

SÍNDROME METABÓLICA EM PESSOAS COM ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA

Metabolic Syndrome in Patients with Refractory Schizophrenia

Leonardo Ramos da Rocha¹
Bruna Fernanda Krull dos Santos²
Giovana Jorge Garcia³

Artigo encaminhado: 22/11/2019
Artigo aceito para publicação: 21/12/2023

RESUMO

A esquizofrenia caracteriza-se, do ponto de vista clínico, por sintomas negativos, positivos, cognitivos e comportamentais. No tratamento, a clozapina é indicada para casos refratários. Esta droga é considerada eficaz, entretanto a síndrome metabólica (SM) apresenta-se como um dos principais efeitos adversos. Os pacientes esquizofrênicos já possuem altas taxas de mortalidade associadas principalmente a problemas secundários ao tratamento, como sedentarismo e distúrbios metabólicos. No Centro de Atenção Psicossocial de Maringá-PR, acompanhou-se mensalmente um grupo de pacientes com esquizofrenia em uso de clozapina para cuidados relacionados a efeitos adversos. O objetivo da pesquisa foi identificar a ocorrência da síndrome metabólica neste grupo, correlacionando com a intensidade da esquizofrenia e com a dose de tratamento, além do acometimento na qualidade de vida. Foram aplicados os questionários *Brief Psychiatric Rating Scale* e *Quality of Life Scale*, coletados dados antropométricos e analisados exames laboratoriais de 12 adultos, entre 25-60 anos, por quatro encontros. Por análise quantitativa, notou-se predomínio dos homens na psicopatologia estudada e das mulheres na síndrome metabólica. Os sintomas negativos obtiveram maior pontuação e os maiores escores gerais de psicopatologia correspondem aos pacientes que

¹ Médico graduado pela Universidade Cesumar (UniCesumar). Residente de Psiquiatria na Universidade Estadual de Maringá (UEM). leonardofoznet@hotmail.com

² Médica graduada pela Universidade Cesumar (UniCesumar). Residente de Pediatria na Universidade Estadual de Maringá (UEM). brunakrull@hotmail.com

³ Médica Psiquiatra, com graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná e residência médica em Psiquiatria pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Doutora em medicina na área da saúde mental pela Universidade de São Paulo (USP). giovanaajgarcia15@gmail.com

ingerem maiores doses do medicamento. A síndrome metabólica foi caracterizada principalmente por maior circunferência abdominal e maiores índices de triglicerídeos, independente da dose medicamentosa. Quanto à qualidade de vida é notório o acometimento na interação familiar e com o entrevistador, sendo deficitária nos âmbitos laboral e afetivo-sexual. Foram realizados psicoeducação e encaminhamento clínico, quando necessário, além de estimulado o convívio interpessoal entre os membros do grupo.

Palavras-chave: Clozapina. Psicopatologia. Qualidade de Vida. Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

Schizophrenia is characterized, from a clinical viewpoint, by negative, positive, cognitive and behavioral symptoms. Antipsychotic medications are used for treatment, being clozapine the drug-of-choice for refractory cases. It is an excellent drug; however, it has metabolic syndrome (MS) as one of the main adverse effects. Due to the treatment, schizophrenic patients already have high mortality rates mainly associated with secondary problems, such as sedentary lifestyle and metabolic disorders. A group of patients with schizophrenia was monthly monitored at the Center for Psychosocial Care in Maringá – PR for adverse effects supervision. The objective of the research was to identify the occurrence of MS in this group, with correlation between the intensity of schizophrenia symptoms and the treatment dose of clozapine, in addition to the impairment in quality of life (QL). The Brief Psychiatric Rating Scale and the Quality of Life Scale questionnaires were applied, anthropometric data were collected and laboratory tests were analyzed. Twelve adults between 25-60 years old participated in this cross-sectional study during four meetings. By quantitative analysis, there was a predominance of men in the studied psychopathology and women in MS. Negative symptoms had higher scores, and the highest general psychopathology scores corresponded to patients who ingested higher doses of the drug. MS was mainly characterized by higher

abdominal circumference and triglycerides, regardless of drug dose. Finally, the QL is notorious in family interaction and with the interviewer, being deficient in the workplace and affective-sexual scores. Psychoeducation and clinical referral were performed in patients, besides stimulating interpersonal conviviality among members of the group.

Keywords: Clozapine. Metabolic syndrome. Psychopathology. Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental visto como uma complexa síndrome, podendo manifestar-se em diferentes aspectos através de sinais e sintomas positivos (delírios e alucinações), desorganização da fala e comportamento, sintomas negativos (embotamento social, anedonia e menor volição) e cognitivos (déficits na memória, na atenção e realização de tarefas) dentre outros (KAHN R. S. *et al*, 2015), comumente iniciando-se com alterações de humor e retraimento social, seguindo-se do primeiro episódio psicótico (HOWES; MURRAY, 2014). Apesar de ainda desconhecida, sua fisiopatologia é classicamente baseada em hipóteses envolvendo disfunções de neurotransmissores, como dopamina, serotonina e glutamato. A dopamina destaca-se, entre essas teorias, uma vez que atua no sistema nervoso central em vias dopaminérgicas envolvidas na fisiopatogenia dos sintomas da esquizofrenia (PATEL *et al.*, 2014).

A via mesolímbica está relacionada à ocorrência dos sintomas positivos, enquanto a via mesocortical aos sintomas negativos e cognitivos. A via tuberoinfundibular está envolvida na elevação da prolactina diante da redução da dopamina (HOWES; MURRAY, 2014), já a via nigroestriatal está envolvida no desenvolvimento dos sintomas motores extrapiramidais devido a uma redução da dopamina em suas regiões. Essas duas últimas vias podem ser

envolvidas durante o uso de antipsicóticos, sendo relacionadas aos efeitos colaterais do tratamento. Contudo, é desconhecida a causa definitiva para o desbalanço desses neurotransmissores. Ademais, admite-se que ocorra o envolvimento de fatores genéticos, hereditários, ambientais e também de outros neurotransmissores, como o glutamato, confluindo assim com a multiplicidade de fenótipos observados nos quadros de esquizofrenia (MUESER; MCGURK, 2004).

O tratamento da esquizofrenia é baseado na multidisciplinariedade através de um manejo psicossocial e psicofarmacológico (MUESER; MCGURK, 2004). Visto que a experiência da doença tende a ser desconcertante e ameaçadora para o paciente, este, muitas vezes, sente-se alienado e afastado da sociedade, o que reforça o seu próprio sentimento de desvalorização. Diante disso, encontramos uma taxa de 10% de suicídio dentre indivíduos com este transtorno, reforçando a necessidade do cuidado intensivo e psicoterápico (DICKERSON; LEHMAN, 2006).

A farmacoterapia compreende o uso dos antipsicóticos para redução dos sintomas e prevenção de novos quadros agudos (MUESER; MCGURK, 2004). Essa classe farmacológica possui convencionalmente duas divisões. Os antipsicóticos típicos, ou de primeira geração, que são medicações consideradas muito eficientes no manejo dos sintomas positivos através do potente antagonismo aos receptores dopaminérgicos. Entretanto, podem desencadear quadros de sintomas extrapiramidais pela ação na via nigroestriatal, mesmo quando usados em doses terapêuticas, favorecendo, assim, a não adesão ao tratamento (PATEL *et al.*, 2014).

