

**"Associação de síndrome metabólica na esquizofrenia:
uma comparação sistemática entre antipsicóticos atípicos
e típicos"**

“Association of metabolic syndrome in schizophrenia: a
systematic comparison between atypical and typical
antipsychotics”

Pedro Leoncini Bussons¹
Lucas Antunes da Silva²
Carolina Pontes Soares³

RESUMO:

A esquizofrenia é um transtorno mental grave, caracterizado por sintomas como alucinações e embotamento afetivo, que exige terapia medicamentosa contínua com antipsicóticos e acompanhamento psicológico ao longo da vida. Contudo, os efeitos adversos dessas medicações, tanto de 1ª quanto de 2ª geração, estão intimamente associados ao desenvolvimento da Síndrome Metabólica (SM), uma complicação que impacta de forma direta a sobrevida dos pacientes. Diante disso, este estudo objetivou avaliar a associação entre o uso de antipsicóticos

¹ Discente do curso de medicina - Universidade Federal do Acre. Contato: pedro.bussons@sou.ufac.br

² Discente do curso de medicina - Universidade Federal do Acre.

³ Docente do curso de medicina - Universidade Federal do Acre.

atípicos (segunda geração), em comparação aos típicos (primeira geração), e a incidência ou prevalência de SM em adultos com esquizofrenia. Trata-se de uma revisão sistemática norteada pelas diretrizes PRISMA, com buscas estruturadas pelo acrônimo PICO nas bases PubMed, Embase e LILACS. Incluíram-se ensaios clínicos e estudos observacionais (2021-2025), com seleção e extração de dados por pares via software Rayyan. Sete estudos compuseram a amostra final, englobando mais de 20.000 pacientes. A curto e médio prazo, os atípicos (sobretudo olanzapina e clozapina) demonstraram risco substancialmente maior para SM, induzindo resistência à insulina precocemente via elevação do fator inibidor de macrófagos (MIF). Contudo, notou-se forte heterogeneidade intraclasse, com a risperidona apresentando perfil metabólico favorável. A longo prazo (5 anos), a suposta superioridade de segurança dos típicos não se sustentou: em indivíduos com sobrepeso basal, antipsicóticos de primeira geração (como haloperidol e tioridazina) induziram obesidade em taxas (42% a 46%) equivalentes ou superiores às da olanzapina. Conclui-se que a dicotomia clássica de segurança metabólica entre antipsicóticos típicos e atípicos é imprecisa. A prescrição exige estrita individualização baseada no estado metabólico prévio do paciente (IMC basal), tornando imperativo o monitoramento cardiometabólico precoce e contínuo, independentemente da classe farmacológica adotada.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Antipsicóticos; Síndrome Metabólica; Ganho de Peso; Revisão Sistemática.

ABSTRACT:

Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by symptoms such as hallucinations and blunted affect, requiring continuous pharmacological therapy with antipsychotics and lifelong psychological support. However, the adverse effects of these medications, both first- and second-generation, are closely associated with the development of Metabolic Syndrome (MetS), a complication that directly impacts patient survival. Therefore, this study aimed to evaluate the association between the use of atypical antipsychotics (second generation), compared to typical ones (first generation), and the incidence or prevalence of MetS in adults with schizophrenia. This is a systematic review guided by the PRISMA guidelines, with PICO-structured

searches in PubMed, Embase, and LILACS databases. Clinical trials and observational studies (2021-2025) were included, with peer selection and data extraction using the Rayyan software. Seven studies comprised the final sample, encompassing over 20,000 patients. In the short to medium term, atypicals (especially olanzapine and clozapine) showed a substantially higher risk for MetS, inducing early insulin resistance via the elevation of macrophage migration inhibitory factor (MIF). However, strong intraclass heterogeneity was noted, with risperidone presenting a favorable metabolic profile. Long-term (5 years), the supposed safety superiority of typicals was not sustained: in individuals with baseline overweight, first-generation antipsychotics (such as haloperidol and thioridazine) induced obesity at rates (42% to 46%) equivalent to or higher than those of olanzapine. In conclusion, the classic dichotomy of metabolic safety between typical and atypical antipsychotics is inaccurate. Prescription requires strict individualization based on the patient's prior metabolic state (baseline BMI), making early and continuous cardiometabolic monitoring imperative, regardless of the adopted pharmacological class.

