

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Elaboração de protocolo para a prescrição de metformina como prevenção de ganho de peso e diminuição do risco metabólico e cardiovascular em pacientes tratados com antipsicóticos

Projeto de pesquisa a ser apresentado como parte do processo seletivo do Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Medicina da FMRPUSP.

Candidata: Gabriela Cabral Bissoli, médica residente do segundo ano de Psiquiatria do HCFMRPUSP

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben

Outros pesquisadores envolvidos

Camila Marcelino Loureiro
Gabriel Elias Correa de Oliveira
Livio Rodrigues Leal

Ribeirão Preto, outubro de 2022

Resumo

Introdução: O uso de antipsicóticos pode causar ganho de peso nos pacientes com psicose. A metformina, hipoglicemiante oral, tem sido proposta como uma alternativa de intervenção visando o controle dos parâmetros metabólicos neste contexto. No entanto, as poucas diretrizes disponíveis ainda não são claras em como realizar a prescrição, de forma sistematizada, considerando o antipsicótico escolhido. Além disto, não consideram o risco metabólico individual do paciente.

Objetivos: Desenvolver um protocolo para uso de metformina como proposta de intervenção farmacológica para minimizar os riscos metabólico e cardiovascular de pacientes em primeiro episódio psicótico (PEP) em uso de antipsicóticos. Aplicá-lo em um subgrupo de pacientes em PEP para avaliação de parâmetros clínicos e laboratoriais, com vistas à aplicabilidade clínica.

Métodos: Estudo retrospectivo e descritivo que incluirá pacientes em PEP em seguimento no Ambulatório de Primeiro Episódio Psicótico do HCRP (APEP) entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021. A identificação dos parâmetros metabólicos [peso, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica e diastólica] e laboratoriais [colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), glicemia de jejum, lipídios de alta densidade (HDL)] será feita em prontuários eletrônicos na admissão e em seguimento de 12 meses. Com base na compilação de dados de prontuário, diretrizes internacionais e opinião de especialistas, será elaborado um protocolo para o uso de metformina em pacientes em uso de antipsicóticos em seguimento no APEP. A viabilidade de implantação do protocolo de intervenção com metformina será verificada em um grupo de 20 pacientes, averiguando-se a evolução dos parâmetros acima citados em um período de seis meses.

Palavras-chave: metformina, antipsicótico, primeiro episódio psicótico, síndrome metabólica, risco cardiovascular.

Sumário

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. Introdução | 4 |
| 2. Justificativa | 6 |
| 3. Objetivo Geral | 7 |
| 3.1. Objetivos Específicos..... | 7 |
| 4. Materiais e Métodos | 8 |
| 4.1. Delineamento e contexto do Estudo..... | 8 |
| 4.2. Participantes do estudo | 9 |
| 4.3. Coleta de dados e definição de variáveis de interesse..... | 9 |
| 4.4. Procedimentos para a Criação do Protocolo..... | 10 |
| 4.5. Viabilidade de implantação da diretriz..... | 11 |
| 4.6. Análise estatística..... | 12 |
| 4.7. Resultados Esperados | 13 |
| 5. Aspectos éticos | 13 |
| 6. Cronograma de execução | 14 |
| 7. Previsão orçamentária | 14 |
| 8. Referências | 14 |

1. Introdução

Nas últimas décadas, o uso de antipsicóticos tem se tornado cada vez mais comum, sobretudo quanto aos agentes mais recentes, conhecidos como antipsicóticos atípicos ou de nova geração. Sabe-se que pacientes em quadros de primeiro episódio psicótico (PEP) têm uma probabilidade aumentada de receberem antipsicóticos por longos períodos. Essa população é mais susceptível ao desenvolvimento de diversos efeitos colaterais, incluindo risco elevado para ganho de peso e doenças cardiometabólicas (Strassnig et al., 2007).

Evidências demonstram que há um considerável ganho de peso em pacientes em PEP tratados com antipsicóticos (Perez-Iglesias et al., 2014). Uma metanálise mostrou que mais de 80% dos pacientes apresentam aumento de peso de pelo menos 7% em relação à medida inicial. Este desfecho é mais frequentemente observado nas seis primeiras semanas após o início do tratamento (Bak et al., 2014) e pode causar impacto negativo na qualidade de vida do paciente e não aderência ao tratamento (Alisson et al., 2003).

