

Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos

Diabetes mellitus and atypical antipsychotics

Eduardo Pondé de Sena^a, Aline Santos Sampaio^b, Lucas de Castro Quarantini^c e Irismar Reis de Oliveira^{b,c,d}

^aDepartamento de Farmacologia da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil. ^bFaculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil. ^cServiço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil. ^dDepartamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil

Resumo Pacientes esquizofrênicos têm maior risco para desenvolvimento de transtorno hiperglicêmico e o uso de antipsicóticos parece ampliar o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus. O presente trabalho é uma revisão da literatura acerca da relação entre antipsicóticos atípicos e risco de desenvolvimento de diabetes mellitus. A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio dos bancos de dados *Medline* e *Webofscience* enfocando os seguintes tópicos: “Hyperglycemia”, “Diabetes Mellitus”, “Antipsychotic Agents”, com o objetivo de identificar artigos originais e de revisão compreendidos entre 1997 e setembro de 2002. Conclui-se pela existência de maior risco de desenvolvimento de alterações glicídicas na população de pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos. Medidas higieno-dietéticas e atenção aos fatores de risco devem ser levados em conta no tratamento de pacientes psicóticos.

Descritores Hiperglicemia. Diabetes mellitus. Agentes antipsicóticos.

Abstract Schizophrenic patients present a higher risk for the development of hyperglycemic disorder and the use of antipsychotic drugs seems to increase the risk of diabetes mellitus. The present review concerns the relation between atypical antipsychotic drugs and the risk of developing diabetes mellitus. A Medline and Webofscience search was performed by using the terms “Hyperglycemia”, “Diabetes Mellitus” and “Antipsychotic Agents”, to identify original papers and reviews published between 1997 and september 2002. It is concluded that there is a higher risk of glyceic disorders in the population of patients treated by antipsychotic drugs. Dietetic measures and attention to risk factors should be taken into account during the treatment of psychotic patients.

Keywords Hyperglycemia. Diabetes mellitus. Antipsychotic agents.

Introdução

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, em 1997, 10,3 milhões da população total tiveram o diagnóstico de diabetes mellitus nos EUA e estima-se que cerca de outras 5,4 milhões continuem sem diagnóstico.¹ O diabetes mellitus é uma afecção de grande relevância clínica por levar a danos na microvasculatura, afetando rins, retina e neurônios periféricos, assim como à aterosclerose, com elevação do risco de eventos cardíacos e cerebrovasculares.²

Evidências mostram que os antipsicóticos interagem no sistema neuroendócrino, levando a efeitos colaterais como aumento do apetite, obesidade, hiperglicemia e diabetes.³ O uso crescente dos antipsicóticos de nova geração foi associado a significativo número de casos de distúrbios metabólicos secundários.

Dentre eles, podemos citar o ganho de peso, diabetes, hiperglicemia e dislipidemia. Tais condições levam a complicações, incluindo risco de doença cardiovascular, traduzida no aumento da morbimortalidade nestes pacientes.⁴⁻⁶

Desta forma, psiquiatras e clínicos têm se preocupado cada vez mais em adequar a prescrição ao perfil do paciente, questionando sobre outros fatores de risco, como hipertensão, diabetes prévia, idade maior que 50 anos, raça e história familiar. Além disso, o monitoramento dos níveis glicêmicos e ponderais deve ser feito para orientar estratégias no tratamento destas alterações.⁶

Métodos

Este trabalho revisa os artigos publicados na literatura inter-

nacional através das bases de dados *MEDLINE* e *Webofscience*, referentes ao período de 1997 a setembro de 2002. Utilizaram-se os descritores: Hyperglycemia, Diabetes Mellitus, Antipsychotic Agents. Foram localizados 107 artigos. Desses, foram selecionados 41, cujo tema central era o diabetes mellitus e hiperglicemia associados ao tratamento com antipsicóticos. Foram excluídos artigos escritos em outras línguas que não a inglesa ou aos quais não se tem acesso no Brasil. Artigos anteriores a 1997 foram obtidos por meio das referências bibliográficas dos artigos selecionados através das bases de dados.