Keywords: Schizophrenia; Antipsychotic Agents; Metabolic Syndrome; Weight Gain; Systematic Review.

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e grave, de etiologia multifatorial — envolvendo uma combinação de predisposições genéticas, alterações neurobiológicas e fatores ambientais. Atualmente, estima-se que 1 a cada 300 pessoas em todo o mundo tenha o diagnóstico do transtorno, resultando em aproximadamente 24 milhões de indivíduos acometidos [1,2,3]. Segundo a Associação Americana de Psiquiatria (APA), por meio do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a patologia é caracterizada por anormalidades em um ou mais de cinco domínios principais: delírios, alucinações, pensamento e discurso desorganizados, comportamento motor grosseiramente desorganizado ou anormal (incluindo catatonia) e sintomas negativos [4]. Devido ao profundo impacto desses sintomas na funcionalidade e na qualidade de vida do sujeito, a doença exige acompanhamento psiquiátrico e psicoterápico contínuos.

O manejo da esquizofrenia requer uma abordagem multimodal, sendo a farmacoterapia o pilar central para o controle sintomático. O uso contínuo de medicamentos antipsicóticos reduz o risco de recaídas em duas a seis vezes quando comparado a pacientes não tratados [5,6]. Historicamente, esses fármacos são divididos em duas categorias: os antipsicóticos de primeira geração (típicos), que atuam predominantemente pelo forte antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2, e os antipsicóticos de segunda geração (atípicos), que combinam o bloqueio D2 ao antagonismo de receptores serotoninérgicos. Embora a evolução farmacodinâmica da segunda geração tenha trazido benefícios, especialmente na redução de sintomas extrapiramidais, ela introduziu um novo e severo desafio clínico: o alto risco de efeitos adversos metabólicos [6,7].

O impacto dessa toxicidade metabólica culmina frequentemente no desenvolvimento da Síndrome Metabólica (SM), caracterizada por um conjunto de alterações sistêmicas que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica (HAS) [8]. A presença dessa síndrome desencadeia consequências devastadoras para o organismo: triplica o risco de desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV), eleva em cinco vezes as chances de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e duplica o risco de morte prematura, independentemente da causa [8].

Conseqüentemente, o uso de antipsicóticos — sobretudo os de segunda geração — tem sido diretamente implicado no aumento da prevalência de obesidade e SM nesta população. Esse fator contribui decisivamente para uma menor expectativa de vida em indivíduos com esquizofrenia, uma vez que o elevado risco cardiovascular os predispõe a eventos fatais, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, com incidência de duas a três vezes maior se comparado a indivíduos sem a síndrome [9,10]. Apesar dessa forte associação teórica, a prática clínica a longo prazo revela nuances complexas na segurança metabólica de ambas as classes, exigindo uma análise rigorosa das evidências atuais para guiar a conduta médica de forma mais segura.

Diante deste cenário, a presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar a associação do tratamento com antipsicóticos atípicos (intervenção), em

comparação aos antipsicóticos típicos (controle), na incidência e prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes adultos diagnosticados com esquizofrenia.

2. METODOLOGIA DE PESQUISA

Trata-se de revisão sistemática elaborada conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A presente revisão sistemática foi norteadada pela seguinte pergunta de pesquisa: "Em pacientes adultos com esquizofrenia (P), qual é a associação do tratamento com antipsicóticos atípicos (I), em comparação com antipsicóticos típicos (C), na incidência ou prevalência de síndrome metabólica (O)?" Para estruturar a elegibilidade dos estudos e a estratégia de busca, foi utilizado o acrônimo PICO.

Foram realizadas busca sistemática nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde - BVS) e Embase.

