

REVISÃO LITERATURA

ABORDAGEM DOS PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS. UMA REVISÃO NARRATIVA.

MANAGEMENT OF THE MAIN SIDE EFFECTS OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS.

Bruna Cunha de Mello¹; Thatiana Ferreira Maia², Natasha Guimarães Borba^{1,3}, Leonardo Rodrigo Baldaçara^{1,3,4}.

 ACESSO LIVRE

Citação: Mello BC, Maia TF, Borba NG, Baldaçara LR. (2021) Abordagem dos principais efeitos colaterais dos antipsicóticos atípicos. Uma revisão narrativa. Revista de Patologia do Tocantins, 8(2):.

Instituição: ¹ Universidade Federal do Tocantins, Palmas, TO, Brasil. ² Hospital da Criança de Brasília, DF, Brasil. ³ Hospital Geral de Palmas, Palmas, TO, Brasil. ⁴ Associação Brasileira de Psiquiatria, RJ, Brasil.

Autor correspondente: Bruna Cunha de Mello; Endereço: Quadra 308 sul, alameda 12,1, nº 19, QI C, Lt 02, casa 01 – Palmas, Tocantins, Brasil. CEP: 77021-064 Email: brunacunhamello1@gmail.com Telefone: (63) 99100-4242

Editor: Rosa A. C. G. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 05 de novembro de 2021.

Direitos Autorais: © 2021 Mello et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Introdução: Os antipsicóticos atípicos são eficazes no tratamento da esquizofrenia, dos transtornos de humor, delirium, demências, dentre outras condições. Porém podem causar diversos efeitos colaterais, que podem prejudicar a adesão e a qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Apresentar informações sobre os principais efeitos adversos dos antipsicóticos atípicos e seu manejo. **Método:** Foi realizada uma revisão narrativa. Para obter as informações foram realizadas pesquisas nas bases Pubmed e Scielo através das palavras chaves mencionadas. Demais manuscritos que foram considerados essenciais foram inseridos. **Resultados:** Dentre as principais reações adversas estão a sonolência, distúrbios metabólicos, complicações cardiovasculares, hiperprolactinemia, disfunção sexual, disfunções hematológicas e crises convulsivas. Sua abordagem é específica e direcionada as particularidades de cada caso. **Conclusão:** Os antipsicóticos atípicos são excelentes medicações, mas o manejo de suas reações adversas é essencial para manter a qualidade de vida e aderência do paciente. **Descritores:** Antipsicóticos Atípicos, Efeitos Colaterais, Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Atypical antipsychotics are effective in the treatment of schizophrenia, mood disorders, delirium, dementia, among other conditions. However, they can cause several side effects, which can impair patients' adherence and quality of life. **Objective:** To present information on the main adverse effects of atypical antipsychotics and their management. **Method:** A narrative review was carried out. To obtain the information, searches were carried out on the Pubmed and Scielo databases using the mentioned keywords. Other manuscripts that were considered essential were inserted. **Results:** Among the main adverse reactions are drowsiness, metabolic disorders, cardiovascular complications, hyperprolactinemia, sexual dysfunction, hematological disorders and seizures. Its approach is specific and directed to the particularities of each case. **Conclusion:** Atypical antipsychotics are excellent medications, but the management of their adverse reactions is essential to maintain the patient's quality of life and compliance. **Keywords:** Atypical Antipsychotics Agents, Side Effects, Adverse Reactions.

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos atípicos têm se tornado cada vez mais populares entre médicos psiquiatras devido à potencial diminuição dos efeitos colaterais extrapiramidais em comparação com os antipsicóticos de primeira geração¹⁻⁵. No entanto, esses medicamentos estão associados a diversos efeitos colaterais, tais como os distúrbios metabólicos (ganho de peso, diabetes tipo 2 e dislipidemia), para anormalidades cardiovasculares (prolongamento do intervalo QT)^{1,6,7}.

