REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

MECANISMOS FARMACOLÓGICOS DO GANHO DE PESO E DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS AOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

PHARMACOLOGICAL MECHANISMS OF WEIGHT GAIN AND METABOLIC ALTERATIONS ASSOCIATED WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 23/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795268551

Maria Carolina Medeiros Benjamin[1]

Carlos Vinícius Dantas da Cunha[2]

Caio Fernando Martins Ferreira[3]

RESUMO

Os antipsicóticos atípicos são amplamente utilizados no tratamento de transtornos psiquiátricos, porém podem provocar ganho de peso e alterações metabólicas relevantes. Este estudo tem como objetivo analisar os mecanismos farmacológicos envolvidos nestes efeitos e suas implicações clínicas. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, realizada nas bases PubMed e SciELO, entre agosto e outubro de 2026. Foram analisados dez artigos científicos e a diretriz clínica NICE, utilizada como fonte complementar para o monitoramento metabólico. A seleção priorizou publicações de 2016 a 2026, incluindo dois estudos anteriores pela relevância de seus achados mecanísticos. As evidências indicam que o antagonismo dos receptores histamínicos H1 e serotoninérgicos 5-HT2C contribui para alterações na regulação do apetite, enquanto os receptores muscarínicos M3 e mecanismos periféricos estão relacionados à desregulação glicêmica e lipídica. Observam-se diferenças no risco metabólico entre os medicamentos, especialmente com a clozapina e a olanzapina, associadas a efeitos mais desfavoráveis. Conclui-se que essas alterações apresentam origem multifatorial, reforçando a importância do monitoramento metabólico e do acompanhamento farmacoterapêutico individualizado.

Palavras-chave: Antipsicóticos atípicos; Ganho de peso; Metabolismo; Receptores farmacológicos; Monitoramento metabólico.

ABSTRACT

Atypical antipsychotics are widely used in the treatment of psychiatric disorders; however, they may cause weight gain and significant metabolic disturbances. This study aims to analyze the pharmacological mechanisms involved in these effects and their

clinical implications. This is a qualitative narrative literature review based on searches conducted in PubMed and SciELO between August and October 2026. Ten scientific articles and the NICE clinical guideline, used as a complementary source for metabolic monitoring, were analyzed. Publications from 2016 to 2026 were prioritized, with two earlier studies included because of the relevance of their mechanistic findings. The evidence indicates that antagonism of histamine H1 and serotonin 5-HT2C receptors contributes to alterations in appetite regulation, while muscarinic M3 receptors and peripheral mechanisms are associated with disturbances in glucose and lipid metabolism. Differences in metabolic risk are observed among these medications, particularly with clozapine and olanzapine, which are associated with more unfavorable metabolic effects. It is concluded that these alterations have a multifactorial origin, highlighting the importance of metabolic monitoring and individualized pharmacotherapeutic follow-up.
Keywords: Atypical antipsychotics; Weight gain; Metabolism; Pharmacological receptors; Metabolic monitoring.

1. INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos de segunda geração, também denominados antipsicóticos atípicos, constituem uma classe farmacológica amplamente utilizada no tratamento da esquizofrenia, do transtorno bipolar e de outras condições psiquiátricas que podem apresentar manifestações psicóticas. Embora esses medicamentos contribuam para o controle dos sintomas e para a estabilização clínica, seu uso está associado a efeitos adversos metabólicos relevantes, especialmente o ganho de peso, a dislipidemia e a hiperglicemia. Essas alterações podem favorecer o desenvolvimento de diabetes

mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares, tornando os efeitos metabólicos uma questão importante na avaliação da segurança do tratamento antipsicótico (Aringhieri *et al.,* 2018; Carli *et al.,* 2021; Pillinger *et al.,* 2020).

A ocorrência e a intensidade desses efeitos adversos variam entre os medicamentos da classe, em razão de suas diferenças farmacodinâmicas e de seus perfis de interação com diferentes alvos moleculares. Embora a modulação dos receptores dopaminérgicos D2 seja relevante para a ação terapêutica dos antipsicóticos, seus efeitos não se restringem ao sistema dopaminérgico. Esses fármacos também apresentam diferentes afinidades por receptores serotoninérgicos, histamínicos, muscarínicos e adrenérgicos, cujas interações podem contribuir para a variabilidade das respostas clínicas e dos efeitos metabólicos. Dessa forma, a compreensão dos perfis farmacológicos individuais constitui um ponto de partida para investigar os mecanismos envolvidos no ganho de peso e nas alterações metabólicas associadas ao tratamento (Aringhieri *et al.,* 2018; Carli *et al.,* 2021).

A classificação como antipsicótico atípico reúne medicamentos com perfis diferentes. Alguns atuam predominantemente como antagonistas D2, enquanto outros apresentam agonismo parcial nesse receptor, e a relação com alvos serotoninérgicos e outras famílias receptoras também varia. Assim, não há um mecanismo farmacodinâmico único compartilhado em intensidade igual por todos os fármacos, nem uma relação simples entre afinidade receptora e risco metabólico (Aringhieri *et al.,* 2018).