Resultados

As alterações do metabolismo da glicose são mais comuns em pacientes com esquizofrenia, com ou sem tratamento, quando comparados à população geral. Um estudo retrospectivo com 95 pacientes portadores de esquizofrenia mostrou a prevalência de diabetes mellitus de 15,8% contra os 3,2% vistos na população geral da Itália.⁷ Esse estudo foi realizado em uma população de pacientes esquizofrênicos em instituições de longa permanência. Inesperadamente, diabetes foi significativamente mais freqüente em pacientes sem tratamento do que em aqueles em uso de antipsicóticos. Neste estudo, os autores compararam os seus dados com os de estudos prévios nos EUA, os quais obtiveram a taxa de diabetes mellitus na população geral masculina entre 20 e 39 anos de 1,1%,⁸ e, em pacientes portadores de esquizofrenia entre 18 e 44 anos, de 5,6 a 6,7%,⁹ aumentando para cerca de 24,5% sem restrição de idade. Na maioria dos casos, a hiperglicemia não é dose dependente, é reversível com a cessação do tratamento e reaparece se a droga é reintroduzida. O tempo de início variou de 10 dias a 18 meses, sendo mais freqüentemente em torno de três meses.¹⁰

Um estudo de caso-controle no Reino-Unido demonstrou um risco aumentado na incidência de diabetes em indivíduos em uso de antipsicóticos típicos e atípicos.¹¹ Em uma revisão dos relatos de casos relacionados ao uso de antipsicóticos atípicos e emergência de diabetes mellitus e cetoacidose diabética, concluiu-se pela necessidade de os clínicos estarem cientes destes efeitos adversos sérios.¹²

O impacto esperado do ganho de peso induzido por agentes antipsicóticos na mortalidade e nas taxas de tolerância alterada à glicose e de hipertensão em pacientes esquizofrênicos foi estimado em um estudo, tendo-se concluído que a magnitude do ganho ponderal induzido por estes fármacos determina importantes conseqüências nestes indivíduos.¹³

Mecanismos gerais

O aumento da ingesta calórica e o sedentarismo presentes nos pacientes esquizofrênicos em tratamento com antipsicóticos levam ao ganho de peso com predisposição à resistência periférica à insulina. A hiperglicemia inicialmente induz maior produção de insulina pelas células beta-pancreáticas que, com o tempo, cursam com prejuízo funcional, favorecendo o aparecimento de diabetes mellitus tipo 2.¹⁴

As drogas que causam hiperglicemia parecem inibir o transporte neuronal da glicose, entre outros mecanismos. As fenotiazinas têm sido apontadas como responsáveis nos distúr-

bios da regulação da glicose, com relatos de agravamento de diabetes tipo 1 pré-existente e indução de diabetes tipo 2, além de determinarem hiperlipidemia e ganho de peso.¹⁵ Um dos mecanismos possíveis no desenvolvimento de tolerância aumentada à glicose diz respeito ao efeito antagonista dopaminérgico hipotalâmico pelos antipsicóticos, principalmente os típicos. Um estudo usando o agonista dopaminérgico bromocriptina, em mulheres obesas, não diabéticas, mostrou redução significativa dos níveis glicêmicos após oito semanas.¹⁶

Estudos recentes têm indicado que os antipsicóticos atípicos têm maior propensão ao desenvolvimento de diabetes mellitus que a clorpromazina, sendo também relatados casos de cetoacidose diabética induzidos pelo uso de clozapina, olanzapina, quetiapina, e risperidona.⁵ Trabalhos têm estimado a incidência de diabetes tipo 2 com o uso de clozapina em 12% a 36% e com olanzapina em 6% a 35%, poucos relatos com a risperidona e nenhum relato com o uso de ziprasidona até o momento.⁵