Já os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, foram desenvolvidos visando reduzir a ocorrência dos efeitos colaterais das drogas de primeira geração, além de serem superiores para a sintomatologia negativa: não reduzem expressivamente a dopamina na via mesocortical, possuindo um antagonismo maior nos receptores serotoninérgicos do tipo 5HT_{2A} (PATEL *et al.*, 2014).

Para sistematizar o tratamento da esquizofrenia pode-se utilizar o algoritmo criado pelo *International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP) (www.ipap.org). Este orienta iniciar o tratamento com o uso de um antipsicótico atípico por quatro a seis semanas, podendo ser um antipsicótico típico caso aqueles não estejam disponíveis. Se os sintomas persistirem, ainda que o tratamento esteja em dose adequada e regular, deve-se tentar uma troca por uma segunda medicação antipsicótica também atípica, quando possível, ou típica no caso de impossibilidade da outra classe, por mais quatro a seis semanas.

Sabe-se que 20 a 60% dos pacientes não respondem a esse tratamento convencional, mesmo quando corretamente instituído e aderido. Nesses casos, denominados de refratários, a clozapina torna-se a droga de escolha, ainda que apresente uma ampla gama de efeitos adversos (BERARDIS *et al.*, 2018). Essa droga é considerada a mais efetiva dentre todas as disponíveis para tratamento da esquizofrenia, mas não é utilizada como primeira escolha devido à grande probabilidade de não adesão do paciente frente aos efeitos colaterais como sedação, ganho de peso e obesidade, sialorreia e a síndrome metabólica (SM) (SOLMI *et al.*, 2017). A SM, presente em aproximadamente 30% da população brasileira, corresponde a fatores de origem metabólica, os quais favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) (PENALVA, 2008). O quadro caracteriza-se por dislipidemia, hipertensão arterial, hiperglicemia e obesidade abdominal (ALBERTI *et al.*, 2009).

Considerando sua crescente prevalência, nota-se que nas últimas décadas aumentou-se o consumo de dietas ricas em gorduras e carboidratos, além da adoção de estilos de vida sedentários (ALBERTI *et al.*, 2009). Soma-se a essas variáveis o hábito tabagista (KHAN, 2012), fazendo da síndrome um problema de saúde pública. É corrente a ideia de que o controle desses fatores poderia retardar a progressão dessas doenças metabólicas (KHAN, 2012), melhorando a qualidade de vida (QL).

A relação da clozapina com a SM pode ser justificada pela mediação do aumento de citocinas pró-inflamatórias, provavelmente o componente 3 do sistema complemento, causando uma modulação imunológica. Existem evidências que relacionam tal proteína à obesidade, aos níveis de triacilglicerol em jejum e pós-prandial, à hipertensão e à SM, independente de obesidade já instalada ou fatores de estilo de vida, além de induzir alterações em células insulín-dependentes (ZHANG *et al.*, 2015). Outros efeitos metabólicos da droga podem ser despertados pelo antagonismo que exerce nos receptores serotoninérgicos 2C e histamínicos H1, implicando em ganho de peso e diabetes (VASUDEV *et al.*, 2016). Estudos recentes demonstram queda nos níveis de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), que podem não apenas aumentar o apetite, mas também levar ao quadro de DM2 (LARSEN *et al.*, 2018).

A agranulocitose é o efeito colateral de maior gravidade da clozapina, sendo observada em até 2% dos pacientes em sua utilização (DURÃO; SOUZA; MIASSO, 2007), principalmente nas primeiras 18 semanas do tratamento. Isso torna obrigatório o monitoramento hematológico semanal no período inicial de seis meses nos pacientes em introdução dessa medicação, evoluindo posteriormente para uma frequência mensal, enquanto a medicação estiver em uso (OLIVEIRA, 2000).

Em conjunto ao tratamento farmacológico, um dos principais objetivos da medicina moderna é aumentar a QL do paciente esquizofrênico. A melhora da QL pode ser alcançada através de vários caminhos, sendo a atividade física um deles, uma vez que pode reduzir comorbidades clínicas, como a obesidade, e condições comórbidas, como a depressão (MILLIER *et al.*, 2014).

Infelizmente, devido ao seu perfil de efeitos adversos, a clozapina pode dobrar o risco do desenvolvimento da SM, caracterizada pela obesidade abdominal, hipertensão, elevação da glicemia em jejum (GJ) e dislipidemia (ESKELINEN *et al.*, 2015). Diante do exposto, tornou-se relevante avaliar a prevalência de SM em um grupo de pacientes com esquizofrenia refratária em tratamento com essa medicação antipsicótica no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) da cidade de Maringá, no Paraná. Com esse estudo,

pretendeu-se também verificar associações das disfunções metabólicas com a gravidade da doença e com a QL desses pacientes, normalmente considerada pior quando comparada com a população geral (ESKELINEN *et al.*, 2015).

2 OBJETIVOS

Identificar e quantificar a ocorrência de síndrome metabólica em pessoas com esquizofrenia refratária usuários de clozapina e pertencentes a um grupo de acompanhamento longitudinal em um centro de atenção psicossocial e avaliar as alterações psicopatológicas e qualidade de vida destas pessoas.

3 PERCURSO METODOLÓGICO

As pessoas com esquizofrenia refratária e em uso de clozapina selecionadas para essa pesquisa transversal constituem um grupo já estabelecido e organizado pelo CAPS III do município de Maringá. Esse grupo tem a finalidade de acolhimento e acompanhamento dos usuários da rede de saúde que estão em tratamento com tal medicamento e necessitam de avaliação clínica e hematológica rotineira. Foram realizados, ao total, quatro encontros com esse grupo, que possui rotina de uma reunião mensal na última segunda-feira de cada mês.

No primeiro encontro, a pesquisa foi apresentada aos integrantes e foram coletadas as assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido daqueles sujeitos que concordaram em participar do estudo. Para estabelecimento do vínculo com os pesquisadores, coletou-se informações básicas de identificação pessoal, como nome, idade, escolaridade, moradia, estado civil, além da escuta ativa de possíveis queixas.

No segundo encontro, foram aplicadas as escalas *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) e *Quality of Life Scale* (QLS – BR). Estas serviram como base para análise da gravidade do quadro psicopatológico e da QL desses pacientes. A BPRS foi escolhida por ser utilizada vastamente por vários autores, o que pode facilitar futuras comparações entre resultados, além de ser específica para esquizofrenia. A versão optada é de Romano e Elkis (1996),

que compreende 18 itens, pontuados em um *score* de 0 a 6, variando de “não relatado/observado” até “muito grave”.

A QL foi mensurada através da QLS-BR, adaptada por Cardoso *et al.* (2002) para o contexto brasileiro de pacientes com esquizofrenia e constituída por 21 itens relacionados a três complexos: intrapsíquico e relações interpessoais; ocupacional; e social. Cada item possui alternativas dispostas na forma de uma escala do tipo *Likert* de 7 pontos, a depender da avaliação feita pelo entrevistador para escolha da opção que melhor descreva o relato do paciente. Os escores desta escala podem ser interpretados como “funcionamento inalterado” (5-6), “considerável prejuízo” (2-4) e “prejuízo grave” (0-1), caracterizando, conseqüentemente, melhor QL conforme maior pontuação julgada pelo pesquisador.