Entre outros fatores, como estilo de vida pouco saudável, tabagismo e baixo acesso aos serviços de saúde, os antipsicóticos têm sido apontados como possíveis causadores de complicações cardiometabólicas de pacientes de PEP (Perez-Iglesias, 2014). É sabido que os pacientes com esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos apresentam maior risco de mortalidade precoce devido à ocorrência de doenças cardiovasculares, quando comparados à população geral (Hjorthøj et al., 2017). Além disso, o uso de antipsicóticos pode contribuir para a ocorrência de síndrome metabólica, com aumento nos níveis pressóricos, de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL), de triglicerídeos e alterações glicêmicas. Por isso, recomenda-se monitorização das alterações metabólicas desde o início do tratamento com antipsicóticos (Kane et al, 2013).

Estudos demonstram que o risco de ganho de peso ou síndrome metabólica é maior entre os pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração, em comparação aos antipsicóticos de primeira geração (Perez-Iglesias et al., 2014)). A clozapina e a olanzapina têm sido os antipsicóticos associados ao maior risco de ganho de peso e de desenvolvimento de doenças como Diabetes Mellitus e dislipidemia. A risperidona e a quetiapina também estiveram associadas a piora dos níveis de colesterol e triglicerídeos (Bernardo et al., 2021).

Há um número crescente de estudos sobre complicações metabólicas e cardiovasculares de pacientes em uso de antipsicóticos. Dentre as estratégias farmacológicas, a literatura aponta para a possibilidade do uso de agentes como a metformina para manejo dessas complicações (Wang et al., 2021).

A metformina é um antidiabético oral que, além de melhorar o perfil glicêmico em pacientes diabéticos e pré-diabéticos, se mostrou eficaz na redução de Índice de Massa Corpórea (IMC) e em postergar ou evitar o aparecimento de Diabetes Mellitus tipo II em pacientes não diabéticos. Um ensaio clínico randomizado multicêntrico, chamado *Diabetes Prevention Program (DPP)*, incluiu mais de 3.000 participantes em seguimento por dez anos. Os autores concluíram que, mesmo a longo prazo, o uso da metformina postergou o aparecimento de Diabetes Mellitus em indivíduos de risco (Knowler et al., 2019).

Revisões sistemáticas atuais sugerem que o uso de metformina pode ser uma estratégia eficaz para minimizar as consequências metabólicas deletérias do uso de antipsicóticos, principalmente quanto à minimização ou reversão de ganho de peso.

De Silva et al. identificaram perda média de 3,27 kilogramas (kg) após o início do uso de metformina, com perda significativamente maior entre os pacientes em PEP (-5.94 kg), em relação aos pacientes com esquizofrenia (-2.06 kg) (De Silva et al., 2016). Chiu et al. concluíram que o uso de metformina na dose de 1000mg/dia em pacientes esquizofrênicos resultou em perda ponderal significativa quando comparado ao uso de placebo, após 12 semanas da intervenção (Chiu et al., 2014).

Uma coorte publicada recentemente mostrou que pacientes que iniciaram o uso concomitante de metformina e clozapina apresentaram menor taxa de ganho de peso e melhor taxa de aderência à clozapina ao final de 12 meses de intervenção (Spokes et al., 2021)

No início de 2022, publicou-se uma diretriz específica sobre o uso de metformina como estratégia para prevenção ou reversão dos efeitos metabólicos causados pelo uso de antipsicóticos atípicos. Os autores definiram como e quando introduzir o antidiabético, sua otimização posológica, manejo de eventuais efeitos colaterais, e critérios para permanência da intervenção ou retirada (Fitzgerald et al., 2022). Entretanto, não selecionaram os pacientes com base nos fatores de risco

cardiovasculares ou através do uso de calculadoras de risco para fundamentar a associação da medicação.

Nessa diretriz, o uso de metformina também não foi instrumentalizado como estratégia de prevenção do ganho de peso já ao se iniciar o uso de um antipsicótico, o que poderia resultar em desfechos mais satisfatórios, conforme mostrado na coorte que associou o uso de metformina concomitante ao início da clozapina. Além disto, a diretriz não discriminou para quais antipsicóticos a intervenção deveria ser indicada, nem considerou seu uso para a prevenção de outros desfechos metabólicos secundários ao ganho de peso, como o desenvolvimento de diabetes mellitus em pacientes de maior risco. Outras diretrizes também não avançaram no direcionamento do uso de metformina quanto à posologia indicada, momento para introdução ou retirada e critérios para inclusão desta intervenção (Cooper et al., 2016; World Health Organization, 2018; Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, 2016).

