



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Síndrome Metabólica associada ao uso de antipsicóticos: mecanismos fisiopatológicos, estratégias terapêuticas e manejo clínico

Maria Eduarda Cavenague dos Reis Diegues¹, Eleniza de Victor Adämowski²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n9p5-22>

Artigo recebido em 1 de Agosto e publicado em 1 de Setembro de 2026

REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

RESUMO

A síndrome metabólica associada ao uso de antipsicóticos representa um importante desafio clínico devido à sua elevada prevalência e ao impacto sobre a morbimortalidade em pacientes com transtornos psiquiátricos. Os fármacos antipsicóticos, especialmente os de segunda geração, estão relacionados a alterações metabólicas relevantes, incluindo ganho de peso, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Este estudo tem como objetivo analisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse processo, bem como discutir estratégias preventivas e abordagens de manejo clínico, por meio de uma revisão integrativa da literatura. Foram selecionados estudos publicados entre 2020 e março de 2026 nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Web of Science, utilizando descritores como “antipsicóticos”, “síndrome metabólica”, “resistência à insulina” e “ganho de peso”. Evidências sugerem que a disfunção metabólica resulta da interação entre alterações neuroendócrinas, modulação de neurotransmissores (como dopamina e serotonina) e efeitos diretos sobre o metabolismo energético e a regulação do apetite. As estratégias preventivas incluem intervenções precoces, monitoramento metabólico regular, modificações no estilo de vida e escolha criteriosa do antipsicótico. O manejo clínico pode envolver ajustes farmacológicos, terapias adjuvantes e abordagem multiprofissional. Conclui-se que a identificação precoce e a intervenção integrada são fundamentais para minimizar riscos e melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dessa população.

Palavras-chave: síndrome metabólica; antipsicóticos; resistência à insulina; ganho de peso.

ABSTRACT

Metabolic syndrome associated with antipsychotic use represents a significant clinical challenge due to its high prevalence and impact on morbidity and mortality among patients with psychiatric disorders. Antipsychotic drugs, particularly second-generation agents, are linked to important metabolic alterations, including weight gain, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. This study aims to analyze the main pathophysiological mechanisms involved in this process, as well as to discuss preventive strategies and clinical management approaches through an integrative literature review. Articles published between 2020 and march of 2026 were selected from PubMed, SciELO, LILACS, and Web of Science databases, using descriptors such as “antipsychotics”, “metabolic syndrome”, “insulin resistance”, and “weight gain”. Evidence suggests that metabolic dysfunction results from the interaction between neuroendocrine changes, modulation of neurotransmitters (such as dopamine and serotonin), and direct effects on energy metabolism and appetite regulation. Preventive strategies include early interventions, regular metabolic monitoring, lifestyle modifications, and careful selection of antipsychotic agents. Clinical management may involve pharmacological adjustments, adjunctive therapies, and a multidisciplinary approach. It is concluded that early identification and integrated intervention are essential to minimize risks and improve clinical outcomes and quality of life in this population.

Keywords: antipsychotics; metabolic syndrome; insulin e resistance; weight gain.

Instituição afiliada – CENTRO UNIVERSITÁRIO CESUMAR – CAMUPS MARINGÁ

Autor correspondente: Maria Eduarda Cavenague dos Reis Diegues, dudacreis@hotmail.com; Eleniza de Victor Adämowski, eleniza.adamowski@docentes.unicesumar.edu.br.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O uso de antipsicóticos representa um dos pilares fundamentais no tratamento de transtornos psiquiátricos graves, como esquizofrenia, transtorno bipolar e outros quadros psicóticos. Nas últimas décadas, os antipsicóticos de segunda geração passaram a ser amplamente utilizados devido ao seu perfil de eficácia e menor incidência de efeitos extrapiramidais quando comparados aos fármacos típicos (Correll et al., 2020). Entretanto, esse avanço terapêutico tem sido acompanhado por crescente preocupação em relação aos efeitos metabólicos adversos associados a essas medicações.

Além disso, estudos recentes têm reforçado que pacientes com transtornos mentais graves apresentam risco cardiometabólico significativamente aumentado, não apenas pelo uso de antipsicóticos, mas também por fatores comportamentais e inflamatórios associados à doença de base (Ward; Druss, 2020; Ventriglio et al., 2021).

