



EFEITOS COLATERAIS DOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE BULAS E EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

MARCELA PEREIRA BATISTA; CARLA REGINA DA SILVA CORRÊA DA RONDA;
SILVIA BANDIERA BORGES; LUCAS DE OLIVEIRA GARCIA; LEANDRO
RODRIGUES

RESUMO

Introdução: Os antipsicóticos de segunda geração marcaram um avanço significativo no tratamento da esquizofrenia, pois causam menos efeitos colaterais extrapiramidais e são mais eficazes nos sintomas negativos da esquizofrenia do que os antipsicóticos de primeira geração. No entanto, eles também estão associados a efeitos colaterais prejudiciais, que podem aumentar o risco de morte entre esses pacientes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é identificar e analisar os efeitos colaterais mais frequentemente relatados nas bulas dos antipsicóticos de segunda geração, contrastando-os com as evidências clínicas disponíveis na literatura científica dos últimos seis anos, visando avaliar sua consistência e impacto na prática médica. **Material e Método:** Este estudo conduziu uma análise comparativa das reações adversas associadas ao uso de antipsicóticos de segunda geração em adultos. Foram examinadas as informações contidas nas bulas desses medicamentos, comparando-as com dados extraídos de estudos clínicos publicados entre 2020 e 2024. A pesquisa focou em seis fármacos amplamente utilizados no tratamento de transtornos psiquiátricos: olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina, aripiprazol e ziprasidona. Para a coleta de dados, realizamos uma busca detalhada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, SciELO e Google Acadêmico, com o objetivo de identificar estudos elegíveis. Como resultado, encontramos 37 artigos científicos relevantes. **Resultados:** O ganho de peso é o efeito colateral mais comum associado aos antipsicóticos de segunda geração, conforme indicado nas bulas de medicamentos como olanzapina, clozapina, quetiapina e risperidona, e corroborado por evidências científicas. Em contraste, esse efeito não é frequentemente observado com aripiprazol e ziprasidona. Além disso, sintomas extrapiramidais são frequentemente relatados com risperidona e ziprasidona, enquanto eventos cerebrovasculares e acidente vascular cerebral, são mais comuns com olanzapina e risperidona. Destaca-se que a olanzapina é o fármaco que mais apresenta efeitos colaterais evidenciados em estudos clínicos e relatados em bula pelo fabricante. **Conclusão:** Concluímos que os efeitos colaterais mais comuns associados aos antipsicóticos de segunda geração, conforme indicados nas bulas e evidenciados em estudos clínicos, são ganhos de peso, sintomas extrapiramidais e eventos cerebrovasculares. A olanzapina se destaca como o fármaco com maior incidência de efeitos adversos em adultos, enfatizando a necessidade de um monitoramento rigoroso dos pacientes em tratamento.

Palavras-chave: aripiprazol; clozapina; olanzapina; quetiapina; risperidona

1 INTRODUÇÃO

O termo psicose abrange diversos transtornos psiquiátricos, como transtorno psicótico agudo, esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno afetivo bipolar e depressão psicótica, todos com uma prevalência vitalícia de 1% e um significativo impacto econômico global. A etiologia da psicose é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, abuso de substâncias e condições médicas, como infecções e distúrbios autoimunes. O tratamento

principal é feito com antipsicóticos, mas devido às comorbidades frequentemente associadas, também podem ser prescritos antidepressivos e ansiolíticos. (Mortimer *et al.*, 2023)

Os medicamentos antipsicóticos de segunda geração – também denominados antipsicóticos atípicos – são amplamente utilizados durante o tratamento de transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia e transtorno bipolar, sendo frequentemente preferidos em relação aos antipsicóticos de primeira geração por sua capacidade de tratar os sintomas negativos e menor risco de causar efeitos extrapiramidais. Entretanto, os antipsicóticos de segunda geração não são isentos de efeitos adversos significativos, os quais podem impactar negativamente na qualidade de vida dos pacientes e na adesão ao tratamento. Esses efeitos incluem ganho de peso, hiperglicemia, sedação, dislipidemia, além de impactos metabólicos e cardiovasculares (Kane *et al.*, 2022).