A estratégia de busca foi estruturada em três constructos centrais, derivados dos componentes da pergunta PICO: (1) a população, (2) a intervenção e (3) o desfecho. Para cada constructo, foram combinados descritores controlados (MeSH para PubMed; DeCS para BVS/LILACS) e palavras-chave de texto livre, utilizando o operador booleano 'OR'. Em seguida, os três constructos foram conectados pelo operador 'AND' para garantir a especificidade da busca. A estratégia final utilizada na base de dados PubMed, que serviu de modelo para as demais, está detalhada a seguir:

Constructo 1: População (Esquizofrenia). ("Schizophrenia"[Mesh] OR "Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders"[Mesh] OR schizophrenia*[tiab] OR schizophrenic*[tiab])

Constructo 2: Intervenção (Antipsicóticos). ("Antipsychotic Agents"[Mesh] OR antipsychotic*[tiab] OR "atypical antipsychotic*" [tiab] OR "second generation antipsychotic*" [tiab] OR olanzapine[tiab] OR risperidone[tiab] OR quetiapine[tiab] OR aripiprazole[tiab] OR clozapine[tiab])

Constructo 3: Desfecho (Síndrome Metabólica e seus componentes). ("Metabolic Syndrome"[Mesh] OR "Metabolic Syndrome"[tiab] OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR dyslipidemia*[tiab] OR "Hyperglycemia"[Mesh] OR hyperglycem*[tiab] OR "Hypertension"[Mesh] OR hypertension[tiab] OR "Weight Gain"[Mesh] OR "weight

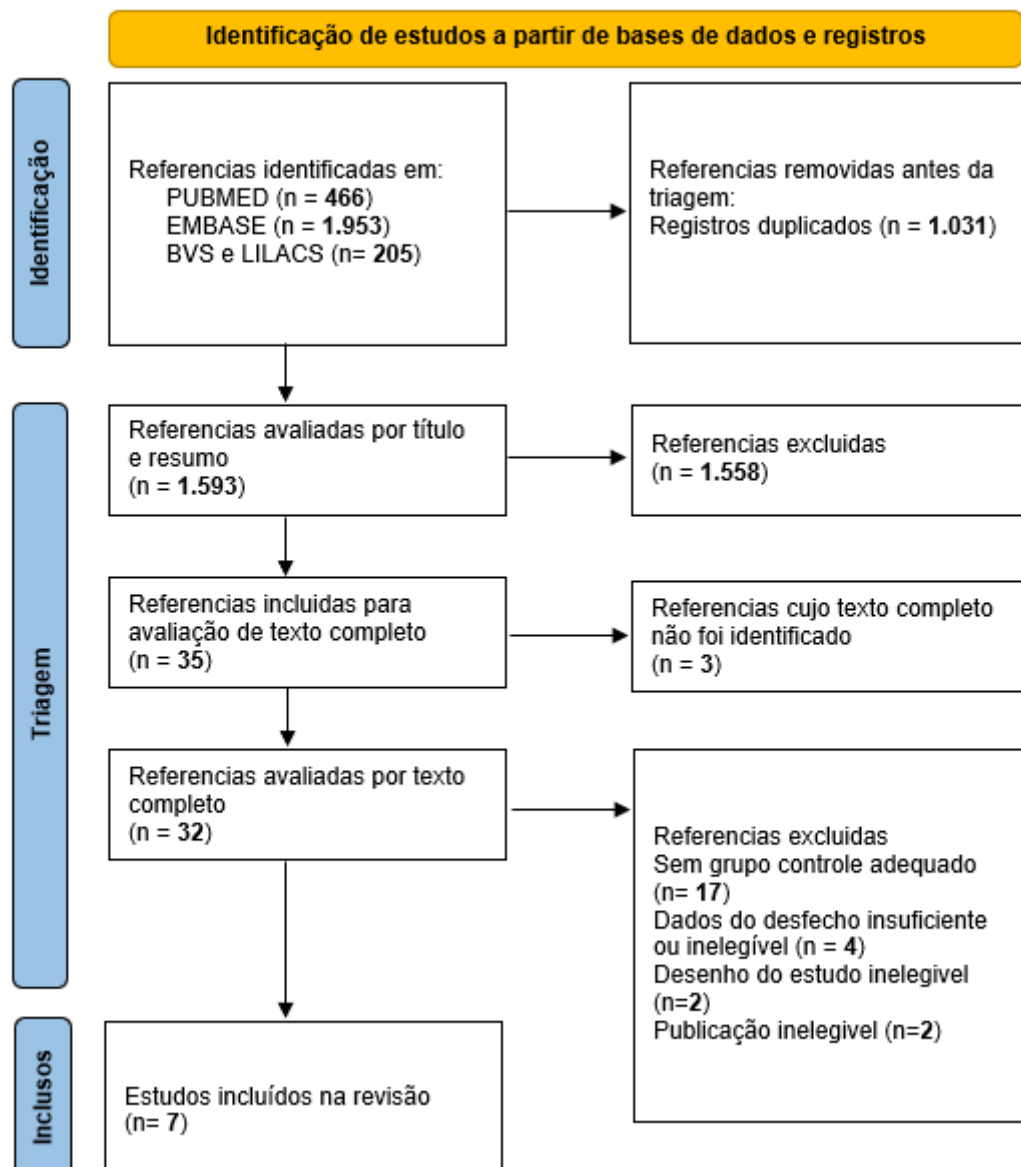
gain"[tiab] OR "Obesity, Abdominal"[Mesh] OR "waist circumference"[tiab] OR "Insulin Resistance"[Mesh])