Contudo, existe uma “nota técnica (9)” neste instrumento, que se refere aos itens “relações familiares”, quando o paciente vive sozinho e sem família imediata perto, e “satisfação ocupacional”, quando o paciente não está envolvido com algum desempenho de papel ocupacional. Nesses casos, para cálculo da média do complexo, o valor “9” deve ser substituído pela média dos outros itens que correspondem ao complexo em questão. Isso porque, uma vez que o paciente não trabalha, sua pontuação seria pontuada como “0”, porém não indicaria um prejuízo grave verdadeiro na satisfação ocupacional. Dessa forma, realiza-se essa substituição como uma forma de anular essas questões que não são pontuadas.

No terceiro encontro, para identificar a SM, foram utilizados os critérios do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP - ATP III), que caracteriza a síndrome na presença de pelo menos 3 fatores dentre os representados no Quadro 1. Evidenciamos também a altura e peso corpóreo, identificando os pacientes com possível índice de massa corporal (IMC) elevado. Os exames laboratoriais seguiram os parâmetros do quadro citado.

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
Colesterol HDL	Homens: < 40 mg/dL Mulheres: < 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia em jejum	≥ 110 mg/dL

Fonte: Adaptado de Santos, Schrank e Kupfer (2009).

Para mensuração da SM, foi utilizado o *Metabolic Syndrome Severity Score* (MSSS), ferramenta baseada em parâmetros clínicos e antropométricos da população estadunidense para alocação do paciente em relação a essa média populacional. Este cálculo foi feito pelo instrumento *online* “*METS Severity Calculator*” (MSC) (GURKA *et al.*, 2014), que compreende dados como: idade, gênero, etnia, altura e peso, triglicerídeos (TAG), colesterol HDL (HDL-c), glicemia em jejum (GJ) e pressão arterial sistólica (PAS). Os resultados são fornecidos em *z-score* e em percentis.

Essa calculadora foi utilizada para complementar a avaliação dos pacientes entrevistados no grupo de acompanhamento. Os critérios do NCEP – ATP III possuem notas de corte estritamente definidas e, caso o paciente não atinja determinado valor, não é considerado portador de SM, mesmo possuindo outros fatores de risco cardiovascular. A calculadora possibilita, portanto, um escore contínuo de avaliação do paciente, posicionando este em uma pontuação de maior ou menor risco e severidade da síndrome.

O escore ainda pode ser usado para futuras avaliações de melhora ou piora clínica do paciente, comparando-se a evolução da pontuação e não somente o fato de ser ou não portador de SM. Sendo assim, um *z-score* = 0

indica a média de toda a população, o que corresponde a um percentil 50, e os valores acima ou abaixo correspondem ao número de desvios padrões em relação a essa média.

Um *z-score* = 2 indica, por exemplo, que determinado paciente está a 2 desvios padrões acima da média, correspondente a um percentil 97.7%, ou seja, 97.7% da população dos EUA possui menor risco e severidade de SM. O *z-score* = 1 corresponde a 84,1% dos pacientes estadunidenses, portanto, uma pontuação *z-score* = 1 indica que 84,1% desta população possui menor risco e severidade de SM.

O quarto encontro foi destinado ao fechamento da pesquisa e devolutiva aos pacientes sobre os resultados advindos da anamnese, exames físicos e laboratoriais. Utilizou-se da psicoeducação individual e, posteriormente, em discussão com todos os membros do grupo, para que a orientação e o encaminhamento para seguimento clínico geral ou especializado, nos pacientes com algum dos componentes da SM, fossem compreendidos, buscando uma melhora ativa em sua QL.

3.1 Análise Descritiva

Os resultados dos questionários foram tabulados no *Excel 2013* para interpretação inicial e posterior conclusão estatística. A princípio, foi realizada uma análise descritiva dos resultados para a obtenção de gráficos e tabelas de frequência com o intuito de caracterizar os indivíduos. Para descrição dos resultados, foram utilizadas a frequência absoluta e a porcentagem para as variáveis categóricas. A frequência absoluta (n_i) é dada pelo número de vezes em que uma determinada variável assume um determinado valor/categoria em questão. A porcentagem (p_i) é o resultado da razão entre a frequência absoluta e o tamanho da amostra, multiplicado por 100, isto é,

$$100 \cdot \frac{n_i}{n} \% \quad 100 \cdot \frac{n_i}{n} \%$$

3.2 Comparação

Utilizou-se o teste não paramétrico de *Wilcoxon*, o qual utiliza os postos das observações ordenadas, sendo um método de nível ordinal. Realizando a ordenação dos dados das duas amostras, e sendo n_1 e n_2 o tamanho das amostras dos grupos 1 e 2, respectivamente, um escore é atribuído a cada valor, X_i , $i = 1, 2, \dots, n_1 + n_2$; caso ocorram empates o escore é dado pela média das ordens das observações repetidas. Posteriormente, foi realizada a soma dos postos R para o primeiro grupo. De acordo com Sheskin (2003), a estatística W é dada pela fórmula abaixo:

$$W = R - \frac{n_1(n_1 + 1)}{2}.$$

3.3 Processamento de dados

Todas as análises foram realizadas com o auxílio do ambiente estatístico R (*R Development Core Team*), versão 3.5.

3.4 Limitações do estudo

Esta pesquisa possui limitações referentes ao número de sujeitos pesquisados, o que não poderia ser aumentado por ser um grupo pré-estabelecido no CAPS III de Maringá-PR. Possíveis divergências em nossos resultados, em comparação à literatura, podem ser decorrentes do acaso e aleatoriedade. Diante da grande variedade de diferentes questionários disponíveis, evidencia-se a falta de padronização dos artigos em seu uso para avaliação da QL e da esquizofrenia, além da existência de outros critérios de caracterização da SM.

Assim, este trabalho optou pelos instrumentos mais utilizados e prestigiados na literatura, para que as análises e comparações fossem realizadas da forma mais fidedigna possível. Recomendamos, portanto, que os

resultados aqui apresentados sejam interpretados e utilizados de modo cauteloso, a fim de evitar distorções dos dados demonstrados.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos indivíduos

O estudo incidiu sobre as 12 pessoas com esquizofrenia refratária em tratamento contínuo com o antipsicótico clozapina. Nesse grupo encontrou-se predominância do sexo masculino (66,6%), sendo a média de idade 45,58 anos. Constatou-se prevalência de solteiros (83,3%), cuja fonte de renda advém da família ou instituição de cuidado. Apenas uma pessoa possuía ocupação laboral (8,3%). A minoria dos entrevistados encontrava-se institucionalizada (25%) por falta de suporte familiar.

A dose medicamentosa média de clozapina dos sujeitos desse estudo era de 450mg, sendo a dosagem máxima de 600mg e a mínima de 50mg. Foi constatado também o uso concomitante de outros psicotrópicos (ácido valproico, cloridrato de fluoxetina, cloridrato de imipramina e risperidona) em sete pessoas (58,3%).

Em relação aos dados antropométricos, observou-se peso médio de 75,4 kg e altura média de 1,66 m, sendo o IMC médio correspondente a sobrepeso (27,25 kg/m²). Um dado significativo encontrado é que nas quatro pacientes do sexo feminino obteve-se valores elevados de circunferência abdominal (CA), média de 99,75 cm; e, no sexo masculino, 99,87 cm.

A PAS obteve média de 117 mm Hg e a PAD média, 74 mm Hg, valores dentro dos recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (2016). No tocante aos exames laboratoriais, a GJ obteve média de 94 mg/dL, TAG 213 mg/dL e HDL-c 39,5 mg/dL.