Entre os mecanismos propostos para explicar o ganho de peso associado ao uso de antipsicóticos atípicos, destaca-se a atuação

desses fármacos sobre sistemas de neurotransmissão envolvidos na regulação da ingestão alimentar e da homeostase energética. Nesse contexto, o antagonismo dos receptores serotoninérgicos 5-HT2C tem sido associado ao aumento da ingestão alimentar, uma vez que a sinalização serotoninérgica por meio desses receptores participa dos mecanismos centrais de controle da saciedade. A ação sobre os receptores histamínicos H1 também pode contribuir para esses efeitos, embora não explique, isoladamente, as diferenças de ganho ponderal observadas entre os medicamentos. Além disso, a atuação dos antipsicóticos sobre circuitos hipotalâmicos e outros alvos moleculares pode interferir na sinalização de neuropeptídeos e em processos relacionados ao metabolismo energético. Assim, o ganho de peso associado a essa classe farmacológica parece decorrer da interação entre diferentes mecanismos, cuja contribuição varia conforme o perfil farmacológico do medicamento e fatores individuais, não estando completamente esclarecida (Reynolds; McGowan, 2017; Carli *et al.,* 2021).

Além do ganho de peso, os antipsicóticos atípicos podem interferir diretamente na homeostase da glicose e dos lipídios, de modo que determinadas alterações metabólicas podem surgir antes de modificações expressivas na massa corporal. Esses efeitos envolvem mecanismos centrais e periféricos que podem modificar a secreção e a ação da insulina, a produção hepática de glicose, o armazenamento de lipídios e a utilização de substratos energéticos. Nesse contexto, o hipotálamo, o fígado, o pâncreas, o tecido adiposo e o músculo esquelético constituem estruturas relevantes para a compreensão das alterações metabólicas associadas à exposição aos antipsicóticos. A interação entre esses diferentes sistemas evidencia a complexidade do fenômeno e indica que o risco metabólico não pode ser explicado exclusivamente pelo aumento da ingestão

alimentar ou do peso corporal (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023; Scheen, 2023).

Entre os alvos farmacológicos relacionados à regulação da glicemia, destacam-se os receptores muscarínicos M3, envolvidos na estimulação da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. A interferência farmacológica nesse sistema pode comprometer a resposta secretória de insulina e contribuir para alterações no controle glicêmico. Paralelamente, modificações na sensibilidade periférica à insulina, na produção hepática de glicose e no metabolismo lipídico podem favorecer o desenvolvimento de resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia. Esses processos apresentam relações entre si, mas não devem ser considerados consequências inevitáveis de um único mecanismo, uma vez que a contribuição de cada alvo depende do medicamento utilizado e da interação entre fatores farmacológicos e fisiológicos (Reynolds; McGowan, 2017; Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

As diferenças entre os antipsicóticos também são evidenciadas por estudos que comparam seus efeitos metabólicos em humanos. Em uma revisão sistemática com metanálise em rede, Pillinger *et al.* (2020) avaliaram 18 antipsicóticos e identificaram diferenças relevantes quanto às alterações do peso corporal, do índice de massa corporal, da glicemia e dos parâmetros lipídicos. A clozapina e a olanzapina estiveram entre os medicamentos associados a efeitos metabólicos mais desfavoráveis, enquanto outros fármacos apresentaram perfis relativamente mais favoráveis. De maneira semelhante, Scheen (2023) destaca a heterogeneidade do risco metabólico entre os antipsicóticos de segunda geração, reforçando a importância de considerar as particularidades de cada fármaco na avaliação de seus efeitos adversos. Essas diferenças demonstram

que a análise da classe deve contemplar tanto os mecanismos farmacológicos quanto as evidências clínicas relacionadas a cada medicamento. A metanálise incluiu fármacos de diferentes gerações no tratamento agudo da esquizofrenia, de modo que a classificação dos medicamentos e a duração dos ensaios precisam ser consideradas ao aplicar os resultados.

As repercussões clínicas do ganho de peso e das alterações metabólicas também justificam a investigação desses mecanismos. Além de favorecerem o aumento do risco cardiometabólico, as mudanças no peso corporal relacionadas ao tratamento podem comprometer a satisfação dos pacientes e dificultar a continuidade da farmacoterapia. McIntyre *et al.* (2024) destacam que o ganho de peso associado a medicamentos psicotrópicos está relacionado à não iniciação, à interrupção e à insatisfação com o tratamento. Nesse cenário, a compreensão dos mecanismos farmacológicos envolvidos pode contribuir para a interpretação das diferenças entre os medicamentos e para a fundamentação de estratégias de prevenção e manejo clínico, incluindo o acompanhamento periódico do peso, da circunferência abdominal, da glicemia e do perfil lipídico.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar os mecanismos farmacológicos associados ao ganho de peso e às alterações metabólicas decorrentes do uso de antipsicóticos de segunda geração, com base nas evidências científicas disponíveis. Especificamente, busca-se descrever os mecanismos farmacodinâmicos envolvidos na regulação do apetite e no ganho de peso, com ênfase nos receptores histamínicos H1 e serotoninérgicos 5-HT2C, bem como discutir a participação dos receptores muscarínicos M3 na homeostase glicêmica. Além disso,