Dessa forma, é fundamental avaliar a consistência entre as informações presentes nas bulas e as evidências clínicas mais recentes para garantir o uso seguro e eficaz dos antipsicóticos de segunda geração. Este estudo tem como objetivo identificar e analisar os efeitos colaterais mais frequentemente relatados nas bulas desses medicamentos, comparando-os com os dados disponíveis na literatura científica dos últimos seis anos. A pesquisa concentra-se em realizar uma análise comparativa das reações adversas associadas ao uso de antipsicóticos de segunda geração em pacientes adultos ≥ 18 anos, confrontando as informações obtidas em estudos clínicos publicados entre 2020 e 2024 com os dados descritos nas bulas dos seguintes fármacos: olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina, aripiprazol e ziprasidona, com o intuito de identificar quais efeitos colaterais se destacam na classe desses medicamentos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo analisou as reações adversas associadas ao uso de antipsicóticos de segunda geração em adultos, com foco em medicamentos como olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina, aripiprazol e ziprasidona (Figura 1). Foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados como PubMed, Google Acadêmico e SciELO, considerando publicações entre janeiro de 2020 e setembro de 2024, utilizando termos relacionados a adultos, esquizofrenia e efeitos adversos dos antipsicóticos. Os critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos relevantes e dados das bulas, enquanto os critérios de exclusão eliminaram pesquisas não focadas em antipsicóticos de segunda geração e populações não adultas. A seleção dos estudos foi feita pelos autores, que organizaram as informações em tabelas comparativas, realizando uma análise qualitativa para identificar padrões e diferenças significativas. Um total de 37 artigos foi considerado apto para inclusão no estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, foram avaliados os efeitos adversos documentados em estudos clínicos e nas bulas de antipsicóticos de segunda geração, incluindo olanzapina, aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona conforme descrito abaixo:

Aripiprazol: *Efeitos adversos descritos em bula:* Incidência elevada de eventos cerebrovasculares, síndrome neuroléptica maligna, rabdomiólise, insuficiência renal aguda, creatinofosfoquinase elevada, discinesia tardia, hiperglicemia, diabetes mellitus tipo 2, hipotensão ortostática, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, sonolência, disfagia. *Efeitos adversos descritos em casos clínicos:* Dor de cabeça, insônia, inquietação, tremor, acatisia, ganho de peso, hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração das enzimas hepáticas, efeitos extrapiramidais, dor de cabeça, agitação, ansiedade, náusea, tontura, constipação, sintomas obsessivos-compulsivos, diabetes tipo II. *Referências:* Agniel *et al.*, 2024; Valdivieso-Jiménez *et al.*, 2023; steez- Bourgon *et al.*, 2022; Stelmach *et al.*, 2022; Soria-Chacartegui *et al.*, 2021; Nafisa *et al.*, 2021.

Clozapina: *Efeitos adversos descritos em bula:* Hipotensão ortostática, bradicardia e

síncope, convulsões, miocardite, cardiomiopatia, aumento do risco de morte em pacientes idosos com psicose relacionada à demência, dor abdominal, constipação, sonolência, ganho de peso, agranulocitose. *Efeitos adversos descritos em casos clínicos*: Sintomas obsessivo-compulsivos, diabetes tipo II, dislipidemia, ganho de peso, cetoacidose diabética, hipomotilidade gastrointestinal, cardiomiopatia, convulsões, neutropenia, miocardite, hipersalivação, agranulocitose. *Referências*: Berger et al., 2023; Gurrera et al., 2022; Halawa et al., 2023; Nafisa et al., 2021; Bernardo et al., 2021; Molden, 2021.