4.2 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

A priori, avaliou-se a distribuição das respostas do instrumento BPRS, composto de 18 itens, em que cada um é avaliado com uma escala divergente de 6 níveis (Muito leve, Leve, Moderada, Moderadamente grave, Grave e Muito grave). Dentre esses itens, três questões não obtiveram relato algum pelos participantes (ideias de grandeza, excitação e falta de cooperação). As questões que obtiveram 50% ou mais de respostas foram desorientação, ansiedade, humor depressivo, retraimento afetivo, retardo psicomotor, preocupação psicossomática e afeto embotado, em ordem crescente de porcentagem de relatos observados, sendo esse último presente em 92% do grupo analisado.

Além da avaliação de cada questão, fez-se o cálculo dos escores totais individuais de cada domínio psicopatológico do instrumento, sendo cada um correspondente à soma dos seguintes itens:

- Escore negativo: retraimento afetivo, desorganização conceitual, maneirismo e postura, afeto embotado e desorientação;
- Escore de excitação: tensão, ideias de grandeza, hostilidade, falta de cooperação e excitação;
- Escore positivo: desconfiança, alucinações e delírios;
- Escore depressivo: sentimento de culpa, humor depressivo e retardo psicomotor.

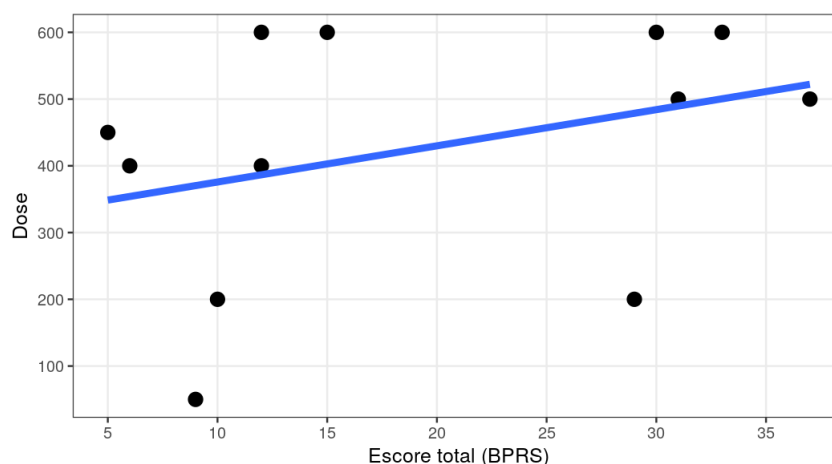
O domínio de questões referentes ao Escore Negativo obteve maior pontuação, principalmente por englobar o item “afeto embotado”, não pontuado por apenas um paciente. Os domínios com menores pontuações foram o Positivo e o Excitação, que compreendem as questões que mais obtiveram nota zero, como ideias de grandeza, excitação e falta de cooperação.

Correlacionando as doses de clozapina utilizadas por cada um dos participantes, não foram encontradas evidências de correlação linear aos domínios Depressivo e Negativo, uma vez que seus coeficientes de correlação linear de *Pearson* foram de 0,0354 e -0,003, respectivamente. Já os domínios

Positivo e Excitação mostraram um comportamento de correlação linear positivo, tal que seus coeficientes foram, respectivamente, 0,50 e 0,637.

Em relação à pontuação total do escore da BPRS (Figura 1), correspondente às 18 questões, tem-se que a pontuação obtida apresentou uma fraca correlação linear com dose ($r = 0,347$), além de não haver escores entre 15 e 25, isto é, só foram apresentados valores nos extremos de pontuação.

Figura 1 - Dispersão entre os escores total (BPRS) e dose.



Fonte: autores (2023).

4.3 Quality of Life Scale (QLS – BR).

Avaliando-se os resultados obtidos, observa-se maior pontuação correspondente ao item “interação na entrevista”, com 58% dos participantes com envolvimento, reação, interação e afeto consistentemente “bons” (escore 6). A segunda maior pontuação compreende “relações familiares”, com 42% dos participantes com escore 6, referente a envolvimento adequado em relações com membros da casa. Contudo, 38% corresponderam ao escore 4, ou seja, interações familiares consistentes, mas de menor extensão ou intensidade. Nenhum sujeito recebeu nota técnica 9 neste item.

Em relação aos menores escores, 92% dos entrevistados obtiveram a nota técnica 9 em “satisfação ocupacional”, o que significa que apenas um participante desempenhava algum tipo de atividade ocupacional. Ainda assim,

esta única resposta obtida correspondeu a prazeres limitados com o trabalho, mas não satisfação plena e consistente. Como consequência, 92% dos sujeitos não conseguiam concretizar os potenciais, o que diz respeito ao item “grau de subemprego”.

Outro item em que 11 sujeitos pontuaram os escores mais baixos foi o que avaliou as relações afetivas-sexuais, variando de nenhum interesse sexual ou evitação ativa (escore 0) a contatos superficiais limitados e sem envolvimento emocional (escore 2). Apenas dois participantes, dentre os 12 entrevistados, eram casados e permaneciam morando com o cônjuge.

O instrumento QLS possibilita o cálculo de fatores, dados pelas médias abaixo. No cálculo, utilizaram-se os pesos das escalas. No entanto, para os itens que permitem a nota técnica 9, é feita uma substituição do escore obtido no item em questão pela média dos demais itens do respectivo fator.

- Fator Funcionamento intrapsíquico e relações interpessoais: relações afetivo-sexuais, objetivos de vida, motivação, anedonia, curiosidade, objetos comuns, atividades comuns, capacidade de empatia e interação na entrevista;
- Fator Nível ocupacional: funcionamento ocupacional, satisfação ocupacional, nível de realização, grau de subemprego e utilização do tempo;
- Fator Rede social: relações familiares, amigos íntimos, relação com colegas, atividade social, rede social, iniciativas sociais e afastamento social.

Observa-se, na Tabela 1, que o fator que apresentou a menor média na QL foi “Rede Social”, sendo 83,33% dos sujeitos classificados com considerável prejuízo. Embora com valores de média muito similares, o fator “Nível Ocupacional” obteve maior pontuação, ainda que a maioria esteja desempregada.

A pontuação da BPRS em comparação à QLS – BR mostrou uma correlação linear negativa moderada ($r = -0,507$), na qual observou-se que,

com a exceção de 1 paciente, os maiores graus da esquizofrenia correspondiam aos pacientes com menores pontuações de QL.

Tabela 1 – Média dos fatores da QLS – BR e Fator Global deste instrumento.

Fatores	Prejuízo grave (0-1)		Considerável prejuízo (2-4)		Funcionamento inalterado (5-6)		Média
	r	%	n	%	n	%	
Rede social	.	-	10	83,3%	2	16,67	2,69
Nível ocupacional	.	-	9	75,0%	3	25,00	3,02
Funcionamento intrapsíquico e relações interpessoais	.	8,33%	9	75,0%	2	16,67	2,79
Fator global	.	-	10	83,3%	2	16,67	2,85

Fonte: autores (2023).