2. Justificativa

Transtornos mentais com manifestações psicóticas são condições médicas prevalentes associadas com sofrimento e comprometimento da funcionalidade significativos, com grande impacto para o indivíduo e a sociedade (Fusar-Poli et al., 2017). Seu tratamento muitas vezes requer intervenções farmacológicas, como uso de antipsicóticos por períodos prolongados (Suvisaari et al., 2018). Nas últimas décadas, observou-se um incremento no investimento de serviços e protocolos de intervenção precoce nas psicoses, haja vista as evidências de melhor prognóstico quando o tratamento efetivo é instituído nos estágios iniciais do transtorno mental (McGorry et al., 2017). As diretrizes atuais preconizam que o foco do tratamento não deve se basear apenas na remissão dos sintomas, mas também na preservação ou recuperação da funcionalidade e da autonomia, além da redução de danos eventualmente causados por efeitos adversos decorrentes das medicações (Albert et al., 2019).

A presente proposta insere-se nesse contexto de intervenção precoce nas psicoses, visando a elaboração de diretrizes para o uso da metformina a fim de minimizar ou prevenir o ganho de peso e outros desfechos negativos (risco metabólico e cardiovascular) após a introdução de antipsicóticos, levando-se em

consideração as peculiaridades das políticas públicas de saúde em países de baixa e média renda. Essa abordagem se justifica uma vez que o acesso aos serviços de saúde e medicações no Brasil diferem de países de maior renda onde as diretrizes atualmente disponíveis foram desenvolvidas (Matos et al., 2015).

Desta forma, considerando as medicações disponíveis no Brasil e, sobretudo, na rede pública de saúde brasileira, tentaremos melhorar a adesão ao tratamento com antipsicóticos e diminuir o impacto também na qualidade de vida do paciente, fatores que podem ser prejudicados com o ganho de peso subsequente ao tratamento da psicose.

3. Objetivo Geral

Elaborar diretrizes clínicas para o uso de metformina em pacientes com diagnóstico recente de psicose e expostos a antipsicóticos, objetivando redução no impacto destes sobre parâmetros como ganho de peso, resistência insulínica e dislipidemia. Tal diretriz atenderá diretamente ao Ambulatório de Primeiro Episódio Psicótico (APEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRPUSP) em sua prática clínica assistencial.

3.1. Objetivos Específicos

a) Caracterizar a evolução, em um período de 12 meses desde a admissão, dos parâmetros metabólicos clínicos e laboratoriais após a introdução de antipsicóticos (peso, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade, glicemia de jejum, lipídios de alta densidade) de pacientes em seguimento no APEP entre 01 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2021.

b) A partir da caracterização clínica do perfil metabólico dos pacientes em seguimento no APEP, definir o perfil daqueles que poderiam ser beneficiados com o uso da metformina e estabelecer critérios de inclusão e exclusão para a implantação da diretriz de prescrição de metformina.

d) Avaliar a viabilidade de instituição da diretriz de uso de metformina nas rotinas do serviço em um grupo de 20 pacientes (estudo piloto), com seguimento de seis meses

4. Materiais e Métodos

4.1. Delineamento e Contexto do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, com coleta de dados disponíveis nos prontuários eletrônicos dos pacientes em seguimento no APEP, seguido de ensaio clínico aberto (estudo piloto prospectivo) para avaliação da viabilidade de implementação de protocolo clínico de intervenção.

O APEP é um dos poucos serviços especializados na intervenção precoce de pacientes em PEP existentes no Brasil (Aceituno et al., 2020). Trata-se de serviço de referência para o Décimo-Terceiro Departamento de Saúde do Estado de São Paulo (DRS-XIII), abrangendo 26 municípios e uma população de cerca de 1.300.000 habitantes. Os pacientes são referenciados por serviços ambulatoriais e de internação, sendo ofertadas, semanalmente, duas vagas para casos novos e 30 vagas para retornos/novas consultas, com seguimento anual de aproximadamente 120 pacientes. A frequência do acompanhamento é personalizada e baseada no julgamento clínico da gravidade dos sintomas, resposta ao tratamento e funcionalidade global. Em geral, são realizadas consultas semanais no início do tratamento (8–12 semanas) e consultas mensais ou bimensais para pacientes com quadro estável. O seguimento é previsto para ter duração de dois anos, com atendimento por equipe multidisciplinar (psiquiatra, psicólogo, enfermeiro, terapeuta ocupacional e educador físico), com atendimento individual e/ou em grupo e familiar. O serviço também é campo de estágio regular para médicos residentes de psiquiatria e pós-graduandos da área de saúde (Corrêa-Oliveira et al., 2022):