Embora a contribuição dos antipsicóticos atípicos para o aumento das taxas de mortalidade seja controversa, informações da literatura sugerem que a expectativa de vida geral é 11 a 20 anos mais curto entre os pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia¹. Em resposta a esse problema crescente, as diretrizes atuais incentivam fortemente a colaboração das disciplinas médicas para monitorar e gerenciar cuidadosamente esses pacientes, para que possam receber o benefício máximo com efeitos adversos mínimo^{1,7-10}.

Além disso, outros efeitos colaterais podem ocorrer, como a hiperprolactinemia, a disfunção sexual e a granulocitopenia, que podem prejudicar a aderência e o tratamento a longo prazo^{1,10,11}. Embora a literatura não seja escassa sobre o tema, muitos profissionais ainda têm dificuldade em lidar com tais complicações.

O objetivo desta atualização é apresentar os principais efeitos colaterais dos antipsicóticos atípicos, assim como sua abordagem.

DESENVOLVIMENTO

Sedação

A sedação é comum com medicamentos antipsicóticos e está relacionada à dose. Pode ser uma causa de baixa adesão e, se persistente, pode interferir no funcionamento social e profissional¹². A sonolência pode ser aliviada diminuindo a dose, mudando para uma dose única na hora de dormir ou mudando para um medicamento menos sedativo^{12,13}.

Efeitos extrapiramidais

Antipsicóticos atípicos apresentam menor probabilidade que os antipsicóticos tradicionais de causar certos efeitos colaterais extrapiramidais (EPS)^{2,7,14}. Os EPS são distúrbios do movimento induzidos por drogas e incluem, tais como tremores, parkinsonismo e discinesia tardia. Tal perfil, deve a propriedades que variam de uma medicação para outra e incluem: menor afinidade pelos receptores D2 dopaminérgico, seletividade pelo antagonismo D3 ou D4, agonismo dos receptores muscarínicos e antagonismo dos receptores 5-HT2A^{2,7,14-16}. Mesmo assim, tais complicações podem ocorrer. Clozapina, olanzapina e quetiapina são descritas com menores taxas dessas complicações¹⁵.

Na sequência discutiremos os principais efeitos extrapiramidais e sua abordagem:

Acatisia: É descrita subjetivamente como um sentimento de inquietação interior que pode se manifestar como estimulação excessiva ou incapacidade de permanecer imóvel por qualquer período de tempo. Pode ser difícil diferenciar acatisia de ansiedade e agitação psiquiátrica. É menos frequente com a clozapina e a quetiapina¹⁴. O tratamento da acatisia pode incluir uma redução da dose, quando possível, ou a adição de um bloqueador beta de baixa dose, como propranolol, de 20 a 80 mg por dia^{12,17}. Outras opções são o uso de benzodiazepínicos, anticolinérgicos, a clonidina e a amantadina¹⁷.

Distonia aguda: As reações distônicas são contrações espásticas dos músculos, incluindo crise oculogênica, retrocolo, torcicolo, trismo, opistótono ou laringoespasmos. Essas reações são desconfortáveis e podem ser fatais se não forem tratadas. A intervenção geralmente requer a administração de agentes anticolinérgicos intramusculares^{12,17}.

Discinesia tardia: A discinesia tardia é um distúrbio involuntário do movimento que pode ocorrer com o tratamento antipsicótico a longo prazo e pode não ser reversível, mesmo que a medicação seja descontinuada. A discinesia tardia geralmente envolve a região orofacial, mas todas as partes do corpo podem estar envolvidas. Movimentos anormais podem incluir espasmos mioclônicos, tiques, coreia e distonia. Tornam-se mais evidentes quando os pacientes são despertados, mas diminuem durante o relaxamento e desaparecem durante o sono. As tentativas de tratar a discinesia tardia geralmente começam interrompendo o agente infrator ou mudando para um com menor risco, mas as evidências são insuficientes para mostrar que esse ou qualquer outro tratamento reduz acentuadamente os sintomas após o início^{12,18}. Pode ser válida a troca por clozapina^{9,18}. Além disso, podem auxiliar: o uso de anticolinérgicos, a vitamina E, betabloqueadores, benzodiazepínicos¹⁷.