O tratamento com antipsicóticos está relacionado à piora do metabolismo glicídico, exacerbação de diabetes tipo 1 ou 2 pré-existentes, desenvolvimento de diabetes tipo 2, e cetoacidose diabética como complicação rara e potencialmente fatal.⁵ Os mecanismos possíveis de alterações induzidas pelos antipsicóticos ainda não estão totalmente estabelecidos, mas estudos apontam o aumento da resistência à insulina causada tanto pelo aumento da adiposidade, como interferência direta da droga nas proteínas transportadoras de glicose. Outras formas pelas quais estas drogas podem causar resistência à insulina são: mudança na distribuição da gordura corporal, diminuição da atividade física, diminuição do metabolismo oxidativo pelo efeito sedativo da droga,¹⁷ interferência na cascata de ação da insulina, aumento dos hormônios contra-reguladores e aumento da liberação de ácido graxo livre pelo adipócito.¹⁸

Alguns relatos sugerem que as fenotiazinas reduzem a secreção da insulina e aumentam a liberação de catecolaminas.¹⁹ Estes resultados, porém, ainda não foram reproduzidos. Além disso, receptores da serotonina (5-HT_{1A} e 5-HT₂) podem estar envolvidos no controle glicêmico, reduzindo a responsividade das células beta pancreáticas aos níveis sanguíneos de glicose.²⁰ Os antipsicóticos atípicos como clozapina e olanzapina possuem afinidade maior pelos receptores 5HT_{2A/2C}. Isso pode explicar, em parte, a maior resistência à insulina com o uso destas drogas que aquela observada com uso dos típicos. Experimentos com animais sugerem que o antagonismo serotoninérgico não específico (ex. metisergida) pode elevar os níveis glicêmicos.²¹ Um estudo no Japão testou o efeito do estado diabético crônico no cérebro de ratos, sugerindo interferência na atividade serotoninérgica por aumento na densidade dos receptores 5HT_{2A}.²²

O antagonismo ao receptor da histamina H₁ é implicado como principal mecanismo de indução do aumento ponderal pelo antipsicótico através de efeito direto no apetite. O efeito sinérgico do antagonismo dos receptores de histamina H₁ e serotonina 5-HT_{2c} tem sido postulado para explicar o maior ganho de peso geralmente visto com o uso dos antipsicóticos atípicos.^{23,24} A risperidona, por ter menor antagonismo H₁ quan-

do comparado com clozapina ou olanzapina, tende a causar menor aumento de peso.²⁰ Ainda se questiona se a clozapina e a olanzapina têm algum efeito direto na homeostase da leptina, substância secretada pelos adipócitos que regula a secreção de insulina e o metabolismo energético.²⁴

Clozapina

Em um estudo comparando 63 pacientes tratados com clozapina e 67 pacientes com neurolépticos típicos, verificou-se que, dos pacientes tratados com clozapina, 12% desenvolveram diabetes mellitus e 10%, teste de tolerância à glicose alterado, em comparação com as taxas de 6% e 3%, respectivamente, nos pacientes em uso de neurolépticos típicos. Os pacientes em uso de clozapina que desenvolveram diabetes eram significativamente mais jovens do que os do outro grupo.²⁵

Um estudo naturalístico de cinco anos com 82 pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina teve como resultado 36,6% dos pacientes diagnosticados com diabetes mellitus. O ganho de peso não se mostrou fator de risco significativo para o desenvolvimento de diabetes neste estudo.²⁶

Em um coorte retrospectivo que investigou dados de pacientes em uso de clozapina ou de antipsicóticos típicos, sugeriu-se que a clozapina pode não ser uma causa independente de diabetes ou hiperlipidemia, mas atua como um modificador de efeito em populações susceptíveis ao produzir aumento de peso e afetar a secreção e resistência insulínicas.²⁷

Risperidona

A taxa de diabetes mellitus estimada com o uso de risperidona foi de 5% a 7%.²⁸ Na literatura, foram relatados casos de pacientes portadores de obesidade e história familiar para diabetes mellitus que, durante o tratamento com este antipsicótico, apresentaram ganho ponderal significativo (até 37% do IMC), desenvolvendo diabetes mellitus tipo 2.²⁸