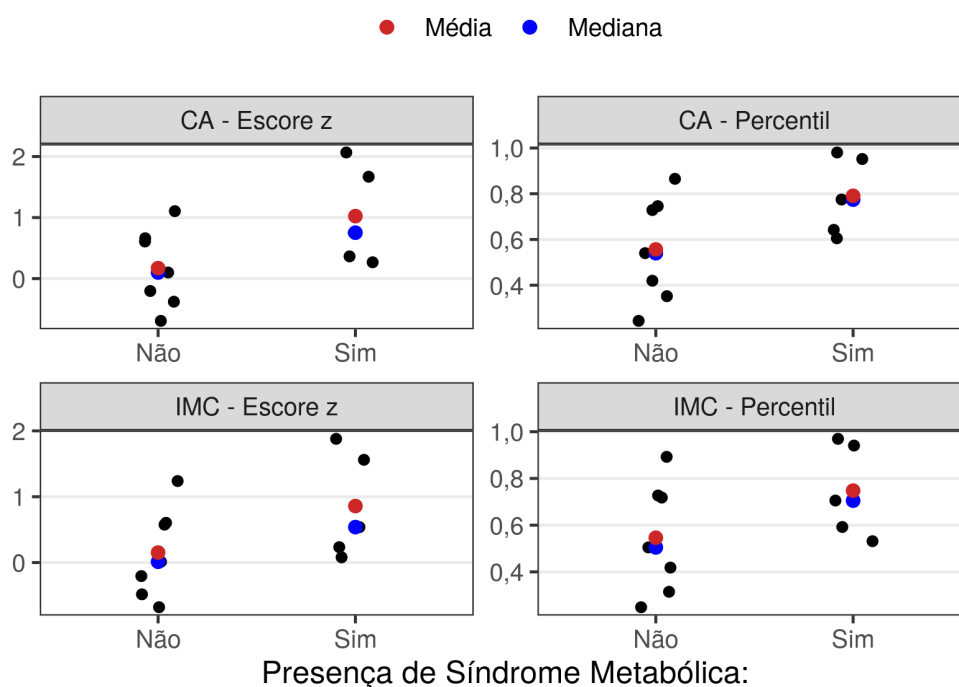
4.4 Síndrome Metabólica

A SM foi encontrada em cinco (41,6%) participantes, predominando o sexo feminino (3:2). A média de idade dos participantes com a síndrome foi de 48,6 anos, tendo o indivíduo mais novo 33 anos e o mais velho 60 anos de idade. Três pessoas não alcançaram a somatória de três fatores ou mais para serem enquadrados nos parâmetros de SM, porém pontuaram em menor valor, dois deles com sobrepeso e um com CA acima do limite superior normal.

Na presença de SM, várias medidas, como TAG e CA, apresentaram alta variabilidade e valores mais discrepantes. Os altos índices de TAG obtiveram como média 209 mg/dL, sendo o menor valor 143 mg/dL e o maior 626 mg/dL. Em relação a CA, a média foi de 103cm para mulheres e 119cm para homens.

Após a aplicação do MSSS para mensuração do escore de severidade da SM (Figura 2) as métricas de CA e do IMC apresentaram maiores valores, em *z-score* e percentil, apontando que esses valores individuais dos participantes com SM foram maiores quando comparados com o contexto de outras populações, neste caso a estadunidense.

Figura 2 - Dispersão do escore e percentil calculados em função da presença ou não de SM.



Fonte: autores (2023).

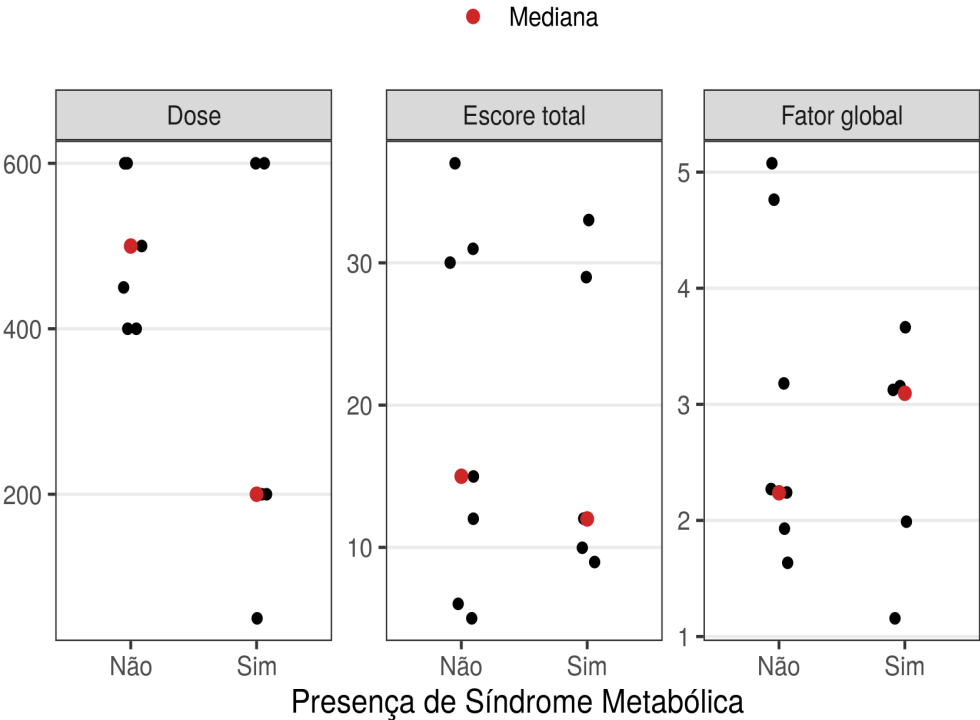
Comparando-se a presença ou ausência da SM com as variáveis doses de clozapina administrada, escore total de BPRS e fator global do QLS obteve-se que a mediana da dose tem a maior diferença em função da SM, com administração mínima de 50mg e maior de 600mg (Figura 3).

No que diz respeito ao uso de outros medicamentos psiquiátricos, observou-se que, dentre os cinco pacientes com SM, apenas um não fazia uso

de outras medicações psicotrópicas concomitantes. Em relação à gravidade da enfermidade analisada pelo escore total (BPRS), não se observou relação entre a presença de SM, visto que os pacientes com SM possuem uma mediana de escore menor que aqueles sem a presença das alterações metabólicas.

Por fim, na análise do fator global, observou-se a mesma dispersão heterogênea de valores das análises anteriores, com bastante variação de valores, sugerindo que os participantes desta pesquisa com SM não possuíram menor mediana de QL, porém não apresentaram as maiores pontuações.

Figura 3 - Dispersão do escore total (BPRS), dose de Clozapina e fator global (QLS), em função da presença ou não da SM.



Fonte: autores (2023).

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, no que concerne ao grupo geral analisado, encontrou-se predominância do sexo masculino e média de idade 45,58 anos, dado concordante com as mais recentes revisões na literatura internacional (KAHN *et al.*, 2015; OWEN; SAWA; MORTENSEN, 2016; PATEL *et al.*, 2014).

A SM foi encontrada em quase metade dos sujeitos, principalmente acometendo as mulheres, ainda que o número de homens participantes tenha sido maior. Em consonância, a literatura indica uma prevalência da SM na América do Sul, a depender dos critérios, de até 44,6%. Isolando-se fatores como a DM2, a porcentagem pode chegar a 50,7% em adultos do Nordeste brasileiro. Ainda, observa-se maior predomínio do sexo feminino, justificado talvez pela maior preocupação com a saúde e, conseqüentemente, maior procura por atendimento nas Unidades Básicas de Saúde (LIRA NETO *et al.*, 2018).