Parkinsonismo: O parkinsonismo secundário é uma síndrome reversível que inclui tremores nas mãos e braços, rigidez nos braços e ombros, bradicinesia, acinesia, hipersalivação, fâcies mascarada e marcha aleatória. A presença de bradicinesia ou acinesia pode criar um dilema diagnóstico, com sintomas semelhantes à depressão ou até sintomas negativos da esquizofrenia (ou seja, incapacidade de prestar atenção, perda de uma sensação de prazer, perda de vontade ou impulso, desorganização ou empobrecimento pensamentos e fala, achatamento de afeto e retraimento social). As opções de tratamento incluem redução da dose ou adição de agentes anticolinérgicos orais; os médicos devem ter em mente que esses medicamentos podem causar seus próprios efeitos adversos^{12,17}.

Alterações metabólicas

O ganho ponderal, hiperlipidemia, a resistência à insulina e intolerância a glicose são as principais alterações metabólicas avaliadas com o uso dos antipsicóticos atípicos e devem ser monitorizadas, pois podem aumentar o risco de síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo II^{1,6,12,19}.

O ganho de peso é um efeito adverso comum do uso de medicamentos antipsicóticos e pode ser rápido e difícil de controlar. O ganho de peso não parece depender da dose

dentro da faixa terapêutica normal. O efeito é pior com a clozapina e a olanzapina; intermediário com quetiapina, risperidona, amisulprida e paliperidona; menor com aripiprazol, asenapina, lurasidona e ziprasidona^{1,12}.

As medicações antipsicóticas podem contribuir para uma ampla gama de anormalidades glicêmicas, desde leve resistência à insulina até cetoacidose diabética, e piora do controle glicêmico em pacientes com diabetes preexistente. Embora o ganho de peso associado aos antipsicóticos contribua claramente, parece haver outros efeitos independentes também^{4,12}.

A dislipidemia também está associada a vários medicamentos antipsicóticos, com aumentos observados principalmente nos níveis de triglicerídeos e hiperlipidemia^{1,4,8}. No geral, os distúrbios metabólicos parecem ser maiores com os clozapina e olanzapina, intermediários com os quetiapina e os e mais baixos com aripiprazol, risperidona, e ziprasidona¹².

Todos os pacientes que possuem fatores de risco, modificáveis ou não, devem ser triados anualmente, com exames laboratoriais (glicemia de jejum e perfil lipídico), peso e Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência abdominal e pressão arterial^{1,4,6,7,12}. Alteração de dose ou mudança do antipsicótico e tratamentos coadjuvantes com outras drogas só são instituídos caso o paciente manifeste alterações metabólicas significativas e não controladas com medidas não medicamentosas^{1,4}.

São eficazes o aconselhamento nutricional, mudanças de hábito e estilo de vida, a terapia cognitivo-comportamental e intervenções com exercícios, como ciclismo, fortalecimento muscular e programas de caminhada^{1,6,20}.

A associação de medicações para o tratamento das alterações metabólicas deve ser feita com cautela, pois podem ter efeitos indesejados. A metformina é o medicamento de melhor eficácia para resistência insulínica. A introdução da estatina para controle da hipercolesterolemia deve ser antecedida da dosagem sérica de alanina aminotransferase (ALT) e precedida de dosagens rotineiras de glicose, pois aumentam o risco de resistência a insulina^{1,4,6}.

Para ganho de peso, estão indicados os tratamentos coadjuvantes (quando não há contraindicação para os mesmos), a amantadina, a fluoxetina, a metformina, orlistat, sibutramina e o topiramato^{1,4,6}. Outra opção é a potencialização com aripiprazol^{4,20}.