Olanzapina

Durante os ensaios clínicos para aprovação da droga, houve aparecimento de diabetes em apenas 0,6% dos pacientes,²⁹ mas com o uso clínico observou-se uma taxa de 6% a 11% nos pacientes em uso deste antipsicótico.³⁰⁻³⁴ Pacientes usando olanzapina apresentaram aumento do risco de desenvolver diabetes quando comparados com indivíduos sem tratamento com antipsicóticos.³⁵ Alguns pacientes necessitaram de tratamento hipoglicemiante continuado, mesmo após a suspensão da droga. Em cinco casos relatados na literatura, a cetoacidose diabética foi a forma de apresentação, sendo que um deles teve resultado fatal.³¹

Em um estudo retrospectivo envolvendo uma população adulta não geriátrica, a olanzapina esteve associada a um maior aumento de níveis sanguíneos de glicose em jejum e lipídios do que a risperidona.³⁶

Em um outro trabalho que comparou as respostas a um teste oral de tolerância à glicose em esquizofrênicos não diabéticos em uso de clozapina, olanzapina, risperidona ou antipsicóticos típicos e controles sadios, observou-se que o tratamento com atípicos (clozapina e olanzapina) esteve associado a aumentos dos níveis de glicose.³⁷

Resultados de um estudo de farmacovigilância pós-comercialização da olanzapina em 8.858 pacientes na Inglaterra identificou oito casos de diabetes mellitus possivelmente relacionados ao uso do fármaco.³⁸

Quetiapina

Há um relato de diabetes induzido por quetiapina.³⁹ Por outro lado, um estudo retrospectivo envolvendo 65 pacientes que apresentaram ganho de peso ou diabetes no curso do tratamento com clozapina mostrou que, quando a dose de clozapina era reduzida para 25%, associando-se quetiapina em dose proporcional (1 mg de clozapina substituído por 2 mg de quetiapina), obtinha-se perda ponderal ($P < 0,001$) e melhora do controle glicêmico.⁴⁰

Ziprasidona

Não foram localizados trabalhos que tenham associado o uso de ziprasidona com diabetes mellitus ou hiperglicemia.

Discussão

Diante das alterações metabólicas que podem ser causadas pelo uso dos antipsicóticos, o psiquiatra deve encontrar meios de tornar mais seguro o uso destas medicações. A indicação deve ser cuidadosa, avaliando-se cada paciente quanto à presença de fatores de risco para diabetes como obesidade, idade superior a 50 anos, grau de atividade física, raça (os brancos têm menor risco de desenvolver diabetes tipo 2, quando comparados com outros grupos étnicos, incluindo africanos, hispânicos e asiáticos), tabagismo, hipertensão, hiperglicemia, hipertrigliceridemia ou doença coronariana.⁴¹

O monitoramento do peso e dos níveis glicêmicos e lipídicos está indicado em todo paciente em uso de antipsicótico para redução dos riscos de morbidade e mortalidade.

A Academia Americana de Diabetes recomenda que, em presença de transtorno neuropsiquiátrico, se inicie o monitoramento da glicemia mais precocemente do que na população em geral (aos 45 anos, e não aos 50) se o paciente não apresenta fatores de risco. Se o paciente apresentar qualquer fator de risco, deve-se fazer acompanhamento mais intenso e todo paciente em uso de qualquer antipsicótico deve submeter-se à glicemia de jejum anualmente.⁴¹

Antes e logo após a introdução do antipsicótico ou mudança de droga, o paciente deve ser submetido a um teste de tolerância oral com 75 g de glicose com glicemia após duas horas, e à glicemia de jejum.⁵

No seguimento dos pacientes, deve-se obter glicemia de jejum a cada seis meses no primeiro ano e, em seguida, anualmente.⁴ Nos pacientes de alto risco, deve-se obter o teste oral de tolerância à glicose também nas primeiras semanas do tratamento, com glicemias de jejum a cada três meses, indefinidamente. Se for detectada hiperglicemia em níveis de tolerância à glicose reduzida, devem ser instituídos programas de dieta e atividade física. Se for detectado diabetes, ou se não houver resposta às medidas iniciais, podem-se introduzir hipoglicemiantes orais, sendo poucas vezes necessário o uso de insulina subcutânea.⁴²