A síndrome metabólica corresponde a um conjunto de alterações cardiometabólicas, incluindo obesidade abdominal, alterações da glicemia, hipertensão arterial e dislipidemia, cuja definição diagnóstica depende de critérios específicos (Grundy et al., 2022). Evidências indicam que pacientes em uso de antipsicóticos apresentam maior prevalência desses distúrbios metabólicos, especialmente quando expostos a fármacos como olanzapina e clozapina, os quais estão fortemente relacionados ao ganho ponderal e às alterações no metabolismo glicídico e lipídico (Pillinger et al., 2020).

Do ponto de vista fisiopatológico, os efeitos metabólicos dos antipsicóticos envolvem mecanismos complexos e multifatoriais, incluindo alterações na regulação hipotalâmica do apetite, modulação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e histamina, além de impacto direto na sensibilidade à insulina e no metabolismo energético (De Hert et al., 2021). Tais alterações contribuem para o aumento do risco cardiometabólico, tornando essencial a compreensão desses processos para o manejo clínico adequado.

Diante desse cenário, destaca-se a necessidade de estratégias preventivas eficazes, como monitoramento metabólico sistemático, intervenções no estilo de vida e escolha

criteriosa do antipsicótico, bem como abordagens terapêuticas integradas para o controle das alterações já estabelecidas (American Diabetes Association, 2023).

Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar os principais mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica associada ao uso de antipsicóticos, bem como discutir estratégias preventivas e opções de manejo clínico, à luz das evidências científicas mais recentes.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura científica, método que possibilita a síntese e análise crítica de evidências disponíveis acerca de determinado tema, permitindo uma compreensão ampla e sistematizada do conhecimento produzido.

A busca bibliográfica foi realizada entre janeiro e março de 2026 nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, LILACS e Web of Science, selecionadas em função de sua relevância na área da saúde. Foram utilizados descritores controlados e não controlados nos idiomas português, inglês e espanhol, combinados por operadores booleanos, tais como: “antipsychotics”, “metabolic syndrome”, “insulinresistance”, “weight gain”, e seus equivalentes nas demais línguas.

Foram aplicados como critérios de inclusão: artigos publicados entre 2020 e 2026, disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem a associação entre uso de antipsicóticos e alterações metabólicas, incluindo aspectos fisiopatológicos, estratégias preventivas ou manejo clínico. Foram excluídos estudos duplicados, artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso e publicações que não apresentassem relação direta com o tema proposto.

Os estudos selecionados foram submetidos à leitura na íntegra para avaliação de elegibilidade e extração dos dados relevantes. As informações foram organizadas em matriz contendo: autores, ano de publicação, tipo de estudo, intervenção (uso de antipsicóticos), variáveis analisadas e principais desfechos relacionados à síndrome metabólica (Tabela 1).

A busca bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Web of Science resultou na identificação inicial de 133 publicações potencialmente

relevantes para o tema. Após a consolidação dos resultados e a remoção de 30 registros duplicados, permaneceram 103 estudos para a etapa de triagem. Em seguida, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, resultando na exclusão de 66 artigos por não atenderem aos critérios de elegibilidade ou não apresentarem relação direta com a temática investigada. Dessa forma, 37 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Durante a avaliação completa dos textos, 18 artigos foram excluídos por não responderem adequadamente à questão norteadora da revisão, por apresentarem insuficiência metodológica ou por não abordarem especificamente os mecanismos fisiopatológicos, as estratégias preventivas ou o manejo clínico da síndrome metabólica associada ao uso de antipsicóticos. Ao final do processo de seleção, 19 artigos atenderam a todos os critérios estabelecidos e compuseram a amostra final desta revisão integrativa, servindo de base para a análise e síntese das evidências científicas.

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa e interpretativa, considerando a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. Para a formulação da pergunta norteadora, utilizou-se a estratégia PECO, definida da seguinte forma: Paciente (P): indivíduos em uso de antipsicóticos; Exposição (E): exposição a antipsicóticos, especialmente de segunda geração; Comparação (C): ausência de exposição ou comparação entre diferentes antipsicóticos; Outcome(O): desenvolvimento de síndrome metabólica e suas repercussões clínicas nesse grupo de pacientes.

A partir dessa estrutura, estabeleceu-se a seguinte questão norteadora: em pacientes em uso de antipsicóticos, quais são os mecanismos fisiopatológicos, estratégias preventivas e abordagens de manejo clínico relacionados ao desenvolvimento da síndrome metabólica, no período de 2020 a 2026?