Olanzapina: *Efeitos adversos descritos em bula*: Sonolência, ganho de peso, aumento da prolactina, tontura, astenia, acatisia, inchaço, aumento do apetite, hipotensão ortostática, rabdomiólise, tromboembolismo venoso, marcha anormal, quedas, incontinência urinária, pneumonia, eventos cerebrovasculares, boca seca, constipação, elevação das enzimas hepáticas, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, eosinofilia, taquicardia, bradicardia, reações alérgicas, prurido, urticária, fotossensibilidade, lesões de pele, priapismo, hepatite, coma diabético, cetoacidose diabética, leucopenia, trombocitopenia, aumento da fosfatase alcalina, icterícia, aumento da bilirrubina total, alopecia, fadiga e glicosúria. *Efeitos adversos descritos em casos clínicos*: Ganho de peso, aumento do colesterol total, aumento dos triglicerídeos, aumento de colesterol LDL, bradicardia, sonolência, risco aumentado de acidente vascular cerebral, disfunção hepática, hiperprolactinemia, leucopenia, alteração das enzimas hepáticas, diabetes tipo II, constipação, tontura, acatisia, hipotensão postural, sintomas obsessivo-compulsivos, dor de cabeça, aumento do apetite, boca seca, dor abdominal. *Referências*: Agniel et al., 2024; Sachdeva et al., 2023; Lu et al., 2023; Soria-Chacartegui et al., 2021; Nafisa et al., 2021.

Quetiapina: *Efeitos adversos descritos em bula*: Aumento de peso, cardiomiopatia, miocardite, lesões ou inflamações na pele, febre, alteração no tamanho dos linfonodos e possível aumento na contagem de eosinófilos e neutrófilos. *Efeitos adversos descritos em casos clínicos*: Ganho de peso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, sonolência, incontinência urinária, aumento de infecções urinárias, palpitação, aumento do risco de mortalidade. *Referências*: Lu et al., 2023; Poulos et al., 2023; Dubath et al., 2021; Kadakia et al., 2021.

Risperidona: *Efeitos adversos descritos em bula*: Ganho de peso, hiperglicemia, diabetes mellitus, hipotensão ortostática, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, tromboembolismo venoso, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, insuficiência renal aguda, rabdomiólise, síndrome neuroléptica maligna, priapismo, acidente vascular cerebral e isquemia transitória. *Efeitos adversos descritos em casos clínicos*: Ganho de peso, aumento do apetite, sintomas extrapiramidais, sonolência, risco aumentado de acidente vascular cerebral, insônia, ansiedade, dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, depressão, acatisia, parkinsonismo, sintomas obsessivos-compulsivos. *Referências*: Vázquez-Bourgon et al., 2022; Soria-Chacartegui et al., 2021; Nafisa et al., 2021.

Ziprasidona: *Efeitos adversos descritos em bula*: Tromboembolismo venoso, síndrome neuroléptica maligna, eosinofilia, síndrome de Stevens-Johnson, discinesia tardia, sintomas extrapiramidais, sonolência, hipotensão postural, instabilidade motora e sensorial, priapismo, hiperprolactinemia. *Efeitos adversos descritos em casos clínicos*: Náusea, hipertensão, insônia, sintomas extrapiramidais, sedação. *Referências*: Valencia et al., 2023; Wu et al., 2023; Lu et al., 2023; Bernardo et al., 2021.

Os resultados, apresentados na Tabela 1, mostram que os principais efeitos identificados incluem reações metabólicas, sintomas extrapiramidais, complicações cardiovasculares e impactos no sistema nervoso central. O ganho de peso se destaca como o efeito colateral mais comum, especialmente nos fármacos clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona. Além disso, os sintomas extrapiramidais foram frequentemente observados em pacientes tratados com risperidona e ziprasidona. Adicionalmente, eventos cerebrovasculares,

