pode estar relacionado a doenças como esquizofrenia, dentre outras patologias que dependem de antipsicóticos para o seu tratamento. Wang et al. demonstraram que as ações de dopamina são mediadas por uma família de cinco receptores acoplados à proteína G, sendo eles D1, D2, D3, D4 e D5²⁹.

Freyberg e McCarthy afirmam que os receptores D2 e D3 de dopamina são os mais relacionados com os efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos, que estão envolvidos,

principalmente, nas funções metabólicas e de regulação do apetite³⁰. Além disso, são considerados receptores importantes que atuam na função do pâncreas, principalmente na liberação de insulina.

Os diferentes tipos de antipsicóticos, típico (primeira geração) ou atípico (segunda geração), atuam em diferentes receptores de dopamina. Os de primeira geração são considerados mais seguros do ponto de vista metabólico, porém, também podem produzir efeitos metabólicos significativos, enquanto os de segunda geração estão amplamente ligados ao ganho de peso³⁰.

A alteração causada pelo uso de antipsicóticos na sinalização de neurotransmissores como dopamina e serotonina, responsáveis por auxiliar no sistema de controle da ingestão alimentar, aumenta os riscos de pacientes psiquiátricos desenvolverem obesidade, o que pode resultar em outros sintomas que se caracterizam em síndrome metabólica³¹.

Indivíduos obesos apresentam mais adipócitos hipertróficos, e este processo em excesso pode causar diversas disfunções, como extravasamento de ácidos graxos livres (AGLs) para a corrente sanguínea e depósito destes AGLs em outros tecidos, o que pode causar toxicidade

lipídica, esteatose hepática e dislipidemia³². Além disso, foi observado que nestes indivíduos a concentração de macrófagos ativos era maior, e conseqüentemente essas células liberaram quantidade excessiva de moléculas pró-inflamatórias, caracterizando um quadro inflamatório sistêmico³³.

Os efeitos colaterais desta inflamação afetam diversos sistemas, como o sistema nervoso, mas ocasionam disfunções principalmente metabólicas³⁴. Em órgãos como o pâncreas, a síntese de insulina é reduzida, já nos músculos é observada maior resistência insulínica³².

O excesso de mediadores inflamatórios provoca também a resistência à sinalização da leptina, hormônio com funções na homeostase energética, devido a sua ação na sinalização de saciedade e aumento de gasto energético³⁵. Sua ação também interfere no funcionamento de neurônios e da memória³⁴. A patogênese da demência pode estar relacionada à condição obesa, pois o constante quadro inflamatório obesogênico é responsável por alterar o funcionamento dos neurônios hipotalâmicos, reduzindo sua capacidade sináptica e ocasionando redução excessiva do número destas células³⁶.

Considerando o fato de pacientes psiquiátricos em tratamento antipsicótico atípico apresentarem maior risco de obesidade e que se tem associado o estado obesogênico diretamente à gênese de diversas disfunções metabólicas, explica-se o risco maior destes indivíduos de desenvolverem doenças crônicas³². Percebeu-se um valor alto de indivíduos com comorbidades em análise realizada com 308 pacientes psiquiátricos ingleses, cuja maioria (75%) realizava tratamento com antipsicóticos atípicos; destes pacientes, 48% apresentaram obesidade, 89% estavam dislipidêmicos, 20% já tinham sido diagnosticados diabéticos, 30% apresentaram alterações na glicose sanguínea e 54% eram hipertensos. Diante destes dados, observou-se alta prevalência de síndrome metabólica (56,8%)³⁷.

Devido à alta prevalência de SM entre pacientes psiquiátricos, há alta incidência de morte e menor expectativa de vida, de modo que se torna importante o tratamento destas patologias associadas à doença

metabólica, visando garantir melhor qualidade de vida¹⁹. No tratamento da SM, foca-se principalmente na mudança nos padrões de comportamento alimentar e de vida. São necessárias medidas como redução na quantidade de lipídeos do tipo saturado, redução de carboidratos simples na dieta, pois associam-se a resultados positivos na perda de peso e controle de indicadores bioquímicos como glicose, redução de níveis de triglicérides e redução dos valores de pressão arterial³⁸.