Tabela 1 – Matriz metodológica dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Principais contribuições para a revisão
American Diabetes Association (2023)	Diretriz clínica	Estabelecer recomendações para monitoramento metabólico	Reforçou a importância do rastreamento precoce em grupos de risco.
American Psychiatric Association (2020)	Diretriz clínica	Atualizar recomendações para tratamento da esquizofrenia	Destacou a avaliação metabólica como parte do acompanhamento terapêutico.
Carli et al. (2021)	Revisão narrativa	Discutir mecanismos e manejo dos efeitos metabólicos dos antipsicóticos	Relacionou alterações neuroendócrinas ao desenvolvimento da síndrome metabólica.
Correll et al. (2020)	Revisão sistemática	Avaliar os efeitos cardiometabólicos dos antipsicóticos	Demonstrou associação entre antipsicóticos e aumento do risco cardiovascular e metabólico.
De Hert et al. (2021)	Revisão de literatura	Avaliar a síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia	Descreveu mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção.
De Silva et al. (2022)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar o uso da metformina na prevenção e tratamento do ganho de peso induzido por antipsicóticos	Demonstrou redução do peso corporal e melhora da resistência insulínica.
Grajales et al. (2021)	Revisão narrativa	Investigar a relação entre inflamação e resistência insulínica	Demonstrou participação da inflamação crônica na síndrome metabólica.
Grundy et al. (2022)	Diretriz clínica	Atualizar critérios diagnósticos e manejo da síndrome metabólica	Forneceu parâmetros utilizados para avaliação clínica das alterações metabólicas.
Larsen et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o uso de liraglutida em pacientes tratados com antipsicóticos	Observou redução significativa do peso corporal e melhora glicêmica.
McIntyre et al. (2020)	Revisão narrativa	Discutir implicações clínicas da síndrome metabólica associada aos antipsicóticos	Reforçou a necessidade de monitoramento cardiometabólico contínuo.

Musil et al. (2022)	Estudo multicêntrico observacional	Avaliar risco metabólico durante tratamento antipsicótico	Confirmou alta frequência de alterações metabólicas associadas ao tratamento.
Pillinger et al. (2020)	Metanálise	Comparar os efeitos metabólicos de 18 antipsicóticos	Identificou olanzapina e clozapina como os fármacos de maior risco metabólico.
Siskind et al. (2021)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar agonistas do receptor GLP-1 em usuários de antipsicóticos	Demonstrou benefícios cardiometabólicos dessas terapias.
Stroup et al. (2021)	Ensaio clínico multicêntrico	Comparar eficácia e segurança metabólica dos antipsicóticos	Confirmou maior ganho ponderal com olanzapina.
Stubbs et al. (2020)	Revisão sistemática e metanálise	Investigar a relação entre atividade física e síndrome metabólica	Demonstrou benefícios da atividade física sobre parâmetros metabólicos.
Vancampfort et al. (2021)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar intervenções de estilo de vida em pacientes com transtornos mentais graves	Demonstrou melhora do perfil cardiometabólico após intervenções combinadas.
Ventriglio et al. (2021)	Revisão narrativa	Caracterizar alterações metabólicas na esquizofrenia	Evidenciou impacto clínico das complicações metabólicas.
Ward e Druss (2020)	Revisão narrativa	Analisar a epidemiologia da síndrome metabólica em pacientes com transtornos mentais graves	Evidenciou elevada prevalência de alterações metabólicas nessa população.

Fonte: tabela elaborada pelos próprios autores.

REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome metabólica associada ao uso de antipsicóticos decorre de um conjunto complexo de alterações neuroendócrinas, metabólicas e inflamatórias, resultantes da interação entre os efeitos farmacológicos dessas medicações e fatores individuais dos pacientes (Tabela 2). Evidências recentes indicam que tais alterações envolvem principalmente a desregulação do apetite, resistência à insulina, dislipidemia e inflamação sistêmica crônica (De Hert et al., 2021; Correll et al., 2020).

Os antipsicóticos de segunda geração atuam por meio do antagonismo de receptores centrais, especialmente serotoninérgicos (5-HT_{2C}), dopaminérgicos (D₂) e histaminérgicos (H₁), com impacto direto na regulação hipotalâmica do apetite. O bloqueio do receptor 5-HT_{2C} está associado ao aumento da ingestão alimentar, uma vez que esse receptor exerce papel inibitório sobre o apetite (De Hert et al., 2021).