Efeitos cardiovasculares

Hipotensão: Pode ocorrer hipotensão ortostática com todos os medicamentos antipsicóticos, dependendo do grau de antagonismo dos receptores α 1-adrenorreceptores, como com a clozapina, risperidona e quetiapina. Esse efeito é mais comum em idosos (com risco de quedas), quando associado a antihipertensivos e na presença de doenças cardiovasculares. Para evitar tal efeito na introdução, pode-se optar pela titulação cuidadosa da dose. As opções de tratamento incluem diminuir ou dividir doses ou mudar para um medicamento com menor efeito antiadrenérgico^{12,17}.

Miocardite: Relatos de casos sugerem que a clozapina está associada a um risco aumentado de miocardite. Menos de cem casos foram relatados até agora. Oitenta por cento dos casos

ocorreram dentro de 6 semanas após o início da clozapina do paciente e a taxa de mortalidade se aproximou de 40%. Deve-se suspeitar de miocardite em pacientes tratados com clozapina que apresentam fadiga inexplicável, dispnéia, taquipnéia, febre, dor no peito, palpitações, outros sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou achados de ECG como anormalidades ST e inversões da onda T. Como evidências recentes sugerem que a clozapina está associada a um risco baixo (0,015% a 0,188%) de miocardite ou cardiomiopatia potencialmente fatal, não recomendamos o monitoramento de rotina para miocardite¹. No entanto, recomendamos que os médicos que prescrevem clozapina estejam atentos aos sintomas da miocardite em pacientes que recebem este medicamento. Se for identificada miocardite, a clozapina deve ser interrompida e o paciente deve ser avaliado urgentemente por um médico¹.

Arritmia cardíaca: Todos os antipsicóticos podem contribuir para o prolongamento da repolarização ventricular (intervalo QT prolongado), que por sua vez pode levar a torsades de pointes e morte cardíaca súbita. Esse efeito é mais acentuado com a ziprasidona e depende da dose. A incidência de morte cardíaca súbita entre pacientes em uso de antipsicóticos é cerca do dobro da população geral^{1,12}.

Os médicos devem evitar combinar medicamentos antipsicóticos com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT corrigido (por exemplo, drogas antiarrítmicas classes I e III, antidepressivos tricíclicos, alguns antibióticos). Antes de iniciar um medicamento antipsicótico, os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente avaliados e revisados com os pacientes. Os médicos devem estar especialmente vigilantes na avaliação de possíveis sintomas cardíacos nessa população. Embora possa ser prudente verificar a eletrocardiografia de base ou pós-tratamento, especialmente em pacientes de maior risco, a eficácia de fazê-lo não foi comprovada^{12,1,12}.

Recomenda-se o monitoramento do eletrocardiograma (ECG) antes e após o tratamento regularmente para aqueles com (1) um risco cardíaco aumentado após avaliação médica, (2) um risco aumentado estabelecido de TdP e morte súbita com o antipsicótico prescrito; e (3) um overdose de medicamentos antipsicóticos. Pacientes com maior risco devem iniciar um antipsicótico com prolongamento mínimo do QTc. Se o prolongamento do QTc for detectado durante o tratamento com PAAs, o ECG deve ser repetido e, se forem prolongados, os provedores devem continuar monitorando o eletrocardiograma e o eletrólito sérico até a estabilização. A descontinuação da PAA e o encaminhamento a um cardiologista devem ser considerados se houver queixas sintomáticas persistentes de síncope ou palpitações^{1,12}.