Recomenda-se aferir o peso desses pacientes a cada consulta e monitorar os níveis de triglicérides e colesterol a cada três meses no primeiro ano de tratamento, já que a hipertrigliceridemia induzida pelos antipsicóticos tende a estabilizar-se, regredindo após este período.⁶ Deve ser estimulada a modificação de estilo de vida com dieta hipolipídica e exercícios físicos. Geralmente, os indivíduos podem ser observados até estabilização dos níveis de triglicérides, a menos que estes ultrapassem 400 mg/dl, colocando o paciente em risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. O uso de farmacoterapia com óleo de peixe, ácido nicotínico, fibratos ou estatinas, no caso de diabéticos, deve ser instituído até redução dos níveis a valores normais.⁴² O tratamento da obesidade tem como base dieta e exercícios físicos. A farmacoterapia é reservada para os casos de pacientes muito obesos, com falha das medidas de redução de peso por muitos meses e, especialmente, para aqueles com comorbidades como diabetes mellitus. Nesses casos, é inapropriado o uso de anorexígenos pelo potencial de exacerbar psicoses. O orlistat representa a medicação de escolha por não ter ação no SNC.⁴³ Deve-se estar especialmente atento para os indivíduos esquizofrênicos com idade menor que 40 anos em uso de antipsicóticos atípicos, devido ao maior risco de desenvolvimento de diabetes nesta população específica, conforme demonstrado em um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos.⁴⁴

O presente estudo, uma revisão clássica da literatura, tem

algumas limitações. Trata, com igual peso, estudos com metodologia diferente. Contudo, a própria qualidade dos dados disponíveis pode ser questionada. Grande parte da produção na literatura em questão refere-se a relatos de casos, estudos retrospectivos, estudos naturalísticos e estudos de corte transversal. Estudos prospectivos, como ensaios clínicos controlados, são necessários para avaliar a relação entre os antipsicóticos atípicos e o desenvolvimento de hiperglicemia e diabetes. Certamente, em uma revisão sistemática, deveriam ser diferenciados os estudos, e seria imprescindível uma avaliação da qualidade dos trabalhos incluídos na revisão.

Conclusão

Frente a tantos efeitos colaterais com alto potencial de morbidade e mortalidade, pode-se questionar se o uso de antipsicóticos típicos não seria mais seguro, já que estes não parecem ter necessidade de monitoramento. Geddes et al⁴⁵ concluíram que o principal benefício dos antipsicóticos atípicos era o de reduzir os efeitos colaterais. A diminuição dos sintomas extrapiramidais aumentou consideravelmente a adesão à terapêutica que antes era de 50%. Além disso, a melhora na qualidade de vida, em função de maior controle sobre os sintomas positivos e negativos, a melhora geral na cognição, com a consequente melhora da adaptação social e profissional, a melhor eficácia em pacientes resistentes e a redução das taxas de suicídio quando comparados aos típicos,⁶ devem ser levados em conta.

Referências

1. Ratner RE. Type 2 diabetes mellitus: the grand overview. *Diabet Med* 1998;15(Suppl 4):S4-S7.
2. Dwyer DS, Bradley RJ, Kablinger AS, Freeman AM. Glucose metabolism in relation to schizophrenia and antipsychotic drug treatment. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13(4):241-2.
3. Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(Supl 1):38-40.
4. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 27):15-26.
5. Meyer JM. Effect of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 27):27-34.
6. Meltzer HY. Putting metabolic side effects into perspective: risks versus benefits of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 27):35-9.
7. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996;37:68-73.
8. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1998-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
9. Dixon L, Weiden P, Delahanty J, Goldberg R, Postrado L, Lucksted A, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. *Schizophr Bull* 2000;26:903-12.
10. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 23):30-8.
11. Kornegay CJ, Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Incident diabetes associated with antipsychotic use in the United Kingdom general practice research database. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):758-62.
12. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(1):59-64.
13. Fontaine KR, Heo M, Harrigan EP, Shear CL, Lakshminarayanan M, Casey DE, et al. Estimating the consequences of anti-psychotic induced weight gain on health and mortality rate. *Psychiatry Res* 2001;101(3):277-88.
14. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Metab Rev* 1997;5:177-269.
15. Arneson, G.A. Phenothiazine derivatives and glucose metabolism. *J Neuropsychiatry* 1964;5:181-5.
16. Kamath V, Jones CN, Yip JC, Varasteh BB, Cincota AH, Reaven GM, et al. Effects of a quick-release form of bromocriptine (Ergoset) on fasting and postprandial plasma glucose, insulin, lipid, and lipoprotein concentrations in obese nondiabetic hyperinsulinemic women. *Diabetes Care* 1997;20:1697-701.
17. Wick JY. Atypical antipsychotics. *Consultant Pharmacist* 1998;1-9.
18. Lebovitz HE. Diagnosis, classification, and pathogenesis of diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 27):5-9.
19. Erle G, Basso M, Federspil G, Siculo N, Scandellari C. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:15-8.
20. Wosniak KM, Linnoila M. Hyperglycemic properties of serotonin receptor antagonists. *Life Sci* 1991;49:101-9.