A idade dos participantes com SM mostrou-se variável. Em um panorama geral dos estudos, os fatores da SM são mais presentes em indivíduos acima dos 40 anos, sendo essa a faixa etária média para o início do rastreamento de diversas doenças, como DM2 e dislipidemia, caso as mesmas não possuam fatores de risco (PELEGRINI; SANTOS-SILVA; PETROSKI, 2010; COSTA; VALLE, 2012).

Embora alguns participantes não tenham fechado os três ou mais critérios para serem classificados com SM, identificaram-se resultados importantes durante a análise dos escores obtidos pela MSSS, como IMC indicativos de sobrepeso, por exemplo, e valores maiores de CA. Tal aspecto é relevante, pois as estatísticas promovidas pela OMS apontam que o número de pessoas em sobrepeso até 2025 deve alcançar 2,3 bilhões, sendo o número de obesos próximo a 700 milhões (ABESO, 2019).

Houve um aumento de aproximadamente 68% entre 2006 e 2018 na taxa de obesos no Brasil. Acredita-se que o aumento do número de pessoas com excesso de peso seja justificado não apenas pelo consumo desregrado de alimentos, mas também pelo maior conhecimento sobre sua saúde, o que ampliou a procura da população a serviços de atendimento primário, como as

Unidades Básicas de Saúde, aumentando o número de diagnósticos (BRASIL, 2019). Ao comparar a população brasileira com os estadunidenses nota-se que o Brasil configura maior aumento na taxa de adultos obesos em relação aos EUA, cujos valores aumentaram em 17,5% entre 2007 e 2015 (HALES *et al.*, 2018).

Avaliando-se os fatores da SM individualmente, um dos mais discrepantes em relação aos indivíduos sem a síndrome foi CA e níveis de TAG. Há relatos anteriores na literatura que demonstram a prevalência de ambos os fatores. A CA, representante da obesidade central, indica a quantidade esperada de gordura visceral de cada paciente entrevistado (PONTES; SOUSA, 2009). Sendo assim, podemos associá-la ao excesso de peso decorrente de um consumo alimentar que excede o gasto energético, esse deficiente pela inatividade física. (BARROSO *et al.*, 2017). De acordo com Subashini *et al.* (2011) e Vargas e Santos (2011), a CA alterada, mesmo que isolada, é um ótimo indicador de risco cardiovascular e SM, sendo altamente prevalente em pacientes com esquizofrenia e/ou usuários de medicamentos atípicos.

Diante disso, recomenda-se a redução da medida da CA a fim de aumentar a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina, reduzindo a concentração de glicose e TAG no sangue e elevando o HDL-c (FEDER *et al.*, 2010). O acúmulo de tecido adiposo coopera com a produção de TAG e da lipoproteína de baixa densidade (VLDL) visto que esse tecido libera ácidos graxos, substratos para a produção dessas frações de colesterol pelo fígado (BARROSO *et al.*, 2017).

Em relação à clozapina, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda a dosagem máxima de 900mg/dia. Doses acima de 450mg/dia possuem maior risco de reações adversas, principalmente convulsões (ANVISA, 2018). Em nosso estudo, contudo, não houve relatos de sintomas intoleráveis pelos sujeitos, independente da dosagem máxima utilizada (600mg/dia), pois o perfil de pacientes crônicos não demanda doses muito elevadas para controle dos sintomas. De fato, recentes pesquisas

indicam que não há alterações significativas no estado mental agudizado, por meio da pontuação na BPRS, em indivíduos que utilizam doses baixas (abaixo de 300mg/dia) ou muito baixas (abaixo de 150mg/dia) de clozapina (SUBRAMANIAN; A VÖLLM; HUBAND, 2017), justificando a necessidade do uso em doses mais elevadas nos casos agudos.

Na mesma direção, a revisão sistemática e meta-análise de Olagunju, Clark e Baune (2018) conclui que o atraso na prescrição da clozapina, através da persistência e uso a longo prazo de outros antipsicóticos nos pacientes agudos não responsivos ao tratamento inicial, favorecem a diminuição do volume cerebral, limitam a possibilidade de melhora e predispõe a piores prognósticos, reforçando a importância de seu pronto uso.

Visto que há pacientes utilizando outros medicamentos adjuvantes à clozapina, fez-se importante analisar seus possíveis efeitos adversos para diferenciação daqueles provenientes realmente do antipsicótico foco deste trabalho. Declarados na bula fornecida pela ANVISA (2018b) e pesquisados no Guia de Prescrição Psicofarmacológica Essencial de Stahl (2005) tem-se que todas as mediações adjuvantes envolvem fatores que pontuam na SM.

O cloridrato de fluoxetina pode causar hipoglicemia durante o tratamento, com possível hiperglicemia rebote, sem alteração no peso corpóreo (ANVISA, 2018a), ao contrário do medicamento imipramina, que pelo seu efeito anti-histamínico, causa aumento de peso e apetite (STAHL, 2005). Consultando os efeitos colaterais do ácido valproico, verifica-se um aumento no peso corpóreo, além de desregulação lipídica e aumento de insulina sérica, ainda que por mecanismos controversos (STAHL, 2005). A risperidona, por sua vez, pode gerar uma hipotensão ortostática pelo bloqueio alfa-adrenérgico, exacerbar valores do diabetes *mellitus* pré-existente e gerar um quadro de dislipidemia e ganho de peso significativo (ANVISA, 2016).

Outro ponto de destaque é a relação entre a SM e a QL. Embora este estudo não tenha demonstrado tal correlação positiva, Heald (2010) indica que um risco aumentado de desenvolver a SM, seja pela condição clínica ou uso de medicações que corroboram para tal, poderia piorar a QL dos pacientes com

esquizofrenia, por possuírem menor preocupação com o autocuidado, prática de atividades físicas e alimentação balanceada, de extrema importância no controle da SM. Como consequência, há acometimento negativo da autoestima e até menor expectativa de vida, pela ameaça de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e disfunções em glândulas endócrinas, como o pâncreas. Ainda, pondera-se que o prejuízo metabólico prejudica a aderência medicamentosa no tratamento da esquizofrenia (HEALD, 2010).

Sobre outros aspectos da QL, alguns entrevistados encontravam-se institucionalizados, o que atribuímos à falta de suporte familiar, fato de extrema importância, pois pessoas que apresentam apoio social possuem maiores chances de sucesso terapêutico e melhor estabilidade clínica (MOREJÓN; RUBIO; MOREJÓN, 2018; SESHADRI; SIVAKUMAR; JAGANNATHAN, 2019).

O item da QLS-BR com melhor pontuação ter sido “interação na entrevista” contrapõe-se ao fato de que as maiores pontuações na BPRS correspondem ao domínio de questões referentes ao Escore Negativo. Ou seja, ainda que os pacientes apresentassem maior retraimento afetivo e afeto embotado, esses aspectos não influenciaram de maneira importante a participação na entrevista, possivelmente porque foram estimulados adequadamente pelos pesquisadores que, conforme nossa percepção, conseguiram estabelecer um bom vínculo.

Por sua vez, o item com pior pontuação diz respeito ao fato de que apenas um participante do grupo desempenha um trabalho. Esse resultado está condizente à pesquisa desenvolvida por Cesari e Bandeira (2010), na qual cerca de 80% dos entrevistados (57 sujeitos) estavam desempregados. Os autores apresentaram resultados favoráveis a melhor QL naqueles pacientes que trabalhavam ($p = 0,001$). De fato, outros estudos citados na referida pesquisa apresentaram correlações positivas entre QL e trabalho em pacientes esquizofrênicos.