Quadro 1. Risco do prolongamento do intervalo QTc ¹
Idade avançada (> 70 anos)
Sexo feminino
Perturbações eletrolíticas (hipocalemia particulada e hipomagnesemia)
Síndrome do QTc longo congênito / história familiar de morte súbita
História pessoal de sopro cardíaco, falta de ar com esforço, episódios de taquicardia em repouso, batimentos cardíacos irregulares e principalmente síncope
Doença cardíaca conhecida: isquemia miocárdica, coração congestivo, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas
Bradycardia
Uso concomitante de outros medicamentos que causam prolongamento do intervalo QTc
Medicamentos concomitantes conhecidos por inibir o metabolismo de antipsicóticos
Comprometimento hepático
Distúrbios endócrinos e metabólicos
Lesão do sistema nervoso central: acidente vascular cerebral, infecção, trauma

Efeitos anticolinérgicos

Os efeitos anticolinérgicos incluem constipação, retenção urinária, boca seca, visão turva e, às vezes, comprometimento cognitivo. Esses sintomas podem levar a quedas ou obstrução gastrointestinal. A clozapina têm alta probabilidade de causar efeitos anticolinérgicos, além da olanzapina e a quetiapina o fazem em doses elevadas^{11,12,17}. Quando necessário, as doses podem ser reduzidas ou divididas para ajudar a aliviar tais sintomas.

Hiperprolactinemia

Os antipsicóticos causam altos níveis de prolactina, por bloquear a inibição tônica normal nas células mamotrópicas hipofisárias da dopamina produzida no hipotálamo. A hiperprolactinemia é comum com o uso de qualquer antipsicótico, em especial a risperidona, olanzapina e ziprasidona (até 60% das mulheres e 40% dos homens) e é dependente da dose¹².

A hiperprolactinemia pode ser assintomática, mas pode causar ginecomastia, galactorréia, oligo ou amenorréia, disfunção sexual, acne, hirsutismo, infertilidade, perda da densidade mineral óssea e até aumento do risco de câncer de mama^{11,12}. Os sintomas geralmente aparecem poucas semanas após o início do antipsicótico ou o aumento da dose, mas também podem surgir após o uso estável a longo prazo¹¹.

Na suspeita e também para monitoramento, está indicada a dosagem sérica de prolactina. Seu aumento pode exigir a mudança para um antipsicótico que não aumenta os níveis de prolactina, como o aripiprazol ou a quetiapina^{11,12}, ajuste de dose, ou uso de medicação agonista dopaminérgica como bromocriptina, cabergolina e pramipexol^{11,17}.

Disfunções sexuais

Até 43% dos pacientes que tomam medicamentos antipsicóticos relatam problemas com disfunção sexual, um efeito adverso angustiante que pode levar a baixa adesão à medicação. O uso de antipsicóticos pode afetar todas as fases da função sexual, incluindo libido, excitação e orgasmo^{12,21}. Tanto os antipsicóticos típicos quanto os atípicos podem prejudicar a excitação e o orgasmo em homens e mulheres. Constatou-se que podem causar disfunção erétil e ejaculatória em homens, incluindo ejaculação espontânea, dolorosa ou retrógrada, bem como priapismo^{7,12}.

As disfunções sexuais são efeitos relacionados a ação dos antipsicóticos em diversas vias: bloqueio dos receptores alfa1-adrenérgicos, D2-dopaminérgico, colinérgicos e os receptores pós-sináptico 5HT²¹. É necessária uma investigação cautelosa e criteriosa, pois a esquizofrenia é uma doença que já cursa com muitos efeitos sexuais indesejáveis, principalmente por causa dos sintomas negativos, portanto deve-se investigar se a disfunção ocorreu antes ou depois da introdução do medicamento²¹. Outra causa frequente e que deve sempre ser avaliada para pacientes que utilizam antipsicóticos é a hiperprolactinemia, que se discutida no item correspondente.

A abordagem da disfunção sexual induzida por antipsicóticos, de seguir: 1. Redução gradual da dose do antipsicótico; 2. Se não houver melhora dos sintomas, mudar para outros antipsicóticos com melhor perfil sexual (clozapina, olanzapina, quetiapina, ou aripiprazol); 3. Se os sintomas persistirem, prescrever a associação de medicamentos²².