O protocolo de investigação de diagnóstico diferencial do APEP inclui a realização, no momento de admissão no serviço, de alguns exames laboratoriais (hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, glicemia, lipograma, urinálise, hormônio tireoestimulante, sorologias para HIV e sífilis, anticorpo antinuclear e triagem toxicológica para cocaína e metabólitos de tetrahydrocannabinol). No decorrer do seguimento ambulatorial, é dada atenção especial a parâmetros metabólicos, que são averiguados semestralmente, por meio de monitoramento do ganho de peso e exames laboratoriais (lipidograma e glicemia).

4.2. Participantes do estudo

A amostra será composta por pacientes com diagnóstico de esquizofrenia e outras psicoses (CID-10 F20-F29), de ambos os sexos, em seguimento no APEP entre 01/01/2015 e 31/12/2021, que realizaram o protocolo de investigação de diagnóstico diferencial na admissão, conforme as rotinas do serviço (descritas no item 4.1) e que mantiveram o seguimento no serviço por pelo menos seis meses.

Como a comorbidade entre transtornos psicóticos e uso de cannabis é frequente, esses pacientes serão incluídos no estudo. A princípio, também serão coletadas as informações de prontuário de pacientes em uso de metformina (para controle glicêmico ou como adjuvante para perda ponderal) ou de outro hipoglicemiante. Essas informações permitirão a caracterização de eventuais comorbidades clínicas e das práticas assistenciais do serviço, além da realização de análises secundárias e controle de variáveis de confusão.

Serão excluídos pacientes com diagnóstico de Transtorno Bipolar, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Psicótico induzido por outra condição médica, uma vez que, em geral, esses pacientes recebem outras medicações além dos antipsicóticos. Também serão excluídos pacientes que não fizeram uso continuado de antipsicóticos por pelo menos seis meses e aqueles que não realizaram monitoramento de peso ou exames de controle (conforme as rotinas do serviço) durante os primeiros 12 meses de seguimento.

4.3. Coleta de dados e definição de variáveis de interesse

Os dados serão coletados a partir de prontuários eletrônicos de pacientes provenientes do APEP, os quais foram acompanhados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021.

Será avaliado o ganho de peso dos pacientes bem como os parâmetros metabólicos e laboratoriais seriados (peso, IMC, triglicerídeos, colesterol total, LDL, glicemia de jejum). Serão obtidas as medidas no início do tratamento e durante seguimento de 12 meses, conforme disponibilidade dos dados em prontuário médico.

As seguintes variáveis serão extraídas do prontuário:

- a) Características sociodemográficas: idade, sexo, cor da pele autodeclarada, procedência, escolaridade, estado civil, vínculo empregatício.
- b) Duração de psicose não tratada: data de início dos sintomas psicóticos, data de início do tratamento farmacológico, data de admissão no APEP.
- c) Diagnóstico psiquiátrico inicial e diagnósticos secundários (psiquiátricos e outras condições médicas).
- d) Prescrição medicamentosa inicial (fármacos e respectivas dosagens).
- e) Peso e altura na admissão.
- f) Resultados de exames complementares realizados no ato do diagnóstico: hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, TGO, TGP glicemia de jejum, lipidograma, TSH, sorologias para HIV e sífilis.
- g) Prescrição medicamentosa de cada retorno/nova consulta durante seguimento de 12 meses (manutenção ou troca de antipsicótico, ajustes de dose, introdução de novas medicações).
- h) Evolução do peso corporal no decorrer do seguimento de 12 meses.
- i) Resultado de exames de controle realizados no decorrer do seguimento (entre 6 e 12 meses): glicemia de jejum, lipidograma.

O principal desfecho é a mudança de peso corporal em um período de 12 meses, sendo os pacientes com ganho de peso maior ou igual a 7% do peso inicial comparados com os demais pacientes. Como desfecho secundário, serão considerados eventuais mudanças no perfil lipídico ou glicêmico.