Para a seleção final dos artigos, foram utilizados critérios de elegibilidade baseados no desenho do estudo e na adequação dos dados, incluindo apenas estudos com dados originais, especificamente Ensaio Clínico Randomizado, estudos de Coorte (prospectivos ou retrospectivos) e estudos Caso-Controle. E foram excluídos as revisões de literatura (sistemáticas, narrativas ou metanálises), editoriais, cartas ao editor, relatos de caso e resumos de congresso, estudos cujos dados foram publicados em mais de um artigo (publicações duplicadas), artigos que, após a leitura completa, não apresentavam dados quantitativos ou qualitativos suficientes sobre os desfechos de interesse para permitir a extração e análise, e por fim excluído aqueles estudos que não incluíam um grupo de comparação (ex: estudos de braço único avaliando apenas os efeitos de antipsicóticos atípicos)

Os artigos triados da seguinte forma: (I) Busca de artigos nas bases de dados (II) resultados da busca foram importados para o software Rayyan; (III) leitura de títulos e resumos, com análise de acordo com os critérios de elegibilidade e; (IV) análise de texto completo dos trabalhos, sendo incluídos na revisão sistemática apenas aqueles requeridos pelos critérios de inclusão e não possuísem nenhum dos critérios de exclusão. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos por um pesquisador em uma planilha padronizada no Microsoft Excel e, posteriormente, verificados por um segundo pesquisador para garantir a acurácia. Os campos de extração incluíram: (1) identificação do estudo (nome do autor principal, ano); (2) objetivo do estudo; (3) método de estudo (tipo de estudo, população e amostra); (4) resultados; (5) conclusão. Para aumentar a confiança na seleção dos artigos, todas as etapas de busca e seleção foram revisadas independentemente por dois pesquisadores que, após a leitura de todos os artigos, entraram em acordo para estabelecer quais deles atendiam aos critérios de inclusão. As buscas foram realizadas nas bases de literatura PubMed, Biblioteca Virtual em saúde (BVS) e Embase que resultaram em 2.624 artigos. O principal motivo de exclusão na filtragem por título foi o foco em outros assuntos, a artigos com a timeline fora do período estudado e amostras que não incluem humanos. Foram excluídos 1.031 artigos por duplicidade. O fluxograma prisma em anexo demonstra cada etapa da inclusão destes artigos (**Figura 1**). Após a filtragem por leitura de títulos e resumos,

35 artigos passaram para leitura de texto completo. Nesta etapa, artigos foram excluídos principalmente por não terem foco na comparação entre antipsicóticos típicos e atípicos na associação de síndrome metabólica e esquizofrenia, excluído também amostras que não utilizaram grupo controle, e estudos que não analisaram a incidência ou prevalência da síndrome metabólica e/ou seus componentes em pacientes diagnosticados com esquizofrenia. Ao final da coleta, foram incluídos na revisão 07 artigos.

Figura 1. Fluxograma prisma demonstrando cada etapa da inclusão destes artigos.