Porém, uma revisão sistemática concluiu que ainda há poucos ensaios clínicos e a maioria inconclusivos sobre o tema. O sildenafil pode ser uma opção útil no tratamento da disfunção sexual induzida por antipsicóticos em homens com esquizofrenia, mas essa conclusão é baseada apenas em um pequeno ensaio²³. Mudar para olanzapina pode melhorar o funcionamento sexual de homens e mulheres, mas o estudo que avaliou esse foi um estudo pequeno e aberto. Ensaios clínicos randomizados ainda são necessários²³.

Distúrbios hematológicos

Muitos distúrbios hematológicos podem ser encontrados na prática psiquiátrica. Isso inclui deficiências em vários constituintes - leucopenia, neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia e leucocitose, trombocitose, eosinofilia e alterações função plaquetária. Em geral, os mecanismos subjacentes a esses distúrbios são pouco compreendidos.

A neutropenia pode ser definido como uma contagem de neutrófilos <1500 por mm³. Como os neutrófilos compõem a maioria dos leucócitos, a neutropenia é sugerida por uma contagem de leucócitos <3500 por mm³. Agranulocitose significa literalmente uma ausência de leucócitos granulares em circulação (neutrófilos, basófilos e eosinófilos). Na prática, é definido como um contagem de neutrófilos <500 por mm³ e é sugerido por uma contagem de leucócitos <1000 por mm³¹⁰.

A trombocitopenia é geralmente definida como plaquetas contagem <100000 por mm^3 . Entretanto, sangramento espontâneo não se torna evidente até a contagem cair abaixo de 20000 por mm^3 . Contagens de plaquetas na faixa de 20000 a 50000 por mm^3 podem agravar sangramento pós-traumático¹⁰.

Em casos raros, a clozapina pode causar neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1500 células por mm^3 e agranulocitose (inferior a 500 células por mm^3) pode levar a infecções potencialmente fatais¹⁰. A agranulocitose ocorre em pouco menos de 1% dos pacientes, quase sempre três meses após o início do tratamento (84%)¹². O risco aumenta com a idade avançada, o sexo feminino e a raça asiática. A administração da clozapina deve seguir monitoramento da contagem de glóbulos brancos semanalmente nos primeiros seis meses, a cada duas semanas nos próximos seis meses e mensalmente a partir de então. O medicamento deve ser interrompido se a contagem de glóbulos brancos cair abaixo de 3.000 células por mm^3 ou o nível de contagem de neutrófilos abaixo de 1500 células por mm^3 ^{10,12}. Outros antipsicóticos atípicos como a olanzapina, também podem cursar com granulocitopenia e outras alterações hematológicas. Tais alterações são descritas no Quadro 2. Na presença de tais achados é necessária a investigação do fator causal e se possível a discussão com médico hematologista. Geralmente, tais situações requerem a troca da medicação.

Quadro 2. Alterações hematológicas com antipsicóticos atípicos.

Clozapina: Agranulocitose, anemia, eosinofilia, leucocitose, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, trombocitose.

Olanzapina: Agranulocitose, neutropenia, leucocitose, trombocitopenia.

Quetiapina: Agranulocitos, neutropenia, púrpura trombocitopênica trombótica.

Risperidona: Agranulocitose, anemia, leucocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Ziprasidona: Agranulocitose e neutropenia.

Convulsões

Todos os neurolépticos podem diminuir o limiar convulsivo. Eles devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de convulsões e naqueles com doenças no sistema nervoso central. As convulsões são mais comuns com a clozapina, especialmente em doses mais altas^{5,12}, mas também podem ocorrer com os demais antipsicóticos, inclusive atípicos. Na presença de crises convulsivas é necessário primeiro o diagnóstico diferencial (infecções do sistema nervoso central, acidente vascular cerebral, distúrbios hidroeletrólíticos, abuso de substâncias, uso de outras medicações que diminuem o limiar convulsivo, dentro outros). Na presença da relação causa e efeito com o antipsicótico atípico está recomendado a troca da medicação⁵. O uso conjunto de anticonvulsivantes só deve ser cogitado quando não houver possibilidade de troca.