Variáveis de exposição incluem: a) tipo de antipsicótico (primeira e segunda geração), b) dose de antipsicótico, c) uso de substâncias psicoativas, d) comorbidades clínicas na admissão.

4.4. Procedimentos para a criação do protocolo

A elaboração de protocolo seguirá às seguintes etapas:

a) *Caracterização do perfil de paciente que pode se beneficiar da intervenção com o uso de metformina*: Os dados extraídos de prontuário serão compilados de maneira a caracterizar eventual risco cardiovascular individual; risco de ganho de peso ou piora metabólica com o avanço do tratamento antipsicótico. Para a determinação do risco cardiovascular dos pacientes em seguimento no APEP será

feita uma consulta com médicos especialistas em cardiologia e endocrinologia, para a escolha de ferramenta mais apropriada, considerando calculadoras já existentes, além de diretrizes internacionais para manejo de pacientes em uso de antipsicóticos.

b) Definição dos antipsicóticos para os quais a intervenção com metformina pode estar indicada: Os antipsicóticos a serem definidos como critérios para o uso associado de metformina serão escolhidos com base nos dados da literatura em relação ao perfil de piora metabólica proporcionada por cada um, além dos dados obtidos na revisão de prontuários dos pacientes em seguimento no APEP. Levaremos em consideração quais deles levaram a piores desfechos metabólicos nos pacientes estudados, bem como suas posologias.

c) Estabelecimento do momento de introdução de metformina: O momento de introdução da metformina e a posologia alvo, bem como os critérios para permanência da intervenção na prescrição do paciente serão definidos nesta etapa. Consultaremos dados prévios da literatura, considerando outros estudos que já utilizaram a metformina como estratégia similar (para melhora metabólica em pacientes não diabéticos).

d) Manejo de intercorrências: Será estabelecido um roteiro para manejo dos efeitos colaterais com intervenções não farmacológicas ou farmacológicas, de acordo com as informações disponíveis na literatura sobre a metformina. Também serão estabelecidas as justificativas para interrupção da intervenção, sejam devido a boa resposta clínica ou devido a efeitos colaterais indesejados.

4.5. Viabilidade de implantação da diretriz

Um grupo de 20 pacientes do APEP será convidado a aderir ao uso de metformina como forma de minimizar ou reverter os desfechos metabólicos causados pelo uso de antipsicóticos. O objetivo desta fase é avaliar a aplicabilidade clínica da diretriz.

Os critérios para inclusão nesta etapa serão: idade igual ou maior de 18 anos, compatibilidade com os critérios definidos no protocolo para uso da metformina, concordância com a intervenção e com a coleta de dados, disponibilidade para comparecimento nas consultas nas datas definidas para avaliação dos parâmetros metabólicos e ausência de história de uso de metformina.

O padrão de realização de atividade física dos pacientes incluídos no estudo piloto será caracterizado por meio do IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) escala padronizada já utilizada de rotina no APEP (Gouveia et al 2020).

Os parâmetros individuais metabólicos serão avaliados antes e após a introdução da metformina, com medidas antropométricas e avaliações laboratoriais seriadas. Entre eles, estão inclusos: pressão arterial sistólica e diastólica, glicemia de jejum e hemoglobina glicada, triglicerídeos, LDL, IMC, circunferência abdominal. Os dados serão obtidos em consultas ambulatoriais no APEP, em períodos específicos: no início da intervenção e após 3 e 6 meses.

Serão observados, ao longo do período de acompanhamento, a adesão do paciente à proposta de intervenção, bem como os efeitos colaterais apresentados.

Compararemos a evolução de valores: peso, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, LDL, glicemia de jejum, triglicerídeos, HDL provenientes dos pacientes submetidos ao uso de metformina com os dados dos pacientes acompanhados entre 2015 e 2021, levantados no início do estudo, considerando momentos similares de avaliação.

4.6. Análise Estatística

A análise estatística será feita no *Statistical Package for Social Sciences*, versão 26.0 (SPSS Inc) (IBM Corp: Armonk, NY, EUA). As variáveis sociodemográficas e clínicas serão demonstradas em média e erro padrão da média (SEM) ou frequência, quando apropriados. Os dados demográficos e clínicos serão submetidos à análise estatística descritiva, e, as variáveis nominais serão avaliadas por meio do qui-quadrado (χ^2) ou teste exato de Fischer. As variáveis contínuas serão analisadas por meio de teste t-Student ou ANOVA de uma via com correção de Bonferroni para comparações múltiplas, quando apropriado.