Fonte: Prisma 2020

3. RESULTADOS

Dentre os sete estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade incluídos nesta revisão, todos foram publicados entre 2021 e 2025 e apresentam uma diversidade geográfica e metodológica. A maioria dos estudos foi conduzida na Ásia (n=4, sendo dois na China e dois na Índia), com os demais sendo realizados no Reino Unido (n=1), Estados Unidos (n=1) e África do Sul (n=1). A evidência compreendeu uma variedade de desenhos de estudo, incluindo dois estudos de coorte prospectivos, dois de coorte retrospectivos, dois estudos transversais e um ensaio clínico randomizado, somando um total de mais de 20.000 pacientes. O tempo de acompanhamento dos pacientes variou consideravelmente, desde estudos transversais que realizaram uma única medição, até uma coorte com seguimento de 5 anos. Todos os estudos incluídos realizaram uma comparação direta entre pelo menos um antipsicótico típico e um atípico (**Tabela 1**). Na tabela 2 foram analisados os marcadores da síndrome metabólica relacionados com a esquizofrenia.

Tabela 1. Características detalhadas de cada estudo

| AUTOR/ANO | PAÍS | DESENHO | N | POPULAÇÃO | INTERVENÇÃO (ATÍPICOS) | COMPARADOR (TÍPICOS) | SEGUIMENTO |
|---------------------------|------------|----------------------|--------|------------------------------|---|---|-------------|
| Chen et al., 2024 | China | Transversal | 530 | Esquizofrenia + controles | Olanzapina, Clozapina, Risperidona, Quetiapina, Aripiprazol | Clorpromazina | Ponto único |
| Cao et al., 2025 | China | Coorte longitudinal | 469 | Esquizofrenia sem SM inicial | Olanzapina, Clozapina, Risperidona, Quetiapina | Típicos (grupo referência) | 2 anos |
| Heald et al., 2025 | Inglaterra | Coorte retrospectiva | 17.570 | Primeiro episódio psicótico | Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Aripiprazol | Haloperidol, Clorpromazina, outros FGAs | 5 anos |

| | | | | | | | |
|----------------------------------|---------------|--------------------|-------|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-------------|
| Anupama et al., 2023 | Índia | Ensaio clínico | 120 | Esquizofrenia (ICD-10) | Olanzapina, Risperidona | Haloperidol | 18 meses |
| Nkondo-Nkaba et al., 2021 | África do Sul | Transversal | 30 | Pacientes crônicos | Clozapina, Risperidona, Olanzapina | Haloperidol, Zuclopentixol | Ponto único |
| Khander et al., 2022 | EUA | Coorte | 8.669 | Esquizofrenia (novos usuários) | Alto risco ganho ponderal | Baixo risco ganho ponderal | 24 meses |
| Maravi et al., 2022 | Índia | Coorte prospectiva | 41 | Esquizofrenia drug-naive | Olanzapina | Trifluoperazina | 4 meses |

Tabela 2. Avaliação da relação da esquizofrenia em relação a síndrome metabólica

| AUTOR/ANO | SM (%) ATÍPICOS | SM (%) TÍPICOS | GANHO DE PESO | GLICEMIA | TRIGLICERÍDEOS | HDL | PRESSÃO ARTERIAL | PRINCIPAL ACHADO |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------|-----------|-------------------------------|-------|------------------|--|
| Chen et al., 2024 | Não avaliado | Não avaliado | ↑ RCQ | ↑ HOMA-IR | ↑ TG (Clozapina, Aripiprazol) | ↓ HDL | NA | Associação positiva entre MIF e alterações metabólicas em AAPs |
| Cao et al., 2025 | Olanzapina 40%; Clozapina 50% | Referência | NA | NA | NA | NA | NA | Maior risco de SM com Olanzapina (HR 1,78) e Clozapina (HR 2,01) |
| Heald et al., 2025 | Até 43% evoluíram | Até 11% obesidade | ↑ significativo | NA | NA | NA | NA | Ganho ponderal |

| | | | | | | | | |
|----------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------|----|---------------|----|----|--|
| | para obesidade | | | | | | | expressivo nos primeiros 5 anos |
| Anupama et al., 2023 | Olanzapina 26,2%; Risperidona 22% | Haloperidol 6,7% | ↑ significativo | ↑ | ↑ | ↓ | ↑ | Atípicos associados a maior SM |
| Nkondo-Nkaba et al., 2021 | Sem diferença significativa | Sem diferença significativa | Similar | NA | NA | NA | NA | Alto risco CV independente da classe |
| Khander et al., 2022 | 13% | 16% | NA | NA | NA | NA | NA | SM precoce não dependente apenas do risco de peso |
| Maravi et al., 2022 | 60% | 19,4% | ↑ | ↑ | Sem diferença | ↓ | ↑ | Atípicos associados a maior incidência de SM |

4. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar a associação entre o tratamento com antipsicóticos atípicos (segunda geração) e a incidência ou prevalência de Síndrome Metabólica (SM) em pacientes adultos com esquizofrenia, comparando-os aos antipsicóticos típicos (primeira geração). Os achados gerais corroboram a literatura clássica ao demonstrar que, de modo global, os antipsicóticos de segunda geração estão associados a um risco substancialmente maior de desregulação cardiometabólica. Em avaliações de curto a médio prazo, a diferença de incidência é clinicamente marcante. O estudo de coorte de Maravi et al.

(2022) [11], por exemplo, evidenciou que 60% dos pacientes em uso de olanzapina desenvolveram SM em apenas quatro meses, contrastando com 19,4% no grupo tratado com trifluoperazina. Essa tendência foi validada no ensaio clínico de Anupama et al. (2023) [12], no qual a incidência de SM ao longo de 18 meses foi de 26,2% para a olanzapina e apenas 6,7% para o haloperidol, confirmando o perfil metabolicamente mais neutro deste último.

Apesar dessa tendência global apontar para um maior risco atrelado aos atípicos, os dados desta revisão evidenciam que agrupar todos os medicamentos de segunda geração na mesma categoria de risco é uma simplificação inadequada, dada a forte heterogeneidade intraclasse. O estudo de Cao et al. (2025) [13] ilustra claramente essa nuance ao demonstrar que a olanzapina (HR = 1.78) e a clozapina (HR = 2.01) são os principais vetores do risco metabólico elevado. Em contrapartida, o mesmo estudo revelou que a quetiapina e a risperidona não apresentaram diferença estatisticamente significativa na indução de SM quando comparadas aos típicos. Esse achado é suportado por Anupama et al. (2023) [12], que também sugere a risperidona como uma alternativa atípica mais segura, reforçando a necessidade de individualização da prescrição com base no perfil de cada fármaco, e não apenas na sua geração.

Por outro lado, extrapolar esses achados para presumir a segurança absoluta dos antipsicóticos típicos a longo prazo é um erro clínico, especialmente ao desconsiderar o estado metabólico prévio do paciente. Análises populacionais em cenários de "mundo real" desafiam a noção de que medicamentos de primeira geração são invariavelmente protetores. A extensa coorte retrospectiva de Heald et al. (2025) [14], que acompanhou mais de 17.000 pacientes por cinco anos, ilustra perfeitamente essa dinâmica. Os autores demonstraram que, em pacientes que iniciam o tratamento com o IMC normal, os atípicos de fato lideram a transição para obesidade (atingindo 16% com olanzapina e quetiapina, em comparação a taxas de 7% a 11% dos típicos). Entretanto, para pacientes que já apresentavam sobrepeso basal, o cenário se transforma: os antipsicóticos típicos impulsionaram a evolução para obesidade em taxas equivalentes ou até superiores às dos maiores atípicos, atingindo 46% com a tioridazina e 42% com o haloperidol, comparados a 43% da olanzapina. Esse achado crítico se alinha ao estudo de Nkondo-Nkaba et al. (2021) [15], que revelou que, em pacientes crônicos (com mais de dois anos de doença), o

IMC médio da amostra se manteve na faixa de obesidade grau I, independentemente da geração do antipsicótico prescrito. Esse nivelamento tardio do risco pode ser parcialmente explicado pelo "viés de prescrição" apontado por Khander et al. (2022) [16] — no qual médicos tendem a prescrever drogas teoricamente de menor risco metabólico para pacientes que já estão ganhando peso, mascarando diferenças de incidência —, somado ao fato de que a própria esquizofrenia carrega fatores de risco intrínsecos e severos para o sedentarismo e hábitos dietéticos inadequados.