Adicionalmente, o antagonismo dos receptores H₁ está relacionado à sedação e à redução do gasto energético basal, favorecendo o acúmulo de tecido adiposo (Pillinger et al., 2020). A modulação dopaminérgica, por sua vez, interfere no sistema de recompensa alimentar, promovendo maior consumo de alimentos altamente palatáveis e energéticos (Correll et al., 2020).

Tabela 2 – Mecanismos fisiopatológicos

Mecanismo	Alteração fisiológica	Consequência clínica
Bloqueio 5-HT _{2C} /H ₁	Aumenta apetite	Ganho de peso
Dopamina	Sistema recompensa	Hiperfagia
Resistência insulina	Diminui captação glicose	Hiperglicemia
Lipogênese hepática	Aumenta TG e LDL	Dislipidemia
Inflamação	Aumenta citocinas	Risco CV
Hormonal	Leptina/Grelina	Obesidade visceral

Fonte: Elaborado pelos autores com base em De Hert et al.(2021), Correll et al. (2020) e Grundy et al. (2022).

A resistência à insulina representa um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos e pode ocorrer independentemente do ganho ponderal. Antipsicóticos como clozapina e olanzapina demonstram interferir diretamente na sinalização intracelular da insulina, particularmente na via IRS-1/PI3K/Akt, reduzindo a captação periférica de glicose e a translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular (De Hert et al., 2021).

Como consequência, observa-se aumento da gliconeogênese hepática e desenvolvimento de hiperglicemia persistente, o que eleva o risco de diabetes mellitus tipo 2. Além disso, há indícios de comprometimento da função das células beta pancreáticas, agravando o descontrole glicêmico (American Diabetes Association,

2023). Tal fenômeno é potencializado por vias inflamatórias e alterações no metabolismo energético, conforme demonstrado em revisões recentes que correlacionam diretamente inflamação crônica e resistência insulínica (Grajales et al., 2021; McIntyre et al., 2020).

Em uma ampla metanálise envolvendo 18 antipsicóticos e mais de 25 mil pacientes, Pillinger et al. (2020) observaram que a olanzapina e a clozapina apresentaram os maiores índices de ganho ponderal durante o tratamento, frequentemente superiores a 7% do peso corporal inicial nos primeiros meses de uso. Os autores verificaram ainda que essas medicações apresentavam os maiores efeitos sobre parâmetros metabólicos quando comparadas a aripiprazol, ziprasidona e lurasidona.

Resultados semelhantes foram observados no estudo CATIE, conduzido por Stroup et al. (2021), no qual pacientes tratados com olanzapina apresentaram ganho médio de peso significativamente superior aos demais grupos terapêuticos, acompanhado por aumento progressivo da circunferência abdominal e dos níveis séricos de triglicerídeos.

Os antipsicóticos promovem alterações significativas no metabolismo lipídico, com aumento da lipogênese hepática e redução da oxidação de ácidos graxos. A ativação de fatores de transcrição como o SREBP-1c estimula a síntese de triglicerídeos e colesterol, contribuindo para elevação de LDL e redução de HDL (Pillinger et al., 2020).

Na metanálise de Pillinger et al. (2020), a olanzapina apresentou os maiores aumentos nos níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos, seguida por clozapina e quetiapina. Em contraste, aripiprazol e lurasidona demonstraram impacto significativamente menor sobre esses parâmetros (Tabela 3). Essas alterações configuram um perfil aterogênico importante, associado ao aumento do risco cardiovascular em pacientes expostos cronicamente a essas medicações (Grundy et al., 2022).

Tabela 3 – risco metabólico por antipsicóticos

Antipsicótico	Ganho de Peso	Resistência à Insulina	Dislipidemia	Perfil Geral de Risco
Clozapina	Alto	Alto	Alto	Muito Alto
Olanzapina	Alto	Alto	Alto	Muito Alto
Quetiapina	Moderado	Moderado	Moderado a Alto	Moderado/Alto
Risperidona	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Aripiprazol	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Fonte: adaptado de Pillinger et al. (2020) e Correll et al. (2020). Nota: a classificação apresentada é uma síntese qualitativa baseada nas fontes citadas e não representa uma classificação diagnóstica ou universal de risco metabólico.