pretende-se compreender as alterações relacionadas à homeostase da glicose e dos lipídios, incluindo resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia, comparar os perfis de risco metabólico dos diferentes antipsicóticos atípicos e discutir as implicações clínicas desses mecanismos para a prevenção, o monitoramento e o manejo das alterações metabólicas associadas ao tratamento.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Mecanismos Farmacodinâmicos Centrais e Regulação do Apetite

A compreensão do ganho de peso associado aos antipsicóticos atípicos exige examinar como diferentes alvos farmacológicos interferem nos circuitos de regulação da fome, da saciedade e do balanço energético. Esses efeitos não resultam de uma ação receptora única, dependem das características farmacodinâmicas de cada medicamento e da interação com fatores individuais (Reynolds; McGowan, 2017; Carli *et al.,* 2021).

A regulação do apetite e do balanço energético resulta da integração entre sinais periféricos, como hormônios e nutrientes, e circuitos do sistema nervoso central. O hipotálamo desempenha função importante nesse processo, pois integra informações relacionadas às reservas energéticas e participa do controle da ingestão alimentar e do gasto energético. No núcleo arqueado, populações neuronais com funções distintas contribuem para esse equilíbrio: neurônios que expressam a pró-opiomelanocortina (POMC) participam de vias relacionadas à saciedade, enquanto neurônios que expressam o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AgRP) estão associados à estimulação da

ingestão alimentar. A atividade dessas vias é modulada por sinais hormonais e neurotransmissores, de modo que alterações na sua regulação podem favorecer o aumento do consumo alimentar (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

Entre os alvos farmacológicos associados ao ganho de peso, destacam-se os receptores histamínicos H1 e serotoninérgicos 5-HT2C. A sinalização serotoninérgica mediada pelos receptores 5-HT2C participa da ativação de circuitos hipotalâmicos relacionados à saciedade. Por isso, o antagonismo desses receptores por determinados antipsicóticos pode reduzir parte da sinalização anorexígena e contribuir para o aumento da ingestão alimentar. De modo semelhante, o antagonismo dos receptores H1 está associado à maior propensão ao ganho ponderal. Esses mecanismos, contudo, não atuam isoladamente, e sua contribuição varia conforme o perfil farmacológico de cada medicamento (Reynolds; McGowan, 2017; Carli *et al.,* 2021).

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) também participa da regulação da homeostase energética, atuando como um sensor do estado energético celular. No hipotálamo, sua atividade está relacionada à modulação dos circuitos envolvidos no controle da ingestão alimentar e do balanço energético. A participação dessa via nos efeitos de determinados antipsicóticos deve ser interpretada considerando as diferenças entre os tecidos e os mecanismos farmacológicos envolvidos (Kim *et al.,* 2007; Carli *et al.,* 2021).

A sedação constitui outro fator potencialmente relevante, uma vez que pode reduzir a atividade física espontânea e, consequentemente, o gasto energético diário. Quando associada a alterações do apetite e da saciedade, essa redução pode favorecer

um balanço energético positivo, no qual a energia ingerida supera a energia despendida. Entretanto, o ganho de peso não deve ser atribuído exclusivamente à sedação, pois envolve mecanismos múltiplos, cuja importância relativa ainda não está completamente esclarecida e pode variar entre os antipsicóticos (Reynolds; McGowan, 2017).

Assim, o ganho de peso associado aos antipsicóticos atípicos deve ser compreendido como um fenômeno multifatorial, que pode envolver mudanças no controle central da ingestão alimentar, na percepção de saciedade e no gasto energético, além de alterações metabólicas periféricas. Essa abordagem permite compreender por que os efeitos adversos não são uniformes entre os medicamentos nem se manifestam da mesma forma em todos os pacientes.

2.2. Alterações da Homeostase Glicêmica e Lipídica

As alterações metabólicas associadas aos antipsicóticos atípicos não se limitam às consequências do aumento de peso. Embora o acúmulo de tecido adiposo possa favorecer a resistência à insulina, estudos discutem a possibilidade de efeitos sobre a regulação da glicose e dos lipídios que não dependem exclusivamente da adiposidade. A ocorrência de alterações metabólicas em fases iniciais do tratamento, inclusive antes de mudanças expressivas no peso, reforça a necessidade de considerar tanto mecanismos indiretos, relacionados ao balanço energético, quanto possíveis efeitos sobre os sistemas que regulam a homeostase metabólica. A contribuição de cada mecanismo, entretanto, varia entre os fármacos e ainda é objeto de investigação (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