CONCLUSÃO

Os antipsicóticos atípicos são medicações inovadoras, mas não ausentes de efeitos colaterais. Sua abordagem correta reduz complicações, melhora a qualidade de vida do paciente, melhora a aderência e até seu prognóstico. Portanto, todos os médicos psiquiatras devem estar preparados e atualizados a manejar situações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wei Xin Chong J, Hsien-Jie Tan E, Chong CE, Ng Y, Wijesinghe R. Atypical antipsychotics: A review on the prevalence, monitoring, and management of their metabolic and cardiovascular side effects. *Ment Health Clin* 2016;6(4):178-184. DOI: 10.9740/mhc.2016.07.178.
2. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(1):53-7. DOI: 10.1016/j.coph.2003.09.010.
3. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry* 2017;62(9):604-616. DOI: 10.1177/0706743717720448.
4. Jeon SW, Kim YK. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci* 2017;18(10). DOI: 10.3390/ijms18102174.
5. Lertxundi U, Hernandez R, Medrano J, Domingo-Echaburu S, Garcia M, Aguirre C. Antipsychotics and seizures: higher risk with atypicals? *Seizure* 2013;22(2):141-3. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.10.009.
6. Maayan L, Correll CU. Management of antipsychotic-related weight gain. *Expert Rev Neurother* 2010;10(7):1175-200. DOI: 10.1586/ern.10.85.
7. Ucock A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview. *World Psychiatry* 2008;7(1):58-62. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x.
8. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry* 2012;169(9):900-6. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12030342.
9. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11):CD006633. DOI: 10.1002/14651858.CD006633.pub2.
10. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008;23 Suppl 1:27-41. DOI: 10.1002/hup.917.
11. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Ment Health Clin* 2016;6(4):185-190. DOI: 10.9740/mhc.2016.07.185.
12. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician* 2010;81(5):617-22. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187598>).
13. Cordioli AV, Grevet EH. Psicoterapias: Abordagens Atuais. 4 ed: Artmed, 2018.

14. Divac N, Prostran M, Jakovceviski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *Biomed Res Int* 2014;2014:656370. DOI: 10.1155/2014/656370.
15. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012;38(1):167-77. DOI: 10.1093/schbul/sbq042.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23. DOI: 10.1056/NEJMoa051688.
17. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. *Psicofármacos : consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed, 2015.
18. Pardis P, Remington G, Panda R, Lemez M, Agid O. Clozapine and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: A systematic review. *J Psychopharmacol* 2019;33(10):1187-1198. DOI: 10.1177/0269881119862535.
19. Shi L, Ascher-Svanum H, Chiang YJ, Zhao Y, Fonseca V, Winstead D. Predictors of metabolic monitoring among schizophrenia patients with a new episode of second-generation antipsychotic use in the Veterans Health Administration. *BMC Psychiatry* 2009;9:80. DOI: 10.1186/1471-244X-9-80.
20. Vancampfort D, Firth J, Correll CU, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18(1):53-66. DOI: 10.1002/wps.20614.
21. Costa AM, Lima MS, Mari Jde J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia. *Sao Paulo Med J* 2006;124(5):291-7. DOI: 10.1590/s1516-31802006000500012.
22. Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management. *World J Mens Health* 2012;30(3):153-9. DOI: 10.5534/wjmh.2012.30.3.153.
23. Schmidt HM, Hagen M, Kriston L, Soares-Weiser K, Maayan N, Berner MM. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003546. DOI: 10.1002/14651858.CD003546.pub3.