Modelos de regressão logística serão utilizados para investigar o efeito independente e combinado entre as variáveis clínicas, como medicações antipsicóticas (uso e não uso), ganho de peso (sim e não) em relação aos grupos de pacientes. Serão considerados significativos os valores de $p < 0.05$.

4.7. Resultados Esperados

O levantamento de dados inicial será importante para conhecermos o perfil metabólico dos pacientes do APEP, de acordo com o que for encontrado na amostra analisada de pacientes que seguiram entre janeiro de 2015 e dezembro de 2021. Conseguiremos observar a evolução dos parâmetros clínicos e laboratoriais analisados.

Esperamos que os pacientes em uso de antipsicóticos apresentem resultado de aumento de ganho de peso e do IMC ao final do período estudado quando comparado ao início do uso, em especial aqueles em uso de antipsicóticos de nova geração, conforme descrito na literatura. Quanto à glicemia de jejum e perfil lipídico, é possível também que haja aumento nos períodos avaliados.

Havendo constatação deste pior desfecho, observaremos quais antipsicóticos e em quais doses prescritas ele ocorreu, permitindo a elaboração de diretriz com tratamentos personalizados, considerando os critérios já descritos anteriormente.

No estudo piloto, esperamos que pacientes submetidos à intervenção com metformina como forma de prevenir ou reverter a piora metabólica após o início do antipsicótico apresente melhor evolução dos parâmetros estudados em relação aos pacientes do levantamento anteriormente realizado.

Esperamos que outros serviços brasileiros de intervenção precoce possam se beneficiar da intervenção proposta de forma sistematizada. Além disto, esperamos que os pacientes, ao apresentarem melhor desfecho metabólico com o uso de metformina, apresentem melhor adesão ao tratamento médico psiquiátrico e consequente melhora em sua qualidade de vida.

5. Aspectos Éticos

O presente projeto será submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

6. Cronograma de execução

| Meses | 07, 08, 09 | 10, 11, 12 | 01, 02, 03 | 04, 05, 06 | 07, 08, 09 | 10, 11, 12 | 01, 02, 03 | 04, 05, 06 | 07, 08, 09 | 10, 11, 12 |
|----------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ano | 2022 | 2022 | 2023 | 2023 | 2023 | 2023 | 2024 | 2024 | 2024 | 2024 |
| Elaboração do Projeto de Pesquisa | ■ | | | | | | | | | |
| Submissão ao o CEP/HCFMRPUSP | | ■ | | | | | | | | |
| Revisão de prontuários | | | ■ | ■ | | | | | | |
| Elaboração do Protocolo | | | | | ■ | ■ | | | | |
| Discussão com especialistas | | | | | ■ | | | | | |
| Avaliação seriada dos pacientes submetidos a intervenção | | | | | | | ■ | ■ | | |
| Análise estatística dos dados | | | | | | | ■ | ■ | | |
| Revisão da literatura | | | | | | | | | | |
| Escrita da Dissertação | | | | | | | | ■ | ■ | ■ |
| Divulgação dos resultados | | | | | | | | ■ | ■ | ■ |

7. Previsão Orçamentária

O projeto não exigirá recursos adicionais, uma vez que fará uso de dados secundários, extraídos de prontuário médico e dentro das rotinas assistenciais do APEP.

8. Referências

1 Strassnig M, Miewald J, Keshavan M, et al. Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons one year analysis. Schizophrenia Research. Julho de 2015. Volume 93,1-3 (2007). Páginas 90-8. doi:10.1016/j.schres.2007.02.024

2 Perez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G, et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. Janeiro de 2014. Volume 17(1). Páginas 41-51. doi: 10.1017/S1461145713001053.

3 Bak M, Fransen A, Janssen J, et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. PLoS One 2014. Abril de 2014. Volume 9(4):e94112. doi:10.1371/journal.pone.0094112.

4 Allison D, Mentore J, Heo M, et al. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. Psychiatric Services. Abril de 2003. Volume 54. Páginas 565-567. doi:10.1176/appi.ps.54.4.565.

5 Hjorthøj C, Stürup A, McGrath J, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet

Psychiatry. Abril de 2017. Volume 4(4). Páginas 295-301. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30078-0.

6 Kane J, Kishimoto T, Correll C. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry*. Outubro de 2013. Volume 12 (3). Páginas 216-226. doi: 10.1002/wps.20060

7 Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, 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*. Maio de 2021. Volume 38 (5). Páginas 2491-2512. doi: 10.1007/s12325-021-01689-8.

8 Wang Y, Wang D, Cheng J. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions on metabolic disturbance induced by atypical antipsychotics in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Pshycofarmacology*. Setembro de 2021. Volume 35(9). Páginas 1111-1119

9 Knowler W, Fowler S, Hamman R al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet*. Novembro de 2019. Volume 14;374(9702). Páginas 1677-86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.

10 de Silva V, Suraweera C, Ratnatunga S, et al. Metformin in prevention and treatment of antipsychotic induced weight gain: a systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry*. Outubro de 2016. Volume 16(1) Página 341. doi: 10.1186/s12888-016-1049-5

11 Chiu C, Lu M, Huang M, et. al. Effects of Low Dose Metformin on Metabolic Traits in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients: An Exploratory Twelve-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *PLoS One*. Dezembro de 2014. Volume 11(12): doi: 10.1371/journal.pone.0168347

12 Spokes J, Hollingworth S, Winckel K, et al. Metformin reduces 12-month change in body weight among people newly commenced on clozapine: a retrospective naturalistic cohort study. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. Março de 2021. Volume 16;11:20451253211000609. doi: 10.1177/20451253211000609.

13 Fitzgerald I, O'Connell J, Keating D, et al. Metformin in the management of antipsychotic-induced weight gain in adults with psychosis: development of the first evidence-based guideline using GRADE methodology. *Evid Based Ment Health*. Fevereiro de 2022. Volume 25(1). Páginas 15-22. doi: 10.1136/ebmental-2021-300291.

14 Cooper S, Reynolds G, Barnes T. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol*. Agosto de 2016. Aug. Volume 30(8). Páginas 717-48. doi: 10.1177/0269881116645254

15 World Health Organization. Who guidelines: management of physical health conditions in adults with severe mental disorders, 2018. Disponível em: www.who.int/mental_health/evidence/guidelines_severe_mental_disordersttps://_web_note_2018/en/ [Accessed 2 May 2020].

16 Orygen.org.au. Australian clinical guidelines for early psychosis, 2016. Disponível: <https://www.orygen.org.au/Campus/ExpertNetwork/Resources/Free/Clinical-Practice/>

17 Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane J. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*. Outubro de 2017. Volume 16. Páginas 251-65. <https://doi.org/10.1002/wps.20446> .

18 Suvisaari J, Mantere O, Keinänen J, et al. Is It Possible to Predict the Future in First-Episode Psychosis?. *Frontiers in Psychiatry*. Novembro de 2018. Volume 9. Artigo 580. Páginas 1-18. doi:<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00580>

19 McGorry PD, Ratheesh A, O'Donoghue B. Early Intervention-An Implementation Challenge for 21st Century Mental Health Care. *JAMA Psychiatry*. Junho de 2018; Volume 75. Páginas 545–6. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0621>.

20 Albert N, Weibell M. The outcome of early intervention in first episode psychosis. Agosto de 2019. Volume 31(5-6). Páginas 413-424. doi: 10.1080/09540261.2019.1643703

21 Aceituno D, Mena C, Vera N, Gonzalez-Valderrama A, Gadelha A, Diniz E, et al. Implementation of early psychosis services in Latin America: A scoping review. *Early Interv Psychiatry*. Outubro de 2020. Volume 15(5). Páginas 1104-1114. doi: 10.1111/eip.13060.

22 Corrêa-Oliveira G, Scarabelot L, Araújo J, et al. Early intervention in psychosis in emerging countries: Findings from a first-episode psychosis programme in the Ribeirão Preto catchment area, southeastern Brazil. *Early Interv Psychiatry*. Julho de 2022. Volume 16 (7). Páginas 800-807. doi:10.1111/eip.13252.

23 Matos G, Guarniero F, Hallak E, et al. Schizophrenia, the forgotten disorder: the scenario in Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. Dezembro de 2015. Volume 37. Páginas 269–70. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1827>.

24 Haskell, W. L., Lee, I-M., Pate, R. R., et. AL. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1081-1093.