No pâncreas, a secreção de insulina pelas células beta é desencadeada principalmente pela elevação da glicose e modulada por sinais hormonais e neurais. A acetilcolina, ao ativar receptores muscarínicos M3 nessas células, potencializa a resposta secretória à glicose. Dessa forma, o antagonismo desses receptores por determinados antipsicóticos constitui uma hipótese farmacológica para a redução dessa modulação colinérgica e para alterações do controle glicêmico. Esse mecanismo, porém, não equivale à inibição completa da secreção de insulina e tampouco explica, isoladamente, a hiperglicemia associada ao tratamento: alterações da sensibilidade à insulina, da regulação hepática da glicose e da adiposidade também podem participar do processo. A importância relativa do receptor M3 varia conforme a afinidade do fármaco e o contexto fisiológico, e a extrapolação de achados mecanísticos para os desfechos clínicos exige cautela (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

O fígado exerce papel central na manutenção da glicemia, pois regula a produção, o armazenamento e a liberação de glicose, além de participar do metabolismo dos lipídios. Alterações na sinalização da insulina e nos sinais hormonais que regulam o metabolismo hepático podem contribuir para mudanças na produção de glicose e na síntese ou liberação de lipídios circulantes. Essas modificações podem participar do desenvolvimento de hiperglicemia e dislipidemia, embora a intensidade e a sequência dos eventos dependam de fatores individuais e do fármaco utilizado. A literatura também investiga vias relacionadas à AMPK e fatores de transcrição da lipogênese. A interpretação deve distinguir as funções dessas vias em diferentes tecidos e os resultados experimentais de desfechos clínicos, sem presumir uma ação idêntica de todos os medicamentos (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

O tecido adiposo, além de armazenar energia, atua como órgão endócrino, liberando adipocinas que participam da regulação da sensibilidade à insulina e do metabolismo sistêmico. O aumento da adiposidade pode alterar esse perfil secretor e contribuir para a resistência à insulina. Por sua vez, a resistência à insulina prejudica a utilização adequada da glicose pelos tecidos e pode agravar a desregulação metabólica. Processos inflamatórios também são investigados nesse contexto, contudo, a evidência de que a inflamação participa de alterações metabólicas em diferentes doenças não comprova, por si só, que todos os antipsicóticos provoquem diretamente as mesmas alterações inflamatórias. Nesse contexto, é necessário distinguir alterações associadas à expansão do tecido adiposo de efeitos farmacológicos independentes do peso e considerar as particularidades de cada exposição (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

O músculo esquelético é um dos principais tecidos responsáveis pela captação de glicose estimulada pela insulina. Quando a ação desse hormônio está prejudicada, a entrada de glicose nas células musculares pode diminuir, contribuindo para a elevação da glicemia. A literatura sobre os efeitos metabólicos dos antipsicóticos discute a resistência à insulina como parte do conjunto de alterações associadas ao tratamento. A sinalização da insulina e a translocação do transportador GLUT4 são processos relevantes para a captação muscular de glicose; alterações nesses processos constituem hipóteses mecanísticas que devem ser interpretadas conforme o modelo e o fármaco estudados. Isso não permite atribuir a toda a classe um bloqueio direto e uniforme do transporte de glicose (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

A associação entre adiposidade abdominal, alterações da glicemia, aumento dos triglicerídeos, redução do colesterol-HDL e elevação da pressão arterial pode configurar a síndrome metabólica conforme os critérios diagnósticos adotados, tratando-se de um agrupamento de fatores de risco cardiometabólico, e não de uma consequência obrigatória do uso de antipsicóticos. Os mecanismos discutidos, incluindo aumento da ingestão alimentar, resistência à insulina e desregulação do metabolismo lipídico, ajudam a compreender como determinados medicamentos podem favorecer componentes dessa síndrome. Contudo, a presença de um desses componentes isoladamente não estabelece o diagnóstico, e a avaliação clínica deve considerar medidas e exames específicos, além de fatores preexistentes (Carli *et al.,* 2021; Fonseca; Carmo; Martel, 2023).

Em conjunto, possíveis alterações na secreção e na ação da insulina, no metabolismo hepático e na função endócrina do tecido adiposo podem contribuir para a ocorrência de hiperglicemia e dislipidemia. A intensidade dessas alterações depende do medicamento, da duração do tratamento, das condições clínicas e dos fatores de risco preexistentes. Desse modo, a avaliação do risco metabólico deve considerar a interação entre diferentes processos fisiológicos, em vez de pressupor uma sequência causal única para todos os pacientes.

Também é necessário separar fatores preexistentes dos efeitos da farmacoterapia. Alimentação, atividade física, sintomas psiquiátricos, sono, tabagismo, outros medicamentos e condições clínicas podem influenciar o risco metabólico. A presença de uma alteração durante o tratamento exige investigação, mas a sequência temporal, isoladamente, não prova um mecanismo específico nem exclui outras contribuições (Scheen, 2023).

3. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, voltada à análise dos mecanismos farmacológicos envolvidos no ganho de peso e nas alterações metabólicas associadas aos antipsicóticos atípicos. A pesquisa foi realizada por meio da consulta a publicações científicas sobre os efeitos desses medicamentos na regulação do apetite, na homeostase glicêmica e lipídica e suas implicações clínicas.

A busca bibliográfica ocorreu entre agosto e outubro de 2026, nas bases de dados PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), considerando publicações em português e inglês. Foram utilizados termos isolados e combinados relacionados aos antipsicóticos, à obesidade, aos psicotrópicos e às alterações metabólicas, incluindo as combinações *"antipsychotics AND weight gain"* e *"atypical antipsychotics AND metabolic syndrome"*. A seleção priorizou estudos publicados entre 2016 e 2026. Entretanto, os trabalhos de Kim *et al.* (2007) e Teff *et al.* (2013) foram mantidos por sua relevância para a compreensão dos mecanismos investigados. O primeiro contribui para explicar a relação entre o antagonismo dos receptores H1 e a ativação da AMPK hipotalâmica, enquanto o segundo apresenta evidências de alterações metabólicas precoces, independentes do ganho de peso.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises e revisões narrativas relacionados diretamente ao tema. A seleção ocorreu pela leitura dos títulos e resumos, seguida da consulta ao texto completo quando necessária. Foram excluídas publicações sem relação direta com os objetivos da pesquisa ou cujo conteúdo integral não estava disponível para avaliação. Os estudos

selecionados foram organizados em uma planilha contendo título, autores, ano de publicação e principais resultados.

Ao todo, foram utilizadas 11 fontes, sendo dez artigos científicos e uma diretriz clínica do National Institute for Health and Care Excellence (NICE), empregada como referência complementar para a discussão do monitoramento metabólico. A análise foi realizada de forma descritiva e comparativa, considerando os resultados dos estudos e suas contribuições para a compreensão dos mecanismos farmacológicos, das diferenças de risco metabólico entre os antipsicóticos e das implicações para o acompanhamento farmacoterapêutico.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Evidências Sobre os Mecanismos Farmacológicos e as Alterações Metabólicas

A compreensão dos mecanismos farmacológicos envolvidos no ganho de peso e nas alterações metabólicas associadas aos antipsicóticos atípicos é sustentada por estudos que investigam tanto os efeitos centrais sobre a regulação do apetite quanto as alterações periféricas da homeostase glicêmica. Embora esses processos estejam relacionados, as evidências indicam que as alterações metabólicas não dependem exclusivamente do aumento da ingestão alimentar ou do ganho ponderal, podendo envolver diferentes vias fisiológicas (Carli *et al.,* 2021; Kim *et al.,* 2007; Teff *et al.,* 2013).

No âmbito dos mecanismos centrais, Kim *et al.* (2007) investigaram experimentalmente a relação entre o antagonismo dos receptores histamínicos H1 e a ativação da proteína quinase ativada por AMP

(AMPK) no hipotálamo. Os resultados demonstraram que antipsicóticos com maior afinidade pelos receptores H1 podem estimular a atividade da AMPK hipotalâmica, mecanismo relacionado à regulação do comportamento alimentar e do balanço energético. Esses achados fornecem uma explicação mecanística para a associação entre determinados antipsicóticos e o aumento da ingestão alimentar. Entretanto, por se tratar de uma investigação experimental, seus resultados não permitem estabelecer, isoladamente, a magnitude do ganho de peso em pacientes submetidos ao tratamento clínico.

Por outro lado, Teff *et al.* (2013) investigaram os efeitos metabólicos da administração de antipsicóticos em 30 voluntários saudáveis, distribuídos entre grupos que receberam olanzapina, aripiprazol ou placebo durante nove dias. O estudo identificou alterações na sensibilidade à insulina e na regulação hormonal pós-prandial, demonstrando que determinados efeitos metabólicos podem ocorrer independentemente de ganho de peso significativo ou da presença de doença psiquiátrica. Esses resultados sugerem que os efeitos dos antipsicóticos sobre o metabolismo da glicose não são necessariamente consequências secundárias do aumento da massa corporal.

A análise conjunta desses estudos evidencia a participação de mecanismos distintos na ocorrência dos efeitos metabólicos associados aos antipsicóticos. Enquanto Kim *et al.* (2007) investigaram uma via central relacionada à regulação do apetite e da homeostase energética, Teff *et al.* (2013) demonstraram alterações metabólicas precoces em condições clínicas controladas. Entretanto, os diferentes delineamentos metodológicos, as populações investigadas e a duração das intervenções impedem a comparação

direta da magnitude dos efeitos observados. Dessa forma, os resultados devem ser compreendidos como evidências complementares, e não como demonstrações de um mecanismo único responsável por todas as alterações metabólicas.