21. Sumiyoshi T, Ichikawa J, Meltzer HY. The effect of streptozocin-induced diabetes on dopamine, serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1997;16(3):183-90.
22. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-6.
23. Curson G, Gibson EL, Oluyumi AO. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors, but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:21-5.
24. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-80.
25. Hagg S, Joelsson L, Mjorndal T, Spigset O, Oja G, Dahlqvist R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients treated with conventional depot neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1998;59(6):294-9.
26. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schonenfeld DA, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five years naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):975-81.
27. Lund BC, Perry PJ, Brooks JM, Arndt S. Clozapine use in patients with schizophrenia and the risk of diabetes, hyperlipidemia, and hypertension: a claims-based approach. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(12):1172-6.
28. Wirshing DA, Pierre JM, Eyeler J, Weinbach J, Wirshing WC. Risperidone-associated diabetes. *Biol Psychiatry* 2001;50(2):148-9.
29. Baker R. Comparing glycemetic profiles across treatment options in psychiatric disorders. Data on file, Eli Lilly and Co; 2002.
30. Wirshing DA, Erhart SM, Pierre JM, Boyd JA. Nonextrapyramidal side effects of novel antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2000;13:45-50.
31. Liebrecht KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(1):25-32.
32. Goldstein LE, Sporn J, Brown S, Kim H, Finkelstein J, Gaffey GK, et al. New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment. *Psychosomatics* 1999;40(5):438-43.
33. Bettinger TL, Mendelson SC, Dorson PG, Crismon ML. Olanzapine-induced glucose dysregulation. *Ann Pharmacother* 2000;34:865-7.
34. Bonnano DG, Davydov L, Botts SR. Olanzapine-induced diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001;35:563-5.
35. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss SS, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *Br Med J* 2002;325:243.
36. Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 2002;63(5):425-33.
37. Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(4):337-45.
38. Biswasl PN, Wilton LV, Pearcel GL, Freemantle S, Shakir SA. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):265-71.
39. Sobel M, Jagers E.D, Franz MA. New onset diabetes mellitus associated with the initiation of quetiapine treatment (letter). *J Clin Psychiatry* 1999;60:556-7.
40. Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycemic control. *Clin Drug Invest* 1999;18:99-104.
41. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23:S4-S19.
42. Diet and exercise dramatically delay type 2 diabetes: diabetes medication metformin also effective (press release). Aug, 2001. Available at: http://www.niddk.nih.gov/welcome/releases/8_8_01.html.
43. Henderson DC. Clinical experience with insulin resistance, diabetic ketoacidosis, and type 2 diabetes mellitus in patients treated with atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 2001;62(27):10-4.
44. Serniak MJ, Lesklic DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):561-6.
45. Geddes J, Freemantle N, Harisson P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000;321:1371-6.

Correspondência:

Eduardo Pondé de Sena
Rua Humberto de Campos 144, Sala 303
40150-130 Salvador, BA, Brasil
E-mail: eduponde@ufba.br