Para compreender a disparidade nos perfis de segurança entre as classes, é crucial analisar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes. A desregulação metabólica induzida por esses fármacos não se limita ao aumento do apetite mediado por receptores histaminérgicos (H1) ou serotoninérgicos (5-HT_{2C}). O estudo transversal de Chen et al. (2024) [17] trouxe uma contribuição elucidadora ao associar os atípicos à elevação do fator inibidor de macrófagos (MIF). Esta via inflamatória específica eleva significativamente a resistência à insulina (HOMA-IR) e altera o metabolismo lipídico (reduzindo o HDL-c e elevando LDL e triglicerídeos, especialmente com clozapina e olanzapina), de forma muito mais pronunciada do que as vias ativadas pelos antipsicóticos típicos. Isso sugere que o dano insulínico e endotelial precede o ganho de peso propriamente dito, exigindo monitoramento laboratorial precoce.

Os achados desta revisão sistemática, contudo, devem ser interpretados à luz de certas limitações metodológicas inerentes à literatura disponível. Observou-se considerável heterogeneidade nos desenhos dos estudos incluídos, englobando desde ensaios clínicos controlados até coortes retrospectivos e estudos transversais. Além disso, o tempo de seguimento variou drasticamente, desde análises de ponto único até acompanhamentos longitudinais de cinco anos (Heald et al., 2025) [14], o que impacta diretamente a incidência cumulativa da síndrome metabólica. A diversidade nos critérios diagnósticos e na mensuração dos parâmetros cardiometabólicos entre as populações asiáticas, africanas e ocidentais também pode introduzir vieses na comparação direta dos percentuais de prevalência.

Em suma, as evidências sintetizadas indicam que a escolha do regime antipsicótico exige uma abordagem altamente individualizada. Embora antipsicóticos atípicos como olanzapina e clozapina representem os maiores riscos para o desenvolvimento de Síndrome Metabólica, opções como a risperidona e o aripiprazol mostram-se alternativas viáveis com perfil de segurança mais próximo aos medicamentos de primeira geração. Por fim, fica evidente que prescrever um antipsicótico típico não anula o risco a longo prazo. O monitoramento clínico e laboratorial contínuo — englobando circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia de jejum e perfil lipídico — deve ser um pilar obrigatório na prática psiquiátrica e da medicina de família para todo paciente com esquizofrenia, mitigando assim a morbimortalidade cardiovascular nesta população vulnerável.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permite concluir que, de modo geral, o tratamento com antipsicóticos atípicos (segunda geração) apresenta uma associação significativamente maior com a incidência e prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes adultos com esquizofrenia, quando comparado ao uso de antipsicóticos típicos (primeira geração). Essa disparidade é impulsionada majoritariamente por fármacos específicos, como a olanzapina e a clozapina, cujos mecanismos deletérios transcendem o simples ganho de peso, envolvendo vias inflamatórias precoces, como a elevação do fator inibidor de macrófagos (MIF), que induzem resistência à insulina e dislipidemia de forma mais severa do que os medicamentos de primeira geração.

Contudo, os achados deste estudo demonstram que a dicotomia clínica que classifica os atípicos como "perigosos" e os típicos como "seguros" do ponto de vista metabólico é uma generalização imprecisa e potencialmente danosa a longo prazo. Evidenciou-se uma forte heterogeneidade intraclasse, na qual opções atípicas como a risperidona apresentam um perfil de segurança favorável, equiparável aos de primeira geração. Mais criticamente, quebrou-se o paradigma da segurança absoluta dos antipsicóticos típicos: em pacientes que já iniciam o tratamento com sobrepeso basal, fármacos de primeira geração (como haloperidol e tioridazina) mostraram-se capazes de induzir taxas de obesidade equivalentes ou até superiores às dos antipsicóticos atípicos de alto risco ao longo dos anos.