Entretanto, embora possa parecer evidente a conclusão de que melhor QL se faz mais presente nos pacientes que desempenham algum tipo de atividade ocupacional, é preciso ser questionada a capacidade dos serviços em

receberem um funcionário que é acompanhado por déficit cognitivo e estigmatização social, tornando o trabalho um potencial desencadeador de estresse e fadiga nessa população (SOUZA; COUTINHO, 2006).

Ainda assim, o fator “Nível Ocupacional” foi o que se mostrou com melhor média geral dentre os três fatores do instrumento. Isso se dá possivelmente porque o item “Funcionamento ocupacional”, compreendido por esse fator, possibilita respostas condizentes às atividades executadas em domicílio, como tarefas de casa, e se recebe ajuda para executá-las. Percebeu-se que todos os sujeitos da pesquisa eram encorajados por seus cuidadores a realizarem pequenas atividades domésticas, como lavar louça e organizar a casa, até tarefas mais complexas, como limpar e capinar pequenas áreas.

Outro item que se mostrou gravemente afetado neste instrumento diz respeito à união afetiva. Alguns trabalhos associam as pessoas com esquizofrenia casadas a melhores índices de QL (MAKARA-STUDZINSKA; WOLYNIAK; PARTYKA, 2011; NORMAN *et al.*, 2000), contudo, em nosso estudo, o único paciente casado não possuiu uma das maiores pontuações totais em comparação aos solteiros. Esse fato é explicado por escores mais baixos em outros itens contemplados pela escala, possivelmente influenciados pelo fato de a pessoa em questão ter desenvolvido discinesia tardia ao uso de antipsicóticos de primeira geração, em tratamento realizado previamente à entrada no grupo estudado nesta pesquisa.

No que diz respeito à QL em relação a BPRS, Hoertel *et al.* (2019), em estudo multicêntrico com 353 pessoas com esquizofrenia, apresenta correspondência entre os níveis de sintomas psicopatológicos gerais com QL ($\beta = -0,39$; $p < 0,01$), obtendo a mesma relação apresentada em nossa pesquisa. Outras pesquisas obtiveram a mesma conclusão (COHEN; VENGASSERY; GARCIA, 2017; KAROW *et al.*, 2014; PINHO *et al.*, 2018). Ou seja, os maiores graus da esquizofrenia correspondem aos sujeitos com menores pontuações de QL.

Contudo, aqueles pesquisadores ainda acrescentam que o domínio Negativo do BPRS possui um efeito negativo adicional sobre a QL além do efeito dos sintomas psicopatológicos gerais ($\beta = -0,29$; $p < 0,01$), possivelmente por maior envolvimento de vias neurais de motivação e recompensa, causando diminuição de esforço, estímulo e interesse, além de maior dificuldade no gerenciamento da vida. Essa afirmação fez-se válida nesta pesquisa, uma vez que os participantes com maiores pontuações neste domínio também foram os com pior QL.

Destaca-se também a prevalência marcante do afeto embotado entre os sujeitos pesquisados, o que possivelmente se deve ao fato de que o grupo é formado, principalmente, por pessoas crônicas e refratárias, sendo os Escores Negativos os mais comuns em pesquisas como essas (PATEL *et. al*, 2015). Além disso, por serem pessoas crônicas o escore total da BPRS apresenta-se com pontuações menores do que em pacientes agudizados e sem controle dos sintomas da esquizofrenia.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificou-se expressiva ocorrência de SM no grupo analisado, em consonância ao encontrado na literatura. As maiores pontuações da BRPS se enquadram nos sintomas negativos, enquanto na QLS dizem respeito às interações sociais, mas sem relação com a SM e maiores doses de clozapina.

O trabalho identificou os participantes com SM definida e aqueles com fatores de risco importantes para seu desenvolvimento, através da “*METS Severity Calculator*”, ressaltando a relevância do cuidado integral das pessoas com esquizofrenia, perante importante ocorrência de SM nessa população.

Por fim, a realização desta pesquisa ao longo dos encontros favoreceu a interação social com os participantes, estimulando o convívio social e o desenvolvimento de novos hábitos de saúde e interação interpessoal, de extrema importância para a melhora da QL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO, Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica -. **Mapa da Obesidade**. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>>. Acesso em: 25 set. 2019.

ALBERTI, K.G.M.M. *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, [s.l.], v. 120, n. 16, p.1640-1645, 20 out. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>

ANVISA, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária -. **Consultas: Cloridrato de fluoxetina**. 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351577635201706/> Acesso em: 22 dez. 2023.

ANVISA, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Consultas Anvisa: Leporex (Clozapina)**. 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351619486201751/> Acesso em: 22 dez. 2023.

ANVISA, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária -. **Consultas Anvisa: Risperidona**. 2016. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351893415201638/> Acesso em: 22 dez 2023

BARROSO, Taianah Almeida *et al.* Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. **International Journal Of Cardiovascular Sciences**, [s.l.], p.416-424, 2017. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170073>.

BERARDIS, Domenico de *et al.* Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. **Therapeutic Advances In Drug Safety**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.237-256, 6 fev. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2042098618756261>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasileiros atingem maior índice de obesidade nos últimos treze anos**. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45612-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos>>. Acesso em: 25 set. 2019.

CARDOSO C.S *et al.* Escala de qualidade de vida para pacientes com esquizofrenia QLSBR: Adaptação transcultural para o Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.51, n.1, p. 31-38, 2002.

CESARI, Luciana; BANDEIRA, Marina. Avaliação da qualidade de vida e percepção de mudança em pacientes com esquizofrenia. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s.l.], v. 59, n. 4, p.293-301, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852010000400005>

COHEN, Carl I.; VENGASSERY, Aninditha; ARACENA, Elena F. Garcia. A Longitudinal Analysis of Quality of Life and Associated Factors in Older Adults with Schizophrenia Spectrum Disorder. **The American Journal Of Geriatric Psychiatry**, [s.l.], v. 25, n. 7, p.755-765, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2017.01.013>.

COSTA, Mariana Fernandes; VALLE, Joyce do. Síndrome metabólica: prevalência e associação com doenças cardiovasculares em adultos. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.119-132, 23 set. 2012. Universidade de Estado do Rio de Janeiro. <http://dx.doi.org/10.12957/demetra.2012.3598>

DICKERSON, Faith B.; LEHMAN, Anthony F. Evidence-Based Psychotherapy for Schizophrenia. **The Journal Of Nervous And Mental Disease**, [s.l.], v. 199, n. 8, p.520-526, ago. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/nmd.0b013e318225ee78>

DURÃO, Ana Maria Sertori; SOUZA, Maria Conceição Bernardo de Mello e; MIASSO, Adriana Inocenti. Cotidiano de portadores de esquizofrenia após uso de clozapina e acompanhamento grupal. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.251-257, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342007000200011>

ESKELINEN, Saana *et al.* Clozapine use and sedentary lifestyle as determinants of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia. **Nordic Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 69, n. 5, p.339-345, 18 maio 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/08039488.2014.983544>

FEDER, Cecilia Kauffman Rutenberg *et al.* A relação da circunferência abdominal com outros componentes da síndrome metabólica em pacientes atendidos na feira de saúde da FMABC em 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 1, p.30-32, 18 jan. 2010. Bimestral. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=538841&indexSearch=ID>>. Acesso em: 21 set. 2019.