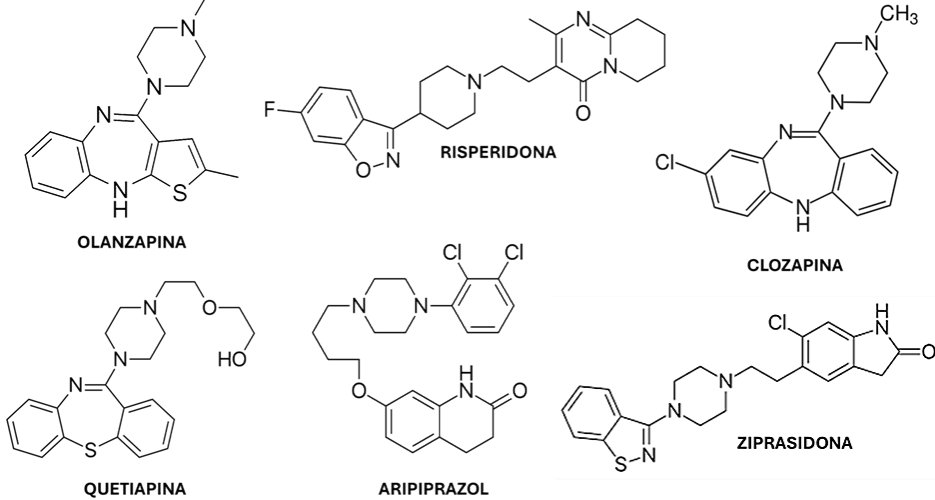
incluindo o acidente vascular cerebral, foram associados à olanzapina e à risperidona, respectivamente.

Tabela 1 – Efeitos colaterais comuns de fármacos antipsicóticos de segunda geração - efeitos colaterais frequentemente mencionados nas bulas e evidenciados em estudos clínicos em adultos. Os dados foram coletados a partir da análise de 37 artigos científicos publicados entre 2020 e 2024.

Nº artigos	Fármacos	Efeitos colaterais comuns entre bula e evidências clínicas
8	Aripiprazol	Hiperglicemia, diabetes tipo II
7	Clozapina	Convulsões, miocardite, cardiomiopatia, ganho de peso, agranulocitose
6	Olanzapina	Ganho de peso, hiperprolactinemia, tontura, acatisia, aumento do apetite, hipotensão ortostática, eventos cerebrovasculares, boca seca, constipação, elevação das enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bradicardia
6	Quetiapina	Ganho de peso
5	Risperidona	Ganho de peso, sintomas extrapiramidais, acidente vascular cerebral(AVC)
5	Ziprasidona	Sintomas extrapiramidais, sonolência

Fonte: arquivo pessoal.

Figura 1: Estruturas químicas dos fármacos olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina, aripiprazol e ziprasidona.



Os antipsicóticos de segunda geração demonstraram eficácia superior em comparação aos de primeira geração, especialmente em relação à sobrevida livre de recaída, taxas de descontinuação e hospitalização psiquiátrica. Além disso, são mais eficazes no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia (Fabrazzo *et al.*, 2022; Fife *et al.*, 2021). Contudo, os efeitos colaterais associados a esses medicamentos são significativos e podem representar riscos consideráveis à saúde dos pacientes. Por isso, é essencial ponderar os benefícios e os riscos do tratamento, realizando um monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos para garantir a segurança dos pacientes.

Os efeitos colaterais dos antipsicóticos de segunda geração podem afetar vários sistemas do corpo, incluindo: o sistema endócrino (hiperglicemia, ganho de peso), o sistema neurológico (convulsões, sintomas extrapiramidais), o sistema cardiovascular (miocardite, AVC), o sistema hematológico (agranulocitose), o sistema gastrointestinal (boca seca, constipação) e o sistema

hepático (elevação das enzimas hepáticas) (Fabrazzo *et al.*, 2022; Agniel *et al.*, 2024; Lyu *et al.*, 2024). A olanzapina, em particular, apresenta o maior número de efeitos colaterais registrados, afetando múltiplos sistemas (Agniél *et al.*, 2024; Sachdeva *et al.*, 2023; Leucht *et al.*, 2023; Lu *et al.*, 2023; Kadakia *et al.*, 2021). Essa situação reforça a importância de um monitoramento rigoroso durante o tratamento, para mitigar riscos e melhorar a adesão.

Uma revisão sistemática realizada por Stogios *et al.* (2022) destacou que o uso de antipsicóticos, como olanzapina, quetiapina e risperidona, está associado a ganho de peso significativo em adultos, o que acentua a necessidade de cautela na prescrição. A obesidade, uma epidemia global, está relacionada a várias complicações de saúde, incluindo doenças cardiovasculares e diabetes tipo II (Salam *et al.*, 2023).