Essas evidências são compatíveis com a compreensão de que o risco metabólico associado aos antipsicóticos atípicos resulta da interação entre mecanismos centrais e periféricos, influenciados pelas características farmacodinâmicas dos medicamentos e por fatores individuais. Assim, a análise dos mecanismos farmacológicos contribui para interpretar as diferenças de risco metabólico entre os antipsicóticos, discutidas na seção seguinte (Reynolds; McGowan, 2017; Carli *et al.,* 2021).

4.2. Diferenças Entre os Antipsicóticos Quanto Ao Risco Metabólico

Os antipsicóticos atípicos apresentam diferenças importantes quanto aos efeitos sobre o peso corporal, a glicemia e o perfil lipídico. Uma revisão sistemática com metanálise em rede conduzida por Pillinger *et al.* (2020) comparou 18 antipsicóticos em 100 ensaios clínicos randomizados, que incluíram 25.952 participantes. Foram avaliados parâmetros como peso corporal, índice de massa corporal (IMC), glicemia de jejum, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL e triglicerídeos. Os resultados demonstraram que o impacto metabólico varia entre os medicamentos, reforçando que não se deve tratar esse risco como um efeito uniforme de toda a classe.

Na metanálise, a clozapina e a olanzapina estavam entre os fármacos associados aos efeitos metabólicos mais desfavoráveis. Em

comparação com placebo, a clozapina apresentou a maior diferença média estimada para ganho de peso (+3,01 kg) e glicemia (+1,05 mmol/L), enquanto a olanzapina apresentou a maior diferença média estimada no IMC (+1,07 kg/m²) e no colesterol-LDL (+0,20 mmol/L). Em contrapartida, alguns medicamentos, como aripiprazol, lurasidona e ziprasidona, apresentaram efeitos médios menores em determinados parâmetros. Essas estimativas correspondem a médias de grupos e não permitem prever com precisão a resposta individual. Além disso, a duração mediana dos ensaios incluídos foi de seis semanas, o que limita a extrapolação direta dos resultados para todos os contextos de tratamento prolongado (Pillinger *et al.,* 2020).

A Tabela 1 resume exemplos de diferenças observadas entre os medicamentos. Os valores são diferenças médias em relação ao placebo, conforme os desfechos indicados na metanálise; portanto, não representam uma previsão do efeito em cada paciente.

Tabela 1. Diferenças médias em parâmetros metabólicos entre antipsicóticos e placebo

Fármaco	**Parâmetro**	**Diferença média**	**IC95%**
Clozapina	Peso corporal (kg)	+3,01	+1,78 a +4,24
Clozapina	Glicose (mmol/L)	+1,05	+0,41 a +1,70
Olanzapina	IMC (kg/m²)	+1,07	+0,90 a +1,25
Olanzapina	Colesterol-LDL (mmol/L)	+0,20	+0,14 a +0,26

Fonte: elaborado a partir de Pillinger *et al.* (2020).
Nota: As estimativas representam diferenças médias em relação ao placebo. IC95% = intervalo de confiança de 95%.

A comparação entre medicamentos deve considerar não apenas a média de ganho de peso, mas também os demais parâmetros metabólicos, a eficácia clínica, o histórico de resposta e as características do paciente. Um fármaco com menor impacto médio sobre determinado parâmetro não é isento de risco, e a resposta individual pode divergir da média observada nos ensaios. Por essa razão, o perfil metabólico deve integrar, mas não determinar isoladamente, a escolha terapêutica (Pillinger *et al.,* 2020; Carli *et al.,* 2021).

A metanálise também investigou fatores associados às mudanças metabólicas, incluindo peso basal, sexo e etnia. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois associações identificadas em análises de grupos não determinam o desfecho de um indivíduo nem justificam previsões baseadas apenas em características demográficas. A heterogeneidade dos participantes, os tratamentos avaliados e a duração dos ensaios precisam ser considerados na interpretação dos resultados (Pillinger *et al.,* 2020).

Essas associações foram exploradas em nível de estudos ou grupos, podendo sofrer influência de diferenças entre amostras e protocolos. Não autorizam a atribuição de maior ou menor risco a uma pessoa com base isolada em sexo ou etnia; a avaliação deve permanecer individualizada.

Assim, a avaliação comparativa dos antipsicóticos permite reconhecer diferenças relevantes de risco e reforça a importância da decisão terapêutica individualizada. O objetivo não é selecionar um medicamento exclusivamente pelo menor risco metabólico, mas ponderar a segurança cardiometabólica em conjunto com a eficácia,

a tolerabilidade e a necessidade de manter o controle dos sintomas psiquiátricos.

4.3. Implicações Clínicas, Monitoramento e Manejo

As alterações metabólicas associadas aos antipsicóticos têm relevância clínica porque podem contribuir para o desenvolvimento de obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doenças cardiovasculares. O ganho de peso relacionado a psicofármacos também pode provocar insatisfação com o tratamento e contribuir para a não iniciação ou a descontinuação dos medicamentos. McIntyre *et al.* (2024) destacam que o ganho de peso associado a psicofármacos é um problema clínico relevante e que sua prevenção e seu manejo devem integrar o cuidado em saúde mental.