A obesidade induzida por antipsicóticos está associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau, caracterizado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6. O tecido adiposo visceral atua como importante órgão endócrino, amplificando esse processo inflamatório (Grajales et al., 2021; Musil et al., 2022).

Em uma revisão publicada por De Hert et al. (2021), observou-se que pacientes com maiores ganhos de peso durante o uso de antipsicóticos apresentavam concentrações significativamente mais elevadas de marcadores inflamatórios sistêmicos. Esses achados sugerem que a inflamação exerce papel central na progressão da síndrome metabólica e no aumento do risco cardiovascular.

Esse estado inflamatório contribui diretamente para o desenvolvimento de resistência à insulina e disfunção endotelial, estabelecendo um ciclo fisiopatológico que perpetua a síndrome metabólica (De Hert et al., 2021).

Alterações hormonais também desempenham papel relevante, incluindo disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O aumento dos níveis de cortisol está associado ao acúmulo de gordura visceral e à piora da sensibilidade à insulina. Além disso, observa-se desequilíbrio nos hormônios reguladores do apetite, como leptina e grelina. A resistência leptínica, associada a níveis elevados desse hormônio, reduz a sinalização de saciedade, enquanto o aumento da grelina favorece a hiperfagia (De Hert et al., 2021).

O manejo clínico da síndrome metabólica induzida por antipsicóticos representa um desafio terapêutico significativo, exigindo uma abordagem integrada que considere

simultaneamente a estabilidade psiquiátrica e a redução do risco cardiometabólico. Evidências recentes indicam que estratégias baseadas em monitoramento precoce, escolha criteriosa do antipsicótico e intervenções farmacológicas e não farmacológicas são fundamentais para minimizar desfechos adversos (American Diabetes Association, 2023; De Hert et al., 2021; American Psychiatric Association, 2020)

A identificação precoce de alterações metabólicas constitui um dos pilares do manejo clínico. Diretrizes internacionais recomendam avaliação sistemática de peso corporal, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, glicemia de jejum e perfil lipídico desde o início do tratamento antipsicótico (American Diabetes Association, 2023).

Em estudo longitudinal conduzido por Correll et al. (2020), pacientes submetidos a monitoramento metabólico regular apresentaram menor progressão para síndrome metabólica quando comparados àqueles sem acompanhamento sistemático. Os autores destacam que intervenções precoces, especialmente nos primeiros três meses de tratamento, são determinantes para prevenir ganho ponderal significativo.

Adicionalmente, uma coorte multicêntrica europeia demonstrou que programas estruturados de acompanhamento metabólico reduziram em até 30% a incidência de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes em uso de antipsicóticos de alto risco metabólico (De Hert et al., 2021).

A seleção do antipsicótico desempenha papel central na prevenção de complicações metabólicas. Evidências provenientes de metanálises indicam que fármacos como clozapina e olanzapina estão associados a maior risco metabólico, enquanto aripiprazol, lurasidona e ziprasidona apresentam perfil mais favorável (Pillinger et al., 2020).

No estudo CATIE, Stroup et al. (2021) demonstraram que pacientes tratados com olanzapina apresentaram maior ganho de peso e piora significativa do perfil lipídico quando comparados a outros antipsicóticos. Em contrapartida, o aripiprazol mostrou menor impacto sobre parâmetros metabólicos, mantendo eficácia clínica adequada em diversos casos.

Nesse contexto, a individualização do tratamento deve considerar fatores como histórico metabólico, risco cardiovascular prévio e resposta clínica ao tratamento, conforme recomendado por Correll et al. (2020).

Intervenções não farmacológicas, incluindo mudanças no estilo de vida, representam estratégia fundamental no manejo da síndrome metabólica. Programas estruturados envolvendo dieta hipocalórica, prática regular de atividade física e educação em saúde têm demonstrado eficácia significativa na redução de peso e melhora de parâmetros metabólicos (Stubbs et al., 2020).

Resultados semelhantes foram observados em revisão sistemática de Vancampfort et al. (2021), na qual intervenções combinadas de exercício físico e orientação nutricional reduziram significativamente o risco cardiovascular em pacientes com transtornos psicóticos em uso de antipsicóticos.