GURKA, Matthew J. *et al.* An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: A confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. **Metabolism**, [s.l.], v. 63, n. 2, p.218-225, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.006>

HALES, Craig M. *et al.* Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. **Jama**, [s.l.], v. 319, n. 16, p.1723-1725, 24 abr. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.3060>.

HEALD, Adrian. Physical health in schizophrenia: a challenge for antipsychotic therapy. **European Psychiatry**, [s.l.], v. 25, p.6-11, jun. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338\(10\)71700-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338(10)71700-4)

HOERTEL, Nicolas *et al.* Psychiatric symptoms and quality of life in older adults with schizophrenia spectrum disorder: results from a multicenter study. **European Archives Of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, [s.l.], p.1-16, 27 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-019-01026-9>.

HOWES, Oliver D; MURRAY, Robin M. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. **The Lancet**, [s.l.], v. 383, n. 9929, p.1677-1687, maio 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62036-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62036-x)

KAHN, René S. *et al.* Schizophrenia. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.1-23, 12 nov. 2015. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.67> Acesso em: 22 dez 2023

KAROW, Anne *et al.* The assessment of quality of life in clinical practice in patients with schizophrenia. **Dialogues Clinical Neuroscience**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.185-195, jun. 2014.

KHAN, Muhammad Umair. Lifestyle Modification in the Prevention of Type II Diabetes Mellitus. **Oman Medical Journal**, [s.l.], v. 27, n. 2, p.170-171, 16 mar. 2012. Oman Medical Journal. <http://dx.doi.org/10.5001/omj.2012.36>

LARSEN, Julie R. *et al.* High prevalence of prediabetes and metabolic abnormalities in overweight or obese schizophrenia patients treated with clozapine or olanzapine. **Cns Spectrums**, [s.l.], v. 24, n. 04, p.441-452, 31 dez. 2018. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1092852918001311>

LIRA NETO, José Cláudio Garcia *et al.* Prevalência da síndrome metabólica e de seus componentes em pessoas com diabetes mellitus tipo 2. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.1-8, 6 ago. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0104-070720180003900016>

MAKARA-STUDZINSKA, Marta; WOŹYNIAK, Małgorzata; PARTYKA, Iwona. The quality of life in patients with schizophrenia in community mental health service – selected factors. **Journal Of Pre-clinical And Clinical Research**, Lublin, v. 5, n. 1, p.31-34, jun. 2011.

MILLIER, Aurélie. *et al.* Humanistic burden in schizophrenia: A literature review. **Journal of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 54, p.85-93, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.03.021>

SUBASHINI, Radhakrishnan *et al.* Prevalence of diabetes, obesity, and metabolic syndrome in subjects with and without schizophrenia (CURES-104). **Journal Of Postgraduate Medicine**, [s.l.], v. 57, n. 4, p.272-277, out. 2011. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0022-3859.90075>

MOREJÓN, Antonio J Vázquez; RUBIO, Jose M^a León; MOREJÓN, Raquel Vázquez. Social support and clinical and functional outcome in people with schizophrenia. **International Journal of Social Psychiatry**, [s.l.], v. 64, n. 5, p.488-496, 29 maio 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0020764018778868>

MUESER, Kim T; MCGURK, Susan R. Schizophrenia. **The Lancet**, [s.l.], v. 363, n. 9426, p.2063-2072, jun. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16458-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16458-1)

NORMAN, Ross M.g. *et al.* The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s.l.], v. 102, n. 4, p.303-309, out. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.102004303.x>

OLIVEIRA, Irismar R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.38-40, maio 2000. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462000000500013>

OWEN, Michael J; SAWA, Akira; Mortensen, Preben B. Schizophrenia. **The Lancet**, [s.l.], v. 388, n. 10039, p.86-97, jul. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01121-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01121-6)

PATEL, Rashmi *et al.* Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. **Bmj Open**, [s.l.], v. 5, n. 9, p.1-9, set. 2015. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007619>

PATEL, Krishna R. *et al.* Schizophrenia: Overview and Treatment Options. **P&T**, United States, v. 39, n. 9, p.1-8, set. 2014.

PELEGRIINI, Andreia; SANTOS-SILVA, Diego Augusto; PETROSKI, Edio L. Prevalência de síndrome metabólica em homens. **Revista de Saúde Pública**

da **Universidade Nacional da Colômbia**, Colombia, v. 12, n. 4, p.635-646, 09 nov. 2010.

PENALVA, Daniele Q. Fucciolo. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, [s.l.], v. 87, n. 4, p.245-250, 18 dez. 2008. Universidade de São Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v87i4p245-250>

PINHO, Laura Guedes de *et al.* Quality of Life Scale and symptomatology of schizophrenic patients – A systematic review. **The European Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.1-10, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpsy.2017.08.002>

PONTES, Luciano Meireles de; SOUSA, Maria do Socorro Cirilo de. Estado nutricional e prevalência de síndrome metabólica em praticantes amadores de futebol. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.185-189, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-86922009000300004>.

ROMANO, Flávia; ELKIS, Hélio. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a escala breve de avaliação psiquiátrica. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v.45, n.1, p. 43-49, 1996.

SANTOS, Carlos Eduardo; SCHRANK, Yolanda; KUPFER, Rosane. Análise crítica dos critérios da OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.l.], v. 53, n. 9, p.1096-1102, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302009000900006>

SBC, Sociedade Brasileira de Cardiologia -. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Sbc - Tecnologia da Informação e Comunicação Núcleo Interno de Publicações, 2016. 103 p. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf>. Acesso em: 19 set. 2019

SESHADRI, Kalyanasundaram; SIVAKUMAR, Thanapal; JAGANNATHAN, Aarti. The Family Support Movement and Schizophrenia in India. **Current Psychiatry Reports**, [s.l.], v. 21, n. 10, p.1-7, 14 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-1081-5>

SHESKIN, David. **Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures**: Third Edition. Chapman & Hall/CRC, 2003.

STAHL, Stephen M. **Essential Psychopharmacology**: The Prescriber's Guide. New York: Cambridge University Press, 2005. 588 p.

SOLMI, Marco *et al.* Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. **Therapeutics And Clinical Risk Management**, [s.l.], v. 13, p.757-777, jun. 2017. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s117321>

SOUZA, Leonardo Araújo de; COUTINHO, Evandro Silva Freire. Fatores associados à qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 28, n. 1, p.50-58, mar. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006000100011>

SUBRAMANIAN, Selvizhi; A VÖLLM, Birgit; HUBAND, Nick. Clozapine dose for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-87, 14 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009555.pub2>.

VARGAS, Tatiana de Souza; SANTOS, Zilda Elizabeth de Albuquerque. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia. **Scientia Medica - School Of Medicine PUCRS**, Porto Alegre, v. 21, n. 1, p.4-8, jan. 2011.

VASUDEV, Kamini *et al.* Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects. **The Canadian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 62, n. 2, p.138-149, 29 set. 2016. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0706743716670128>

ZHANG, Chen *et al.* Complement 3 and metabolic syndrome induced by clozapine: a cross-sectional study and retrospective cohort analysis. **The Pharmacogenomics Journal**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.92-97, 27 out. 2015. <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2015.68> Acesso em: 22 dez 2023