O monitoramento metabólico deve ser iniciado, sempre que possível, antes do começo do tratamento, com registro de peso, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia ou hemoglobina glicada conforme indicação clínica e perfil lipídico. A frequência das reavaliações deve considerar o medicamento utilizado, o tempo desde o início ou a mudança do tratamento, os resultados anteriores e os fatores de risco individuais.

Como exemplo de protocolo identificado, a NICE recomenda, para adultos com psicose ou esquizofrenia, monitorar o peso semanalmente nas primeiras seis semanas, em 12 semanas, em um ano e, depois, anualmente. A pressão arterial, a glicemia de jejum ou HbA1c e o perfil lipídico são reavaliados em 12 semanas, um ano e anualmente; a circunferência abdominal é acompanhada anualmente. Esse cronograma não substitui avaliações adicionais

diante de alterações e deve ser adaptado às necessidades clínicas e à organização do serviço (NICE, 2014).

As intervenções sobre o estilo de vida, incluindo orientação alimentar, atividade física, sono adequado e apoio comportamental, são componentes importantes do cuidado. Entretanto, não devem ser apresentadas como suficientes para todas as pessoas, pois sua viabilidade pode ser influenciada pelos sintomas psiquiátricos, pelas condições socioeconômicas, pelas comorbidades e pelo acesso aos serviços de saúde. O acompanhamento deve ser individualizado e articulado entre os profissionais envolvidos.

Quando o ganho de peso ou as alterações metabólicas são clinicamente relevantes, a equipe responsável pode avaliar a possibilidade de ajustar o tratamento ou considerar a troca por um antipsicótico com menor propensão a determinados efeitos metabólicos. Essa decisão exige cautela, pois deve ponderar os benefícios potenciais para a saúde metabólica e o risco de perda de controle dos sintomas psiquiátricos. A mudança terapêutica deve ser planejada e acompanhada pelo profissional responsável, não sendo recomendada a interrupção abrupta do medicamento (McIntyre *et al.,* 2024).

Entre as estratégias farmacológicas adjuvantes, a metformina está entre as opções mais estudadas para atenuar o ganho de peso associado a antipsicóticos. Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), como liraglutida e semaglutida, também têm sido investigados para o manejo de alterações metabólicas em pacientes selecionados. A indicação depende da avaliação clínica, das comorbidades, das contraindicações, da disponibilidade e das recomendações

aplicáveis. Portanto, esses medicamentos não devem ser apresentados como tratamento automático ou universal para toda pessoa que utiliza antipsicótico (McIntyre *et al.,* 2024).

No ensaio clínico randomizado COaST, Siskind *et al.* (2025) avaliaram 31 adultos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, em tratamento com clozapina e com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 26 kg/m². Os participantes foram distribuídos entre os grupos semaglutida e placebo, com acompanhamento durante 36 semanas. Ao final do estudo, a redução média do peso corporal foi de 13,88% no grupo semaglutida e de 0,42% no grupo placebo, correspondendo a uma diferença de 13,46 pontos percentuais entre os grupos. Não foram observadas diferenças significativas nos sintomas psicóticos ou nas concentrações de clozapina. Apesar dos resultados favoráveis, o tamanho reduzido da amostra e a interrupção antecipada do recrutamento limitam a generalização dos achados, que não devem ser extrapolados para todos os pacientes em uso de antipsicóticos.

A prevenção e o manejo dos efeitos metabólicos exigem identificação dos fatores de risco, monitoramento longitudinal e decisões compartilhadas. A compreensão dos mecanismos farmacológicos ajuda a explicar as diferenças entre os medicamentos e fundamenta estratégias de cuidado que busquem preservar, simultaneamente, a estabilidade psiquiátrica e a saúde cardiometabólica.

4.4. Contribuições do Farmacêutico para o Acompanhamento Metabólico

O farmacêutico pode contribuir para organizar a revisão da farmacoterapia e verificar se medidas e exames planejados foram realizados, articulando-se com a equipe responsável. O registro de peso, IMC e parâmetros metabólicos ao longo do tempo favorece o reconhecimento de mudanças e a discussão de sua relevância, sobretudo após início ou troca do antipsicótico. O acompanhamento deve incluir outros medicamentos capazes de influenciar peso, glicemia, lipídios ou adesão ao tratamento (NICE, 2014; McIntyre *et al.,* 2024).

A orientação deve acolher as preocupações com peso e imagem corporal e explicar que os efeitos metabólicos não decorrem apenas de comportamento ou falta de esforço. É importante esclarecer a finalidade das avaliações e favorecer decisões compartilhadas, sem recomendar interrupção por iniciativa própria. A informação sobre mudanças recentes, barreiras de acesso e eventos adversos pode auxiliar a equipe a preservar estabilidade psiquiátrica e segurança cardiometabólica.