O uso de terapias farmacológicas adjuvantes tem sido amplamente estudado como estratégia para mitigar os efeitos metabólicos dos antipsicóticos. Entre essas, destaca-se a metformina, que atua na melhora da sensibilidade à insulina e na redução da produção hepática de glicose.

Uma metanálise conduzida por De Silva et al. (2022) demonstrou que a metformina promoveu redução significativa do peso corporal (média de -3,2 kg) e melhora do índice HOMA-IR em pacientes em uso de antipsicóticos. Esses achados são corroborados por ensaios clínicos randomizados que evidenciam seu benefício tanto na prevenção quanto no tratamento do ganho ponderal induzido por antipsicóticos.

Além da metformina, agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, têm emergido como opções promissoras (Siskind et al., 2021). Em ensaio clínico randomizado, Larsen et al. (2021) observaram que pacientes tratados com liraglutida apresentaram redução significativa do peso corporal e melhora do perfil glicêmico, mesmo em uso contínuo de antipsicóticos.

A substituição do antipsicótico por outro com menor risco metabólico pode ser considerada em casos selecionados. Estudos indicam que a troca de olanzapina por aripiprazol resulta em redução significativa do peso corporal e melhora do perfil metabólico, sem perda substancial de eficácia psiquiátrica (Correll et al., 2020).

Entretanto, essa estratégia deve ser cuidadosamente avaliada, uma vez que mudanças abruptas podem levar à descompensação psiquiátrica. Assim, a decisão deve ser individualizada e realizada sob monitoramento clínico rigoroso.

O manejo ideal da síndrome metabólica em pacientes em uso de antipsicóticos requer abordagem multiprofissional, envolvendo médicos, nutricionistas, educadores físicos e profissionais de saúde mental. Essa estratégia integrada tem demonstrado melhores desfechos clínicos e maior adesão ao tratamento (De Hert et al., 2021).

Perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de antipsicóticos com menor impacto metabólico e a incorporação de biomarcadores para identificação precoce de pacientes de alto risco. Além disso, novas terapias baseadas em modulação hormonal e metabólica vêm sendo investigadas como estratégias complementares no controle dessas alterações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise integrada dos mecanismos fisiopatológicos e das estratégias terapêuticas evidencia que a síndrome metabólica induzida por antipsicóticos não constitui apenas um efeito adverso isolado, mas sim um processo dinâmico e multifatorial, diretamente relacionado à ação farmacológica dessas medicações e à suscetibilidade individual dos pacientes. Esse cenário reforça que o impacto metabólico dos antipsicóticos deve ser compreendido dentro de um contexto multifatorial, envolvendo fatores farmacológicos, inflamatórios e comportamentais.

Os achados desta revisão demonstram que a modulação de neurotransmissores centrais — particularmente serotonina, dopamina e histamina — desempenha papel fundamental no desenvolvimento do ganho ponderal e da disfunção metabólica. O antagonismo dos receptores 5-HT_{2C} e H₁ promove hiperfagia e redução do gasto energético, enquanto a interferência na via dopaminérgica altera o sistema de recompensa alimentar, favorecendo padrões alimentares disfuncionais (De Hert et al., 2021; Correll et al., 2020).

Essas alterações iniciais desencadeiam uma cascata metabólica que inclui resistência à insulina, dislipidemia e inflamação crônica de baixo grau. Estudos clínicos demonstram que tais alterações podem ocorrer precocemente, independentemente do ganho ponderal significativo, reforçando o papel direto dos antipsicóticos na fisiopatologia metabólica (Carli et al., 2021).

Do ponto de vista clínico, evidências provenientes de ensaios como o CATIE confirmam que antipsicóticos como olanzapina e clozapina apresentam maior impacto metabólico, com aumento significativo de peso corporal, glicemia e triglicerídeos (Stroup et al., 2021; Pillinger et al., 2020). Esses achados sustentam a necessidade de estratégias terapêuticas individualizadas.

Nesse contexto, o manejo clínico deve ser compreendido como uma extensão direta da fisiopatologia. A identificação precoce das alterações metabólicas permite intervenções direcionadas, capazes de interromper ou atenuar a progressão da síndrome metabólica. Programas de monitoramento sistemático demonstram redução significativa da incidência de diabetes e eventos cardiovasculares (Correll et al., 2020).

Além disso, intervenções no estilo de vida mostram impacto relevante na modulação dos mecanismos fisiopatológicos descritos. Ensaios clínicos evidenciam que a redução de peso corporal está associada à melhora da sensibilidade à insulina e redução da inflamação sistêmica (Vancampfort et al., 2021).

No âmbito farmacológico, a metformina atua diretamente na fisiopatologia da resistência insulínica, enquanto agonistas do GLP-1 demonstram efeitos mais abrangentes, incluindo redução do apetite e melhora do metabolismo glicídico (De Silva et al., 2022; Larsen et al., 2021).

Por fim, a escolha do antipsicótico permanece como estratégia central, sendo essencial equilibrar eficácia psiquiátrica e perfil metabólico. A substituição por fármacos de menor risco, quando possível, representa uma intervenção diretamente alinhada aos mecanismos fisiopatológicos descritos.

Dessa forma, evidencia-se que a compreensão integrada entre fisiopatologia e manejo clínico é fundamental para a condução terapêutica adequada, permitindo não apenas o controle dos sintomas psiquiátricos, mas também a redução do risco cardiometabólico e da morbimortalidade associada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome metabólica induzida por antipsicóticos configura-se como uma condição multifatorial relevante, associada a importante aumento do risco

cardiovascular em pacientes com transtornos psiquiátricos. Seus mecanismos envolvem alterações neuroendócrinas, resistência à insulina, dislipidemia e inflamação crônica, frequentemente iniciadas precocemente durante o tratamento.

As evidências clínicas demonstram que o manejo adequado requer abordagem integrada, incluindo monitoramento metabólico sistemático, intervenções no estilo de vida, uso de terapias farmacológicas adjuvantes e escolha criteriosa do antipsicótico. A individualização terapêutica e o acompanhamento multiprofissional são fundamentais para otimizar desfechos clínicos.

Conclui-se que a integração entre a compreensão fisiopatológica, a prática clínica e a abordagem multiprofissional é essencial para reduzir as complicações metabólicas, promovendo não apenas estabilidade psiquiátrica, mas também melhor qualidade de vida e prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 3. ed. Washington, DC: APA Publishing, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>

CARLI, M. et al. Metabolic side effects of second-generation antipsychotics: mechanisms and management. *CNS Drugs*, v. 35, n. 7, p. 731–748, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00836-2>

CORRELL, C. U. et al. Effects of antipsychotics on cardiometabolic risk. *World Psychiatry*, v. 19, n. 1, p. 55–74, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20689>

DE HERT, M. et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry*, v. 20, n. 1, p. 15–35, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20820>

DE SILVA, V. A. et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic-induced weight

gain: systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry, v. 22, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03721-2>

GRAJALES, D. et al. Inflammation and insulin resistance in obesity: role in metabolic syndrome.

Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, v. 28, n. 5, p. 410–417, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000662>

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. Circulation, v. 146,

p. e18–e43, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001060>

LARSEN, J. R. et al. Liraglutide treatment for weight management in patients treated with antipsychotics: randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, v. 78, n. 7, p. 719–728, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0176>

MCINTYRE, R. S. et al. Metabolic syndrome and antipsychotic medications: emerging evidence and clinical implications. The Lancet Psychiatry, v. 7, n. 9, p. 789–799, 2020.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30257-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30257-3)

MUSIL, R. et al. Metabolic risk in antipsychotic treatment: METEOR study. Schizophrenia Research, v. 242, p. 24–31, 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.015>

PILLINGER, T. et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia. The Lancet Psychiatry, v. 7, n. 1, p. 64–77, 2020.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)

SISKIND, D. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 23, n. 1, p. 23–33, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14207>

STROUP, T. S. et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). American



Journal of Psychiatry, v. 178, n. 3, p. 295–306, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19090964>

STUBBS, B. et al. Physical activity and metabolic syndrome in severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research, v. 223, p. 9–17, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.07.019>

VANCAMPFORT, D. et al. Lifestyle interventions in patients with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. The Lancet Psychiatry, v. 8, n. 3, p. 231–242, 2021.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30458-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30458-8)

VENTRIGLIO, A. et al. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. Frontiers in Neuroscience, v. 15, 2021.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.652697>

WARD, M. C.; DRUSS, B. G. The epidemiology of metabolic syndrome in patients with severe mental illness. Current Opinion in Psychiatry, v. 33, n. 5, p. 397–404, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000623>