Do ponto de vista prático e científico, conclui-se que a escolha do regime antipsicótico deve transcender a simples categorização por "gerações" farmacológicas, exigindo uma prescrição estritamente individualizada e guiada pelo estado metabólico prévio do paciente, em especial o IMC basal. Essa necessidade já se reflete na dinâmica da prática clínica atual, na qual observa-se uma forte tendência dos prescritores em antecipar o risco metabólico e adaptar a escolha da molécula empiricamente, com o objetivo de poupar indivíduos que já apresentam vulnerabilidades prévias. No entanto, é urgente transformar essa conduta empírica em protocolos padronizados. Assim, torna-se imperativo que as diretrizes estabeleçam a obrigatoriedade de um monitoramento cardiometabólico rigoroso, precoce e contínuo para todo paciente com esquizofrenia, independentemente da medicação adotada. Por fim, recomenda-se que pesquisas futuras adotem desenhos longitudinais de longo prazo e critérios diagnósticos unificados para a Síndrome Metabólica, visando elucidar de forma definitiva o impacto cumulativo dessas medicações na morbimortalidade cardiovascular desta população.

REFERÊNCIAS

1. MCCUTCHEON, R. A.; REIS, M. T.; HOWES, O. D. Esquizofrenia: uma visão geral. **JAMA Psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 201-210, 2019.
2. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Schizophrenia*. **Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2023**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. Acesso em: 17 set. 2024.
3. WADA, M. et al. Disfunção dopaminérgica e desequilíbrio excitatório/inibitório na esquizofrenia resistente ao tratamento e novas terapias neuromodulatórias. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 7, p. 2950–2967, 20 abr. 2022.
4. American Psychiatric Association (APA). **Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais DSM-V®**. Porto Alegre: Artmed; 2013. <http://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>

5. LARIJANI, B. et al. Modelos e terapias baseados em células-tronco: uma abordagem chave para o tratamento da esquizofrenia. **Cell and Tissue Banking**, v. 22, n. 2, p. 207–223, 2 jan. 2021.
6. KISHIMOTO, T. et al. *Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons.* **World Psychiatry**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 208–224, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20633>.
7. MAURUS, I. et al. O exercício como tratamento adicional em indivíduos com esquizofrenia: resultados de um grande ensaio clínico randomizado multicêntrico. **Psychiatry Research**, v. 328, p. 115480–115480, 1 out. 2023.
8. OLIVEIRA, L. V. A.; SANTOS, B. N. S.; MACHADO, Í. E.; MALTA, D. C.; VELASQUEZ-MELENDZ, G.; FELISBINO-MENDES, M. S. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva** [online], 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/>. Acesso em: 14 out. 2024.
9. WU, H. et al. *Antipsychotic-induced weight gain: dose-response meta-analysis of randomized controlled trials.* **Schizophrenia Bulletin**, [S.l.], v. 48, n. 3, p. 643–654, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab137>.
10. RIVANA cohort study. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the **RIVANA cohort.** **Cardiovascular Diabetology**, 2023.
11. MARAVI, P. et al. Recent Onset Cardiometabolic Effects amongst Patients Started on Psychotropics: A Cohort Study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 16, n. 10, p. VC13-VC16, 2022.
12. ANUPAMA, V.; RAJ B., N.; ALI, F. The emergence of metabolic syndrome due to second-generation antipsychotics as compared with conventional (typical) antipsychotics. **Journal of Cardiovascular Disease Research**, v. 14, n. 10, p. 1902-1906, 2023.
13. CAO, B.-F. et al. Effects of second-generation antipsychotics and long-term atherogenic indices trajectories on metabolic syndrome in patients with schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 282, p. 150-157, 2025.
14. HEALD, A. et al. Impact of Early Antipsychotic Prescription Choice on Weight Gain in the First 5 Years of Psychotic Illness: a Retrospective Cohort Study. **Neurology and Therapy**, v. 14, n. 4, p. 1657-1670, 2025.

15. NKONDO-NDABA, M. P. et al. Influence of first- and second-generation antipsychotics on anthropometric parameters of male psychiatric patients. **South African Journal of Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. a1772, 2022.
16. KHANDKER, R. et al. Cardiometabolic outcomes among schizophrenia patients using antipsychotics: the impact of high weight gain risk vs low weight gain risk treatment. **BMC Psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 133, 2022.
17. CHEN, X. et al. High circulating MIF levels indicate the association with atypical antipsychotic-induced adverse metabolic effects. **Translational Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 210, 2024.