Os efeitos colaterais extrapiramidais, como distonia, acatisia e parkinsonismo, são comuns entre pacientes tratados com antipsicóticos, com uma prevalência alarmante de 42,6% em pessoas com esquizofrenia (Farahmadilah & Amris, 2023). Esses sintomas não apenas afetam a saúde física, mas também deterioram a qualidade de vida, aumentando a morbidade e complicando o tratamento. Em nosso estudo, observamos que risperidona e ziprasidona apresentaram uma incidência significativa de sintomas extrapiramidais, ressaltando a necessidade de monitoramento e estratégias de manejo adequadas.

Além disso, há um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) e outros eventos cerebrovasculares associados ao uso de antipsicóticos de segunda geração. Khalid e Aparasu (2024) destacaram a importância de uma dosagem cuidadosa e do monitoramento rigoroso, especialmente em adultos mais velhos. Os riscos cardiovasculares, em particular os relacionados ao AVC, evidenciam a necessidade de acompanhamento vigilante durante o uso desses medicamentos.

Embora os antipsicóticos de segunda geração apresentem efeitos cardiovasculares significativos, um estudo de Fife *et al.* (2021) mostrou que, em adultos com até 64 anos e sem diagnóstico recente de demência, o risco de AVC é maior entre os que utilizam haloperidol (antipsicótico de primeira geração) do que entre aqueles em uso de antipsicóticos de segunda geração, sugerindo maior segurança associada a esta última classe de medicamentos.

4 CONCLUSÃO

Concluimos que o ganho de peso é o efeito colateral mais comum entre os antipsicóticos, com implicações significativas para a saúde metabólica e a adesão ao tratamento, conforme relatado em bulas e estudos *in vivo*. Além disso, eventos cerebrovasculares e sintomas extrapiramidais reforçam a necessidade de uma abordagem individualizada na escolha do medicamento, aliada a um monitoramento cuidadoso e à educação dos pacientes para minimizar os riscos associados. A olanzapina, em particular, se destaca pela alta incidência de efeitos adversos em adultos, sublinhando a importância de um acompanhamento rigoroso durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

AGNIEL, Denis; NORMAND, S. L. T.; NEWCOMER, J. W.; ZELEVINSKY, K.; POULOS, J.; TSUEI, J.; HORVITZ-LENNON, M. Revisiting diabetes risk of olanzapine versus aripiprazole in serious mental illness care. **BJPsych Open**, v. 10, n. 5, p. e144, 2024.

BERGER, Stefan J.; HOFER, Alex. Safety aspects during treatment with clozapine: adverse effects, titration, and therapeutic drug monitoring - a narrative review. **Neuropsychiatrie**, v. 37, n. 3, p. 122- 129, set. 2023.

BERNARDO, Miquel *et al.* Real-world data on the adverse metabolic effects of second-

generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: a systematic review of population-based studies. **Advances in Therapy**, v. 38, p. 2491-2512, abr. 2021.

FABRAZZO, Michele; CIPOLLA, Salvatore; CAMERLENGO, Alessio; PERRIS, Francesco; CATAPANO, Francesco. Second-Generation Antipsychotics' Effectiveness and Tolerability: A Review of Real-World Studies in Patients with Schizophrenia and Related Disorders. **J. Clin. Med.**, v. 11, n. 15, p. 4530, 2022.

FARAHMADILAH, Reisha; AMRIS, Fazil. Recent management of extrapyramidal syndrome in antipsychotic use. **JKS**, v. 23, n. 2, 2023.

FIFE, D.; BLACKETER, C.; KNIGHT, K. *et al.* Stroke Risk Among Non-Elderly Users of Haloperidol or First-Generation Antipsychotics vs Second-Generation Antipsychotics: A Cohort Study from a US Health Insurance Claims Database. **Drugs - Real World Outcomes**, v. 8, p. 481-496, 2021.

GURRERA, Ronald J. *et al.* Recognition and management of clozapine adverse effects: a systematic review and qualitative synthesis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 145, n. 5, p. 423-441, fev. 2022.

HALAWA, Nadine *et al.* Clozapine-induced myocarditis and subsequent rechallenge: a narrative literature review and case report. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 32, n. 4, p. 252-263, nov. 2023.

KADAKIA A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, Nosaka T, Loebel A. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. **BMC Psychiatry**. 2021 May 11;21(1):249.

KANE, J. M., *et al.* (2022). "Long-term safety and efficacy of second-generation antipsychotics." **Journal of Clinical Psychiatry**, 83(3), 21-29.

KHALID, J.; APARASU, R. R. Adverse effects associated with the use of antipsychotics in older adults. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 23, n. 9, p. 1157-1171, 2024.

LEUCHT, Stefan *et al.* Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. **World Psychiatry**, v. 22, n. 2, p. 315- 324, jun. 2023.

LEUCHT, Stefan, *et al.* (2020). "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a network meta-analysis." **Lancet**, 392(10147), 939-951.

LU, Zhe *et al.* Therapeutic outcomes wide association scan of different antipsychotics in patients with schizophrenia: randomized clinical trials and multi-ancestry validation. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 77, n. 9, p. 486-496, set. 2023.

LYU, Ning; ROWAN, Paul J.; ABUGHOSH, Susan; VARISCO, Tyler J.; LIN, Ying; CHEN, Hua.

Trajectories and predictors for the development of clinically significant weight gain in children and adolescents prescribed second-generation antipsychotics. **Journal of Child and**

Adolescent Psychopharmacology, v. 34, n. 4, 2024.

MOLDEN, Espen. Therapeutic drug monitoring of clozapine in adults with schizophrenia: a review of challenges and strategies. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 17, n. 10, p. 1211- 1221, out. 2021.

MORTIMER, Katherine RH; KATSHU, Mohammed Zia Ul Haq; CHAKRABARTI, Lisa. Second- generation antipsychotics and metabolic syndrome: a role for mitochondria. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, art. 1257460, 2023.

NAFISA, Dilshana; KAKUNJE, Anil. Aripiprazole-induced obsessive-compulsive symptoms. **Industrial Psychiatry Journal**, v. 31, n. 1, p. 158-161, dez. 2021. DOI: 10.4103/ipj.ipj_182_20.

SACHDEVA, Vishi *et al.* Olanzapine-induced bradycardia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, ago. 2023.

SALAM, Md Mushtahid; YOUSUF, Rabeya; SALAM, Md Wasek; HAQUE, Mainul. Obesity and overweight: a global public health issue. **Advances in Human Biology**, v. 13, n. 1, p. 154-156. 2023.

SORIA-CHACARTEGUI, Paula *et al.* Genetic polymorphisms associated with the pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects of olanzapine, aripiprazole and risperidone. **Front Pharmacol**, v. 12, jul. 2021.

STELMACH, Adriana *et al.* Antipsychotic drug—aripiprazole against schizophrenia, its therapeutic and metabolic effects associated with gene polymorphisms. **Pharmacological Reports**, v. 75, p. 19-31, dez. 2022.

STOGIOS, Nicolette; SMITH, Emily; BOWDEN, Sylvie; TRAN, Veronica; et al., Metabolic adverse effects of off-label use of second-generation antipsychotics in the adult population: a systematic review and meta-analysis. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, p. 664-672, 2022.

VALDIVIESO-JIMÉNEZ, Glauco *et al.* Efficacy and safety of aripiprazole in borderline personality disorder: a systematic review. **Psychiatric Quarterly**, v. 94, p. 541-557, ago. 2023.

VALENCIA CARLO, Yarmila Elena *et al.* Adverse effects of antipsychotics on sleep in patients with schizophrenia. Systematic review and meta-analysis. **Front Psychiatry**, v. 27, n. 14, jun. 2023.

VÁZQUEZ-BOURGON, Javier *et al.* Aripiprazole and risperidone present comparable long-term metabolic profiles: data from a pragmatic randomized controlled trial in drug-naïve first-episode psychosis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 10, p. 795-806, mai. 2022.

WU, Yaxue *et al.* The safety and efficacy of sequential intramuscular/oral ziprasidone treatment of acute episode in patients with schizophrenia: a multicenter, open-labeled study. **BMC Psychiatry**, v. 15, n. 23, mar. 2023.