A integração entre mecanismos e clínica permite formular hipóteses, mas não substitui monitoramento. Alterações em apetite, peso e glicemia não ocorrem obrigatoriamente na mesma ordem nem com a mesma intensidade. O cuidado deve considerar o medicamento e a resposta individual, evitando tanto a minimização dos riscos quanto decisões que comprometam um tratamento eficaz sem avaliação adequada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura permite concluir que o ganho de peso e as alterações metabólicas associados aos antipsicóticos atípicos não

decorrem de um único mecanismo farmacológico. Esses efeitos envolvem a interação entre diferentes vias responsáveis pela regulação do apetite, do balanço energético e do metabolismo da glicose e dos lipídios. Dessa forma, compreender a ação desses medicamentos sobre os sistemas envolvidos na homeostase metabólica é fundamental para explicar as diferenças observadas entre seus perfis de risco.

Os objetivos propostos neste estudo são alcançados ao identificar os principais mecanismos farmacodinâmicos relacionados ao ganho de peso e às alterações metabólicas, bem como suas possíveis implicações clínicas. A análise também permite reconhecer que o risco metabólico não depende exclusivamente do aumento da massa corporal e que medicamentos pertencentes à mesma classe terapêutica podem apresentar efeitos distintos. Essa compreensão reforça a necessidade de avaliar cada antipsicótico de acordo com suas características farmacológicas e com as condições individuais do paciente.

Como contribuição prática, o estudo destaca a importância de considerar os efeitos metabólicos desde o planejamento da farmacoterapia, e não apenas após o aparecimento de alterações clínicas. O acompanhamento periódico e a atuação do farmacêutico, em conjunto com os demais profissionais de saúde, contribuem para a identificação precoce de possíveis alterações e para a segurança do tratamento, sem desconsiderar a necessidade de manter a estabilidade psiquiátrica.

Entretanto, as diferenças metodológicas entre os estudos analisados e a duração limitada de algumas investigações dificultam a compreensão de determinados efeitos durante o tratamento

prolongado. Assim, novas pesquisas que relacionem os mecanismos farmacológicos aos desfechos metabólicos em diferentes populações podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais individualizadas de prevenção e acompanhamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARINGHIERI, Stefano *et al.* Molecular targets of atypical antipsychotics: from mechanism of action to clinical differences. **Pharmacology & Therapeutics,** v. 192, p. 20-41, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012. Acesso em: 9 nov. 2026.

CARLI, Marco *et al.* Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: from molecular mechanisms to clinical differences. **Pharmaceuticals,** v. 14, n. 3, art. 238, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ph14030238. Acesso em: 9 nov. 2026.

FONSECA, Maria; CARMO, Francisca; MARTEL, Fátima. Metabolic effects of atypical antipsychotics: molecular targets. **Journal of Neuroendocrinology,** v. 35, n. 12, art. e13347, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jne.13347. Acesso em: 9 nov. 2026.

KIM, Sangwon F. *et al.* Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. **Proceedings of the National Academy of Sciences,** v. 104, n. 9, p. 3456-3459, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1073/pnas.0611417104. Acesso em: 9 nov. 2026.

MCINTYRE, Roger S. *et al.* Psychotropic drug-related weight gain and its treatment. **American Journal of Psychiatry,** v. 181, n. 1, p. 26-

38, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230922. Acesso em: 9 nov. 2026.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management.** Clinical guideline CG178. London: NICE, 2014. Atualizada em: 4 set. 2026. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/recommendations. Acesso em: 9 nov. 2026.

PILLINGER, Toby *et al.* Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Psychiatry,** v. 7, n. 1, p. 64-77, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X. Acesso em: 9 nov. 2026.

REYNOLDS, Gavin P.; MCGOWAN, Olga O. Mechanisms underlying metabolic disturbances associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. **Journal of Psychopharmacology,** v. 31, n. 11, p. 1430-1436, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1177/0269881117722987. Acesso em: 9 nov. 2026.

SCHEEN, André J. Metabolic disorders induced by psychotropic drugs. **Annales d'Endocrinologie,** v. 84, n. 3, p. 357-363, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.03.006. Acesso em: 9 nov. 2026.

SISKIND, Dan *et al.* Efficacy and safety of semaglutide versus placebo for people with schizophrenia on clozapine with obesity (COaST): a phase 2, multi-centre, participant and investigator-blinded, randomised controlled trial in Australia. **The Lancet Psychiatry,** v. 12,

n. 7, p. 493-503, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00129-4. Acesso em: 9 nov. 2026.

TEFF, Karen L. *et al.* Antipsychotic-induced insulin resistance and postprandial hormonal dysregulation independent of weight gain or psychiatric disease. **Diabetes,** v. 62, n. 9, p. 3232-3240, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.2337/db13-0430. Acesso em: 9 nov. 2026.

---

[1] Discente do Curso Superior de Farmácia da Universidade Potiguar *Campus* Salgado Filho. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Discente do Curso Superior de Farmácia da Universidade Potiguar *Campus* Salgado Filho. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Docente do Curso Superior de Farmácia da Universidade Potiguar *Campus* Salgado Filho. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail