

**Antipsicóticos de primeira e segunda
geração: impacto ponderal e o papel
da abordagem nutricional**
***First- and second-generation
antipsychotics: weight impact and the
role of nutritional approach***

Helena Francisca Ferreira Pinto

ORIENTADO POR: Dr. Miguel Ângelo Teixeira dos Santos

COORIENTADO POR: Prof. Doutor Nuno Pedro Garcia Fernandes Bento Borges

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2024



Resumo

Introdução: Ao longo dos últimos anos a prevalência de doenças mentais tem vindo a aumentar mundialmente, em particular a esquizofrenia, sendo o tratamento medicamentoso com recurso a antipsicóticos o mais utilizado neste tipo de patologias. Alguns antipsicóticos de primeira geração (ex: Haloperidol, Ciamemazina) têm como mecanismo de ação de bloqueio de recetores D2 da dopamina, e alguns de antipsicóticos de segunda geração (ex: Clozapina, a Olanzapina, a Risperidona, Quetiapina), para além de bloquearem recetores D2 de dopamina, bloqueiam também os recetores de serotonina 5-HT_{2A}. O uso de antipsicóticos, pode contribuir para um aumento ponderal, nomeadamente em patologias do foro mental, pelo que um correto acompanhamento nutricional pode ser chave para este controlo. **Objetivo:** Correlacionar os efeitos de aumentos ponderal de alguns fármacos antipsicóticos de primeira e segunda geração mais utilizados, com a importância de uma correta abordagem nutricional em utentes que façam recurso a este tipo de fármacos. **Metodologia:** Este trabalho é uma revisão temática, realizada através de uma pesquisa de artigos científicos recorrendo a motores de busca como a PubMed, o Google Scholar e a Scopus, seleccionando artigos publicados entre os anos 2009 e 2024. Não há nenhum conflito de interesses neste estudo.

Conclusão: Apesar de serem necessários mais estudos longitudinais sobre o uso destes fármacos e a sua correlação com o peso, parece haver uma importância de um correto acompanhamento nutricional em patologias do foro psiquiátrico, nomeadamente na esquizofrenia.

Palavras-chave: Antipsicóticos de primeira geração, antipsicóticos de segunda geração, esquizofrenia, nutrição, psiquiatria

Abstract

Introduction: Over the last few years, the prevalence of mental illnesses has been increasing worldwide, in particular schizophrenia, with drug treatment using antipsychotics being the most used in this type of pathology. Some first-generation antipsychotics (e.g. Haloperidol, Cyamemazine) have mechanism of action of blocking dopamine D2 receptors, and some second-generation antipsychotics (e.g. Clozapine, Olanzapine, Risperidone, Quetiapine), in addition to blocking Dopamine D2 receptors also block serotonin 5-HT_{2A} receptors. The use of antipsychotics can contribute to weight gain, particularly in mental illnesses, so correct nutritional monitoring can be key to this control. **Objective:** To correlate the weight gain effects of some of the most used first- and second-generation antipsychotic drugs, with the importance of a correct nutritional approach in users who use this type of drug. **Methodology:** This work is a thematic review, carried out through a search of scientific articles using search engines such as PubMed, Google Scholar and Scopus, selecting articles published between 2009 and 2024. There is no conflict of interest in this study.

Conclusion: Although more longitudinal studies are needed on the use of these medications and their impact on weight, there seems to be an importance of correct nutritional monitoring in psychiatric pathologies, namely schizophrenia.

Keywords: First generation antipsychotic, second generation antipsychotic, schizophrenia, nutrition

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ApPG - Antipsicóticos de primeira geração

ApSG - Antipsicóticos de segunda geração

FDA - Food and Drug Administration

OMS - Organização Mundial da Saúde

Sumário

Resumo e Palavras-Chave	i
Abstract and Keywords.....	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Sumário	iv
Introdução	1
Objetivos.....	2
Metodologia	3
Antipsicóticos de Primeira Geração	3
Haloperidol	4
Ciamemazina.....	4
Antipsicóticos de Segunda Geração.....	4
Clozapina	5
Olanzapina.....	6
Risperidona.....	6
Quetiapina.....	7
Papel Hormonal e Nutrição.....	7
Discussão de Resultados	9
Conclusões.....	11
Referências.....	12

Introdução

Ao longo dos últimos anos a prevalência de doenças mentais tem vindo a aumentar a nível mundial, tais como, transtorno bipolar, depressão, demência e transtornos do espectro da esquizofrenia - desordem psiquiátrica complexa, grave e crónica, caracterizada por afetar os sistemas cognitivos, percetivos e emocionais, apresenta sintomas como, delírio, alucinações, desorganização do pensamento, comportamento discordante e sintomas negativos, que se vão tornando cada vez mais evidentes, culminando na deterioração da cognição, da perceção de si mesmo e das evidências externas. ^(1, 2)

Estes transtornos representam uma grande parte dos problemas de saúde pública, sendo responsáveis por poderem ter efeitos negativos a nível social, de saúde e na economia e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças mentais podem afetar qualquer faixa etária, independentemente da sua condição social e da zona geográfica.⁽³⁻⁵⁾ Contudo, a esquizofrenia é detetada mais comumente na adolescência tardia ou no início da fase adulta (quanto mais precoce pior diagnóstico), manifestando-se de igual modo em ambos os sexos, com tendência a ocorrer mais precocemente e com maior gravidade nos indivíduos do sexo masculino.⁽²⁾

A evidência científica demonstrou que o tratamento medicamentoso com recurso aos antipsicóticos é o pilar do tratamento de alguns destes distúrbios mentais, reduzindo o risco de recaída em 2 a 6 vezes quando comparados com tratamentos sem recurso a estes fármacos.⁽⁴⁻⁶⁾ Existem duas categorias de antipsicóticos, os antipsicóticos de primeira geração (ApPG) e os antipsicóticos

de segunda geração (ApSG), que se distinguem pela sua farmacodinamia e consequentemente pelos seus efeitos secundários.⁽³⁻⁵⁾

Nos ApPG, como é o caso do Haloperidol, mas também da Ciamemazina, conhecidos também como antipsicóticos “típicos”/”clássicos”, os seus mecanismos de ação têm como base bloquear os recetores D2 da dopamina, pois demonstram elevada afinidade por este tipo, contudo, estes fármacos apresentam um efeito deletério a nível cognitivo, afetivo e motor.^(1, 3, 4)

Os ApSG, como a Clozapina, a Olanzapina, a Risperidona e a Quetiapina, também conhecidos como antipsicóticos atípicos, possuem também a habilidade de bloquear os recetores D2 de dopamina, contudo a sua afinidade por este recetor é mais baixa, tendo ainda o efeito de bloquear os recetores de serotonina 5-HT_{2A}, bloqueio este mais potente uma vez que possuem uma elevada afinidade por estes recetores serotoninérgicos.⁽¹⁾ Estes fármacos de segunda geração têm tido maior correlação com o ganho de peso e distúrbios metabólicos, o que põe em causa a sua segurança e tolerância.^(3, 4)

De uma forma geral, segundo a literatura, o consumo de antipsicóticos tem um efeito no aumento da prevalência de síndrome metabólico e de obesidade, contribuindo para uma menor esperança média de vida e para um aumento da mortalidade em indivíduos com esquizofrenia.⁽⁷⁾

Objetivos

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de estudar os efeitos de fármacos antipsicóticos de primeira e segunda geração, tendo por base os mais utilizados numa unidade hospitalar psiquiátrica em Portugal, procurando correlacionar quais têm um maior impacto ponderal, percebendo a importância de uma

correta abordagem nutricional em utentes que façam recurso a este tipo de fármacos.

Metodologia

Este trabalho é uma revisão temática, realizada através de uma pesquisa de artigos científicos recorrendo a motores de busca como a PubMed, o Google Scholar e a Scopus e selecionados artigos publicados entre os anos 2009 e 2024.

Os termos de pesquisa utilizados foram “Antipsychotics in weight gain”; “First- and second-generation antipsychotics”; “Antipsychotics” AND “Haloperidol” AND “Weight gain”; “The role of a nutritional approach” AND “The use of antipsychotics”; “Alimentação e antipsicóticos”; “polypharmacy” AND “schizophrenia” AND “nutrition”. Não há nenhum conflito de interesses neste estudo.

Antipsicóticos de Primeira Geração

Antipsicóticos de primeira geração, também conhecidos por antipsicóticos típicos ou clássicos são caracterizados pelo seu antagonismo a recetores D2, que fazem com que a transmissão pós-sináptica de dopamina reduza e que, consequentemente, reduza os sintomas relacionados com a esquizofrenia.⁽³⁾

Contudo, devido à sua menor seletividade no local de ação comparativamente aos ApSG, associam-se a efeitos secundários severos e debilitantes, desde a síndrome extrapiramidal até à discinesia tardia.^(1, 2, 8)

Alguns estudos sugerem que estes fármacos, em qualquer dose de administração, possuem efeitos neurotóxicos significativos através de mecanismos de ação que culminam na morte neuronal, condicionando um pior prognóstico e agravamento da deterioração clínica na esquizofrenia. ^(1, 2, 8)

Surgiu assim, a necessidade de fármacos que não causassem este tipo de efeitos adversos tão significativos.^(1, 2, 8)

Haloperidol

O Haloperidol é dos antipsicóticos mais utilizados e, devido às suas elevadas propriedades anti dopaminérgicas, contribui para um maior efeito de primeira passagem. Este fármaco é muito eficaz no tratamento da esquizofrenia, contudo apresenta vários efeitos secundários. Os mais predominantes são a distonia, discinesia tardia e síndrome do tipo Parkinsónico. Estão associados ainda outros efeitos secundários como efeitos anticolinérgicos - obstipação, xerostomia, visão turva - disfunção sexual, aumentos da prolactina sérica e há associação com a morte repentina.⁽⁹⁾

Segundo um estudo, foi demonstrado que o Haloperidol está associado a um aumento de peso máximo de 0,73 Kg em aproximadamente 6 semanas.⁽¹⁰⁾

Ciamemazina

A Ciamemazina é um antipsicótico muito particular, uma vez que tanto é antagonista da dopamina como da serotonina. Tem um baixo potencial para induzir efeitos extrapiramidais secundários quando comparada com outros ApPG, pode induzir taquicardia ventricular, devido ao seu longo intervalo QT, sedação e ganho de peso. Contudo, são ainda necessários mais estudos acerca do seu modo de atuação e dos seus efeitos secundários.⁽¹¹⁾

Antipsicóticos de Segunda Geração

Antipsicóticos de segunda geração, ou antipsicóticos atípicos, são caracterizados pela sua grande afinidade para o recetor 5-HT_{2A}, uma vez que são antagonistas da dopamina-serotonina, sendo capazes de reduzir os sintomas psicóticos.⁽³⁾

Segundo um estudo, foi demonstrado que fármacos como a Risperidona, a Olanzapina, a Clozapina e a Quetiapina parecem ter uma associação positiva com o ganho de peso, tanto em crianças como em adultos. Neste estudo, obteve-se um ganho de peso $\geq 7\%$ quando se usava um destes quatro ApSG. Contudo, o uso de Clozapina, estava associado a um maior risco de reganho de peso. O ganho de peso relacionado ao uso de ApSG é maior nos indivíduos adultos, do que nas crianças.⁽³⁾

Clozapina

A Clozapina, o primeiro ApSg desenvolvido, foi determinado como sendo atípico, uma vez que em contraste com os ApPG, não produz efeitos extrapiramidais significativos, não eleva os níveis de prolactina e não induz discinesia tardia, depois do seu uso a longo prazo.⁽⁸⁾ Segundo um estudo de Nucifora *et al.*⁽⁸⁾, concluiu-se que a Clozapina apresentou uma grande melhoria quanto a sintomas negativos, demonstrando ainda que a Clozapina poderia tratar com sucesso a esquizofrenia refratária e, após este estudo, este fármaco foi aprovado para o mesmo efeito.⁽⁸⁾ A Clozapina é o único fármaco a ter a indicação da Food and Drug Administration (FDA) para reduzir o risco de tentativa de suicídio para indivíduos com esquizofrenia, assim como a redução de episódios de violência.

Independente da maior eficácia da Clozapina, esta apresenta vários efeitos secundários como a agranulocitose - os indivíduos têm de fazer regularmente exames sanguíneos para contagem de neutrófilos -, a miocardite - os indivíduos durante os primeiros dois meses têm de fazer exames cardíacos regulares -, o risco de desenvolver convulsões - contudo, com recurso a anti-convulsionante, a toma de Clozapina não é contraindicada -, ganho de peso (num estudo de Wu *et*

al.⁽¹⁰⁾ foi demonstrado que em 16 semanas o ganho máximo de peso era cerca de 3,75 Kg), estando ainda associada a um elevado risco do desenvolvimento de diabetes mellitus, hipomotilidade gastrointestinal e distúrbios metabólicos que continuam a ser um problema entre indivíduos que fazem uso da Clozapina.⁽⁸⁾

Olanzapina

A Olanzapina, é considerada um dos antipsicóticos mais eficazes no mercado, sendo o terceiro antipsicótico mais utilizado, contudo o uso clínico da mesma pode ser complicado devido aos seus efeitos metabólicos adversos, particularmente o ganho de peso (segundo Wu *et al.*⁽¹⁰⁾ verifica-se um ganho de peso máximo de 3,62 Kg em aproximadamente 6 semanas). Altera também os metabolismos lipídico (há um aumento do risco de dislipidemia, contudo a Olanzapina não eleva os níveis séricos de triglicerídeos ou de colesterol como é o caso de outros antipsicóticos) e glicídico (o tratamento com Olanzapina provoca uma diminuição da sensibilidade à insulina), eleva a prolactina e a taxa de sonolência e potencia efeitos anticolinérgicos.⁽¹²⁾

Risperidona

A Risperidona foi aprovada pela FDA para o tratamento de esquizofrenia aguda e crónica, distúrbio do espectro da bipolaridade e do espectro do autismo.⁽¹³⁾ Ainda que seja alvo de pesquisas sabe-se que, por não ter afinidade para recetores muscarínicos, não produz efeitos anticolinérgicos. Embora tenha uma menor probabilidade de induzir efeitos secundários, os mais comuns são a diminuição da síntese de prolactina - o que resulta em hiperprolactinemia para além de galactorreia e amenorreia -, a alteração do metabolismo glicídico (diminui a sensibilidade à insulina), sonolência, incontinência urinária, aumento de apetite

e, por sua vez, provoca ganho de peso (ganho máximo de 1,82 Kg em aproximadamente 6 semanas).^(10, 12, 13)

Quetiapina

A Quetiapina é um antipsicótico amplamente prescrito, tendo sido inicialmente aprovado para tratamento da esquizofrenia e mais tarde para o tratamento do transtorno bipolar.⁽¹⁴⁾

Segundo um estudo realizado por Hutton *et al.*⁽¹⁴⁾ não foram observadas evidências de efeitos extrapiramidais nem aumento de risco de eventos adversos graves, embora tenha sido observado um aumento de peso e efeito sedativo nos indivíduos que tomavam Quetiapina, contudo são necessários mais estudos para se obterem dados mais robustos para efeitos secundários.⁽¹⁴⁾

Segundo um outro estudo realizado foi observado um ganho de peso máximo de 1,48 Kg em aproximadamente 7 semanas.⁽¹⁰⁾

Papel Hormonal e Nutrição

O ganho de peso está ligado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento da ingestão alimentar e à diminuição da atividade física. O sedentarismo, uma dieta não equilibrada e o uso de alguns fármacos, como é o caso dos antipsicóticos, podem contribuir para um maior ganho de peso em indivíduos com esquizofrenia.^(7, 15)

Indivíduos com este tipo de patologias têm uma maior propensão para o desenvolvimento de obesidade quando comparados com a população geral.^(7, 15)

Este peso elevado em indivíduos com esquizofrenia pode contribuir para perda de autoestima e isolamento social, estando a obesidade associada ao

desenvolvimento de diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia e consequentemente à doença cardiovascular.⁽¹⁵⁾

Algumas explicações para o ganho de peso provocado pelos antipsicóticos tem a ver com os seus efeitos anticolinérgicos - contribuindo para a xerostomia levando, por exemplo, a um consumo elevado de bebidas com grande valor energético e com maior sabor, que por consequência aumentam o peso -, anti-histaminérgicos - podem levar ao efeito de sedação, o que contribui para a diminuição da atividade e do movimento com consequente aumento do peso - antagonismo de recetores de serotonina - estando correlacionados com maior propensão ao aumento do consumo de alimentos com elevado valor energético, contribuindo para o aumento de peso -, para além da predisposição genética do indivíduo.^(7, 15)

Por outro lado, os efeitos dos antipsicóticos no metabolismo lipídico e glicídico têm sido ligados ao seu efeito no ganho de peso e adiposidade, contribuindo para uma maior resistência à insulina e consequente aumento de libertação de triglicerídeos e VLDL.⁽⁷⁾

Os antipsicóticos afetam os neuropeptídeos associados ao controlo do apetite e o metabolismo energético.⁽⁷⁾

A leptina e a adiponectina são hormonas produzidas no tecido adiposo branco, que têm sido relacionadas com o ganho de peso induzido por antipsicóticos, pelo que níveis elevados de leptina e níveis reduzidos de adiponectina têm sido demonstrados com o tratamento de Olanzapina a curto e longo prazo.⁽⁷⁾

A grelina, que atua no núcleo arqueado do hipotálamo para aumentar o consumo de alimentos e a deposição de tecido adiposo, é também afetada pelos antipsicóticos. As mudanças nos níveis de leptina, adiponectina e grelina têm

sido postulados como sendo devido a efeitos diretos da medicação em vez de serem secundários ao ganho de peso.⁽⁷⁾

Segundo um estudo realizado por Küçükerdönmez *et al.*⁽¹⁶⁾ foi possível observar-se que mais de metade dos indivíduos polimedicados tinham um transtorno de compulsão alimentar.⁽¹⁶⁾ Neste mesmo estudo concluiu-se que problemas de saúde como obesidade, diabetes, dislipidemia, e síndrome metabólica são comuns em indivíduos com esquizofrenia devido aos baixos níveis de atividade física, maus hábitos alimentares, alguns efeitos secundários dos antipsicóticos e problemas no acesso aos serviços de saúde.⁽¹⁶⁾ A maior taxa de obesidade em indivíduos com esquizofrenia com compulsão alimentar pode causar um aumento na prevalência destes problemas de saúde.⁽¹⁶⁾

Posto isto, torna-se importante, principalmente os indivíduos com esquizofrenia, existir uma alimentação equilibrada e variada, sobretudo de elevada qualidade nutricional, desenvolver programas educacionais sobre alimentação saudável para indivíduos com esquizofrenia e devem de ser desenvolvidos mais estudos para aumentar o nível de atividade física destes indivíduos, para além de ser importante um esforço para a melhoria da qualidade de vida destes indivíduos para que desta forma seja possível haver um maior controlo do aumento de peso propiciado pelo consumo de antipsicóticos.^(7, 15, 16)

Discussão de Resultados

Segundo os estudos encontrados e os seus resultados, pode-se concluir que o antipsicótico que mais parecem contribuir para o ganho de peso em indivíduos com esquizofrenia é a Olanzapina, ApSG, que demonstrou ter um efeito para um aumento de cerca de 3,62 Kg em cerca de 6 semanas, seguida da Clozapina,

ApSG, que demonstrou contribuir para um aumento de cerca de 3,75 Kg em 16 semanas. O antipsicótico que menos impacto teve no ganho de peso foi o Haloperidol, ApPG, que apenas contribuiu para um aumento de 0,73Kg em cerca de 6 semanas.⁽¹⁰⁾ De salientar que não foi possível encontrar literatura que demonstrasse o efeito no peso em indivíduos a tomar Ciamemazina e que se torna importante a existência de estudos longitudinais para se conseguir perceber o efeito deste antipsicótico no peso e nos vários metabolismos no indivíduo num maior espaço de tempo. Após toda esta ampla pesquisa torna-se ainda importante procurar perceber qual o melhor antipsicótico a ser usado tendo sempre em conta efeitos secundários e o quanto este vai contribuir para melhorar os sintomas de determinadas patologias como a esquizofrenia.

Não obstante a isso, é claramente importante perceber que apesar de alguns efeitos extrapiramidais mais “severos” ou que interfiram mais diretamente com o peso, é a estabilidade do quadro psicopatológico do indivíduo tendo em conta que este poderá ser polimedicado e haver maior propensão a interação entre fármacos, levando a que assim se tenha de optar por algum tipo de antipsicótico com efeitos mais pronunciados no ganho ponderal.

Sabendo que os antipsicóticos afetam os neuropeptídeos associados ao controlo do apetite e do metabolismo energético, podem-se associar a hormonas como a leptina e a adiponectina (produzidas maioritariamente no tecido adiposo), que estão intimamente relacionadas com o ganho de peso induzido por antipsicóticos (por exemplo, a Olanzapina) - tratamentos de curto a longo prazo - influenciando a que se verifiquem altos níveis de leptina e baixos níveis de adiponectina, enquanto que a grelina (hormona produzida nas células estomacais), que atua no hipotálamo de modo a aumentar o apetite e a

deposição de tecido adiposo, é também afetada pelo consumo de antipsicóticos.⁽⁷⁾

Dada a informação acima, torna-se importante haver um apoio e acompanhamento do indivíduo com patologia mental, neste caso nos indivíduos com esquizofrenia, por parte de um nutricionista para que, consiga de certa forma procurar contrariar efeitos secundários do tipo de medicação que é usada, desde o ganho de peso à desregulação dos metabolismos lipídico e glicídico. Desta forma, tenta-se garantir que o indivíduo consiga obter uma melhoria de sintomas relacionados à esquizofrenia evitando a que haja uma perda da autoestima ou de outros quadros relacionados com o excesso de peso, garantindo-se assim um correto estado nutricional e a melhoria da qualidade de vida. (15, 16)

Conclusões

É possível concluir-se que, dentro dos antipsicóticos estudados, os que mais contribuem para o ganho de peso são os ApSG, tendo em conta a evidência encontrada. Contudo, é necessário um maior estudo sobre estes fármacos - como atuam e quais os seus efeitos secundários no indivíduo com esquizofrenia, qual o impacto no quotidiano destes indivíduos.

Torna-se ainda importante procurar realçar um maior destaque para o papel do nutricionista nestes casos, em que a sua inclusão numa equipa multidisciplinar pode ter um progresso de sucesso no individuo mais eficaz, relacionando a que alimentação mais equilibrada é essencial nestes indivíduos tendo em conta todos os efeitos secundários que estejam relacionados com a toma de antipsicóticos per si ou mesmo pela polimedicação, como foi referido ao longo do trabalho.

Referências

1. Pereira SML. Estudo Populacional Sobre a Utilização de Antipsicóticos Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação. Universidade da Beira Interior (Portugal); 2017.
2. Varanda LLW. Hábitos de Prescrição de Antipsicóticos na Esquizofrenia no Internamento de um Hospital Psiquiátrico. Universidade do Porto (Portugal); 2022.
3. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2019; 20(12):1680-90.
4. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017:757-77.
5. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain. *Cells*. 2019; 8(11):1336.
6. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry*. 2019; 18(2):208-24.
7. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017:2231-41.
8. Nucifora Jr FC, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics*. 2017; 14(3):750-61.
9. Dold M, Samara MT, Li C, Tardy M, Leucht S. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1)
10. Wu H, Siafis S, Hamza T, Schneider-Thoma J, Davis JM, Salanti G, et al. Antipsychotic-induced weight gain: dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia bulletin*. 2022; 48(3):643-54.
11. Malandain L, Thibaut F. Is there Any Relevance for the Use of Cyamemazine in the Treatment of Schizophrenia? *Indian Journal of Private Psychiatry*. 2023; 17(1):14-19.
12. Meftah AM, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz JT. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgraduate medicine*. 2020; 132(1):80-90.
13. Chopko TC, Lindsley CW. Classics in chemical neuroscience: risperidone. *ACS chemical neuroscience*. 2018; 9(7):1520-29.
14. Hutton P, Taylor PJ, Mulligan L, Tully S, Moncrieff J. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal. *The British Journal of Psychiatry*. 2015; 206(5):360-70.
15. Attux C, Martini LC, Reis AF, Bressan RA. Intervenções não farmacológicas para manejo do ganho de peso em pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009; 53:391-98.

16. Küçükerdönmez Ö, Urhan M, Altın M, Hacıraifoğlu Ö, Yıldız B. Assessment of the relationship between food addiction and nutritional status in schizophrenic patients [Article]. Nutritional Neuroscience. 2019; 22(6):392-400.