A síndrome metabólica, conforme as Diretrizes Brasileiras, refere um conjunto de fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares associados, com alterações de exames bioquímicos, bem como pressão arterial e circunferência da cintura³. No quadro abaixo, estão reunidos os fatores de risco que, em conjunto, permitem a definição da síndrome metabólica, porém, atualmente considera-se fator de risco o nível acima de 100mg/dL na glicemia de jejum e não o de 110mg/dL que consta no quadro abaixo.

Imagem 1 – Componentes da Síndrome Metabólica

Quadro 1 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III	
Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
A presença de <i>Diabetes mellitus</i> não exclui o diagnóstico de SM	

Fonte: I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica³⁹.

Considerando-se a alta prevalência de obesidade e síndrome metabólica em pacientes que fazem uso dos medicamentos antipsicóticos, torna-se imprescindível a prescrição nutricional personalizada para o tratamento de determinada característica. As escolhas nutricionais estão amplamente ligadas ao estilo de vida dos pacientes, e, consequentemente, à saúde dos

indivíduos, uma vez que a obesidade é um marcador importante para preexistência de doenças ligadas ao sistema nervoso.

Celis-Morales et al. mostram em seu estudo que cerca de 80% das doenças cardiovasculares e alguns tipos de cânceres podem ser evitados com a adoção de estilo de vida saudável, como por meio da prática de exercícios físicos, dieta equilibrada, diminuição do

consumo de bebidas alcoólicas e o não uso de tabaco⁴⁰. O tratamento não medicamentoso da síndrome metabólica envolve a equipe multidisciplinar, pois os pacientes que se encontram dentro desse quadro devem ter acompanhamento com nutricionista, educador físico, psicólogo, entre outros, a fim de mudar seus hábitos e aumentar sua expectativa de vida.

A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica mostra que a associação da dieta balanceada com exercício físico resulta na perda de peso, e deve ser considerado o tratamento de primeira escolha dos pacientes com síndrome metabólica, assim evoluindo para a diminuição de circunferência de cintura e a possível diminuição da gordura visceral³⁹. A redução de peso é considerada um fator determinante para a diminuição dos níveis de glicemia de jejum e pressão arterial, consequentemente retardando o aparecimento de diabetes tipo 2.

Desse modo, o plano alimentar dos pacientes deve ser realizado de forma individualizada, avaliando caso a caso, considerando o fato que ele é fundamental para o tratamento da síndrome metabólica, visando entre 5% e 10% de redução de

peso dos pacientes³⁹. Nesse caso, o nutricionista deve se atentar ao déficit calórico e à alteração de itens importantes no cardápio, porém, deve-se avaliar a situação socioeconômica de cada indivíduo, para que seja possível a realização do plano e a adoção do novo estilo de vida. Conforme preconiza a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, observa-se abaixo a composição de um plano alimentar adequado para pacientes com Síndrome Metabólica³⁹:

Considerando o anteriormente exposto, a comprovada e significativa melhora nos indicadores negativos de indivíduos com SM depois de realizarem tratamento dietoterápico, torna-se essencial o acompanhamento nutricional adequado desta coletividade, de modo a garantir-lhe melhora na qualidade de vida e redução dos riscos cardiometabólicos.

Quadro 2 – Composição do plano alimentar recomendado para a síndrome metabólica	
Calorias e Macronutrientes	Ingestão recomendada
Imagem 2 – Composição do Plano Alimentar Para Indivíduos com Síndrome Metabólica	
reduzir o peso em 5% a 10% e prevenir recuperação.	
CARBOIDRATOS	50% – 60% das calorias totais
O total de porções diárias desse grupo de alimentos varia de acordo com o VCT do plano alimentar prescrito. Considerando que uma porção de carboidratos corresponde a uma fatia de pão de fôrma, ou meio pão francês, ou uma escumadeira rasa de arroz ou de macarrão, ou uma batata média, ou meia concha de feijão, por exemplo, mulheres com IMC > 27 kg/m ² e sedentárias poderão receber apenas seis porções/dia, enquanto homens ativos com peso normal poderão ingerir até 11 porções/dia.	
FIBRAS	20 g – 30 g/dia
Selecionar alimentos integrais ou minimamente processados com baixo índice glicêmico.	
GORDURA TOTAL	25% – 35% das calorias totais
Devem ser evitados alimentos gordurosos em geral como carnes gordas, embutidos, laticínios integrais, frituras, gordura de coco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados e temperados com excesso de óleo ou gordura.	
ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS (AGS)	< 10% das calorias totais
Incluem os ácidos graxos saturados (C8-C16) e os ácidos graxos <i>trans</i> . Recomendar até 7% se LDL-colesterol for > 100mg/dL.	
ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS (AGPI)	até 10% das calorias totais
Incluem os ácidos graxos ômega-3 os quais são encontrados em peixes como salmão, sardinha, cavala e arenque.	
ÁCIDOS GRAXOS MONOINSATURADOS (AGMI)	até 20% das calorias totais
O azeite de oliva possui 77% de AGMI e seu consumo é predominante na dieta Mediterrânea.	
COLESTEROL	< 300 mg/dia
Alguns indivíduos com LDL-colesterol >100 mg/dL podem se beneficiar com uma ingestão diária de colesterol de 200mg/dia ³⁹ (A, 1A).	
PROTEÍNA	0,8 g a 1,0 g/kg peso atual/dia ou 15%
Corresponde a duas porções pequenas de carne magra/dia, que podem ser substituídas pelas leguminosas (soja, grão de bico, feijões, lentilha, etc) e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro. O consumo de peixes deve ser incentivado por sua riqueza em ácidos graxos n-3. Os ovos também podem ser utilizados como substitutos da carne, respeitando-se o limite de duas gemas/semana, em função do teor colesterol. Excessos proteicos devem ser evitados.	

Fonte: I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica³⁹.

Conclusão

As alterações fisiológicas observadas em pacientes psiquiátricos derivadas do uso de neurolépticos afetam de modo negativo o metabolismo destes indivíduos. Essas alterações desregulam sistemas

responsáveis pelo equilíbrio energético, cujas consequências são o aumento de peso e a obesidade. O quadro obeso, por sua vez, acarreta a alta incidência de diversas comorbidades, como hipertensão e diabetes, entre outras. Por fim, classifica-se como síndrome

metabólica a comumente observada associação desses fatores nesses pacientes.

Referências

1. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang & Dale Farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
2. Stroup TS, Gray N. Gestão de efeitos adversos comuns de medicamentos antipsicóticos. *Psiquiatria Mundial*. [periódico online] 2018 [capturado 2019 abr 12]; 17(3): 341-356. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127750/>.
3. Hall JE, Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
4. Owusu-Ansah A, Berko Panyin A, Obirikorang C, Agyare C, Acheampong E, Kwofie S, Odame Anto E, Nsenbah Batu E. Síndrome metabólica entre pacientes esquizofrênicos: um estudo transversal comparativo no cinturão médio de Gana. *Pesquisa e tratamento de esquizofrenia*. [periódico online] 2018 [capturado 2019 abr 08]; 2018 (2018); 6542983. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6046121/>.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. [página na internet]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas na esquizofrenia. [capturado 2019 maio 03]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>.
6. Kondej M, Stępnicki P, Kaczor AA. Abordagem multi-alvo para descoberta de drogas contra a esquizofrenia. *Revista internacional de ciências moleculares*. [periódico online]. 2018 [capturado 2019 abr 08]; 19(10):3105. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213273/>.
7. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. São Paulo: Roca; 2013.
8. Franch Pato CM, Molina Rodríguez V, Franch Valverde JI. Síndrome metabólica e antipsicóticos atípicos: Possibilidade de predição e controle. *Revista de Psiquiatria e Saúde Mental (English Edition)*. [período online] 2017 [capturado 2019 abr 12]; 10(1): 38-44. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939025>.
9. Ono S, Sugai T, Suzuki Y, Yamazaki M, Shimoda K, Mori T, Ozeki Y, Matsuda H, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Okamoto K, Sagae T, Someya T. Colesterol lipoproteína de alta densidade e medicamentos antipsicóticos em pacientes com excesso de peso com esquizofrenia: análise post-hoc de uma pesquisa nacional japonesa. *BMC Psiquiatria*. [periódico online] 2018 [capturado 2019 abr 08]; 18(1): 180. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992846/>.
 10. Mingote S, Chuhma N, Kalmbach A, Thomsen GM, Wang Y, Mihali A et al. Comportamentos dependentes de neurônios dopaminérgicos mediados pela cotransmissão de glutamato. *Elife*. [periódico online]. 2017 [capturado 2019 maio 06]; 6: e27566. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703706>.
 11. Mei YY, Wu DC, Zhou N. Regulação astrocitária da transmissão do glutamato na esquizofrenia. *Psiquiatria da frente*. [periódico online]. 2018 [capturado 2019 maio 06]; 9(544). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232167/>
 12. Meltzer H. Agentes Antipsicóticos e Litio. In: Katzung GB, Masters SB, Trevor AJ, editores. *Farmacologia Básica e Clínica*. Porto Alegre: AMGH; 2014. p. 501.
 13. Standaert DG, Walsh RR. *Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica*. In: Golan DE, Tashjian Jr AH, Armstrong EJ, Armstrong AW editores. *Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. cap. 11.
 14. Li P, Snyder GL, Vanover KE. Medicamentos direcionados à dopamina para o tratamento da esquizofrenia: passado, presente e futuro. *Tópicos atuais em química medicinal*. [periódico online]. 2016 [capturado 2019 abr 08]; 16(29): 3.385-3.403. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112764/>.
 15. Hirsch L, Patten SB, Bresee L, Jette N, Pringsheim T. Antipsicóticos de segunda geração e efeitos colaterais metabólicos: estudo canadense de base populacional. *BJPsych aberto*. [periódico online]. 2018 [capturado 2019 out 01]; 4(4): 256-261.

- Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060488/>.
16. Rey JA. Antipsicóticos. In: Whalen K; Finkel R, Panavelil TA, editores. Farmacologia Ilustrada. São Paulo: Artmed; 2016. p. 147 – 153.
17. Hammoudeh S, Ghuloum S, Mahfoud Z, Yehya A, Abdulhakam A, Al-Mujalli A et al. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes recebendo antipsicóticos no Catar: um estudo comparativo transversal. BMC Psiquiatria. [periódico online] 2018 [capturado 2019 maio 10]; 18(1): 81. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870932/>.
18. MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, Costa-Dookhan KA, Caravaggio F, Gerretsen P et al. Antipsicóticos, efeitos adversos metabólicos e função cognitiva na esquizofrenia. Psiquiatria da Frente. [periódico online]. 2018 [capturado 2019 abr 08]; 9(622). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290646/>.
19. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H et al. Excesso de mortalidade, causas de morte e expectativa de vida em 270.770 pacientes com início recente de transtornos mentais na Dinamarca, Finlândia e Suécia. PloS one. [periódico online]. 2013 [capturado 2019 maio 10]; 8(1): e55176. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555866/>.
20. Sun W, Guo Y, Zhang S, Chen Z, Wu K, Liu Q et al. O transplante de microbiota fecal pode aliviar o trânsito gastrointestinal em ratos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica via regulação da biossíntese de serotonina. BioMed research international. [periódico online] 2018 [capturado 2019 maio 10]; 8308671. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189652/>.
21. García-Alonso D, Morgenstern-Kaplan D, Cohen-Welch A, Lozano-Cuenca J, López-Canales JS. Mecanismos Possíveis Envolvidos no Efeito Vasorelaxant Produzido por Anorexígenos em Anéis Aórticos de Rato. Ciências médicas (Basileia, Suíça). [periódico online] 2019 [capturado 2019 abr 08]; 7(3): 39. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700000/>.

- em: <https://www.mdpi.com/2076-3271/7/3/39>.
22. Siafis S, Tzachanis D, Samara M, Papazisis G. Drogas antipsicóticas: dos perfis de ligação ao receptor aos efeitos colaterais metabólicos. *Current neuropharmacology*, [periódico online]. 2018 [capturado 2019 jun 02]; 16(8): 1210-1223. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6187748/>.
23. Park HJ, Lee SE, Kim HB, Isaacson RE, Seo KW, Song KH. Associação da obesidade com leptina sérica, adiponectina e microflora de serotonina e intestino em cães beagle. *Jornal de medicina interna veterinária*. [periódico online]. 2015 [capturado 2019 jun 02]; 29 (1): 43–50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4858068/?report=classic>
24. Oh CM, Park S, Kim H. Serotonina como um novo alvo terapêutico para diabetes mellitus e obesidade. *Diabetes e metabolism journal*. [periódico online]. 2015 [capturado 2019 jun 02]; 40 (2): 89-98. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4853228/>.
25. Berger M, Gray JA, Roth BL. A biologia expandida da serotonina. Revisão anual de medicina. [periódico online]. 2009 [capturado 2019 jun 02]; 7 (36, 60): 355–366. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864293/>.
26. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP (2016). Influência do triptofano e da serotonina no humor e na cognição com um possível papel do eixo intestino-cérebro. *Nutrients*. [periódico online]. 2016 [capturado 2019 jun 02]; 8 (1): 56. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728667/>.
27. Donovan MH, Tecott LH. Serotonina e a regulação do balanço energético de mamíferos. *Fronteiras em neurociência*. [periódico online]. 2013 [capturado 2019 jun 02]; 7: 36. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608917/>.
28. Carhart Harris RL, Nutt DJ. Serotonina e função cerebral: um conto de dois receptores. *Jornal de psicofarmacologia*. [periódico online]. 2017 [capturado 2019 jun 02]; 31 (9): 1091-1120. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606297/>.
29. Wang S, Che T, Levit A, Shoichet BK, Wacker D, Roth BL. Estrutura do receptor de dopamina D2 ligado ao medicamento antipsicótico atípico risperidona. *Natureza*. [periódico online]. 2018 [capturado 2019 jun 02]; 555 (7695): 269-273. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843546/#R1>.
30. Freyberg Z, McCarthy MJ. A dopamina D₂ receptores e o relógio circadiano reciprocamente mediar as alterações metabólicas induzidas por fármacos antipsicóticos. *NPJ Schizophr*. [periódico online]. 2017 [capturado 2019 jun 02]; 3: 17. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5441531/>.
31. Ishoy PL, Knop FK, Broberg BV, Bak N, Andersen UB, Jorgensen NR, Holst JJ, Glenthoj BY, Ebdrup BH. Efeito do tratamento com agonista do receptor GLP-1 no peso corporal em pacientes obesos tratados com antipsicóticos e esquizofrenia: um estudo randomizado, controlado por placebo. *Diabetes Obes Metab*. [periódico online]. 2017 [capturado 2019 jun 02]; 19 (2): 162-171. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5299524/>.
32. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico Petruzzelli M, D'Urso G, Tesauro M, Rovella V, De Lorenzo A. Impacto da dieta mediterrânea na síndrome metabólica, câncer e longevidade. *Oncotarget*. [periódico online]. 2017 [capturado 2019 out 16]; 8 (5): 8947-8979. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352455/>.
33. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. A obesidade está associada ao acúmulo de macrófagos no tecido adiposo. *J Clin Invest*. [periódico online] 2003 [capturado 2019 out 18]; 112 (12): 1796-808. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC296995/>.
34. Mellendijk L, Wiesmann M, Kiliaan AJ. Impacto da nutrição na circulação e cognição cerebral na síndrome metabólica. *Nutrients*. [periódico online]. 2015 [capturado 2019 jun 02]; 7 (11): 9416-9439. Disponível

- em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663605/>.
35. Parque HK, Ahima RS. Fisiologia da leptina: homeostase energética, função neuroendócrina e metabolismo. *Metabolismo*. [periódico online] 2015 [capturado 2019 out 19] 64 (1): 24-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4267898/>.
36. Jais A, Brüning JC. Inflamação hipotalâmica na obesidade e doença metabólica. *O Jornal de investigação clínica*. [periódico online]. 2017 [capturado 2019 jun 02]; 127 (1), 24-32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199695/>.
37. Gardner-Sood P, Lally J, Smith S, Atakan Z, Ismail K, Greenwood KE et al. Fatores de risco cardiovascular e síndrome metabólica em pessoas com doenças psicóticas estabelecidas: dados básicos do ensaio clínico randomizado controlado IMPaCT. *Psychological medicine*. [periódico online]. 2015 [capturado 2019 out 18]; 45(12): 2619-29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531468/>.
38. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Síndrome metabólica: fisiopatologia, manejo e modulação por compostos naturais. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. [periódico online]. 2017 [capturado 2019 set 10]; 11 (8): 215-225. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933580/>.
39. Negrão CE, Matos LDNJ, Costa AR, Ramalho AC, Pierin AMG, Salles GF, Guimarães JI, Monteiro JB. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/sindromemetabolica.pdf>.
40. Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CF, Macready AL., Fallaize R, O'Donovan CB et al. Efeito da nutrição personalizada na mudança de comportamento relacionado à saúde: evidências do estudo randomizado controlado europeu Food4Me. *Revista Internacional de Epidemiologia*. [periódico online]. 2016 [capturado 2019 out 18]; 46(2): 578-588. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27524815>.