

# A metformina associada a uma intervenção no estilo de vida foi mais eficaz do que qualquer uma das duas isoladamente para o ganho de peso induzido por antipsicótico

## DESENHO DO ESTUDO

**Desenho:** ensaio clínico aleatorizado controlado por placebo

**Encobrimento de alocação:** encoberta.\*

**Ocultação:** cego (coletores de dados, {pacientes, analistas de dados, comitê de segurança e os autores do manuscrito}†).\*

## QUESTÕES DO ESTUDO

**Localização:** clínica ambulatorial de esquizofrenia na China.

**Pacientes:** 128 pacientes com idade entre 18-45 anos (idade média de 26 anos, 50% de homens) que receberam o diagnóstico de 1º episódio psicótico de esquizofrenia, ganharam >10% do peso pré-droga em um ano de tratamento com antipsicótico (clozapina, olanzapina, sulpirida ou risperidona), estavam tomando apenas 1 antipsicótico com mudança na dose  $\leq$  25% nos últimos 3 meses, foram atendidos pela 1ª vez na clínica ou tiveram alta hospitalar < 1 ano antes da inclusão no estudo, tinham melhora relativamente estável (score total na Escala de Sintomas Positivos e Negativos  $\leq$  60) e tinham um cuidador adulto que poderia monitorar a aderência. Os critérios de exclusão eram disfunção hepática e renal, doença cardiovascular, diabetes mellitus, história de abuso de substâncias, gravidez ou lactação, incapacidade de executar a intervenção no estilo de vida (IEV) e outros diagnósticos psiquiátricos além da esquizofrenia.

**Intervenção:** metformina 250 mg/dia por 4 dias, então, 750 mg/dia (n = 32); placebo (n = 32); IEV mais metformina (grupo de combinação, n = 32); ou IEV mais placebo (n = 32) por 12 semanas. A IEV tinha componentes psicoeducacionais, alimentares e de exercícios.

**Desfechos:** incluíram índice de massa corporal, circunferência abdominal, concentração de insulina no repouso e índice de resistência à insulina.

**Período de seguimento:** 12 semanas.

**Seguimento dos pacientes:** 92% completaram o estudo (100% na análise por intenção de tratar).

## RESULTADOS PRINCIPAIS

Os grupos diferiram em todos os desfechos (tabela) e cada tratamento foi melhor do que o placebo ( $p < 0,001$ ). A metformina teve desfechos melhores do que a IEV ( $p < 0,001$ ) e a combinação teve desfechos relacionados ao peso melhores do que a metformina ou IEV ( $p < 0,001$ ) e desfechos de insulina melhores do que a IEV ( $p < 0,001$ ). A combinação e a metformina não diferiram em relação aos desfechos relacionados à insulina.

## CONCLUSÃO

Em pacientes com esquizofrenia, a metformina associada a uma intervenção no estilo de vida foi melhor do que o placebo ou qualquer das intervenções isoladamente para o ganho de peso associado ao uso de antipsicóticos.

\* veja o glossário.

† Informação fornecida pelo autor.

O resumo e o comentário também apareceram no “ACP Journal Club: The Best Evidence for Patient Care” no *Annals of Internal Medicine*.

## RESUMIDO DE

**Wu RR, Zhao JP, Jin H, et al.** Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;**299**:185–93.

**Correspondência para:** Dr J P Zhao, Second Xiangya Hospital, Changsha, China; wurenrong2005@yahoo.com.cn

**Fontes de financiamento:** Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China.

► Escores de impacto clínico: Atenção primária/CG/CF 6/7; CG/CF/Saúde mental 6/7; Endócrino 6/7; Psiquiatria 6/7; MI/Atenção ambulatorial 5/7

Comparações de metformina, intervenção o estilo de vida (IEV), metformina + IEV e placebo em pacientes com esquizofrenia

	Diferença média a partir da linha de base (IC 95%)				
	Metformina	Placebo	IEV + metformina	IEV + placebo	Valor geral de p
Desfecho em 12 semanas					
Índice de massa corpórea	-1,2 (-1,5 to -0,9)	1,2 (0,9 a 1,5)	-1,8 (-2,3 a -1,3)	-0,5 (-0,8 a -0,3)	<0,001
Circunferência abdominal	-1,3 (-1,5 to -1,1)	2,2 (1,7 a 2,8)	-2,0 (-2,4 a -1,5)	0,1 (-0,5 to 0,7)	<0,001
Concentração de insulina, $\mu$ UI/ml	-12,7 (-15,3 a -10,2)	2,1 (1,0 a 3,2)	-13,9 (-17,1 a -10,8)	-2,7 (-4,3 a -1,1)	<0,001
Índice de resistência à insulina	-3,5 (-4,4 a -2,7)	0,4 (0,1 a 0,7)	-3,6 (-4,5 a -2,7)	-1,0 (-1,5 a -0,5)	<0,001

**W**u et al avaliaram o tratamento para o ganho de peso induzido por antipsicóticos atípicos (APA) em pacientes com esquizofrenia que ganharam >10% do peso pré-mórbido. Eles encontraram resultados melhores com metformina mais IEV do que com metformina ou IEV isoladamente.

Os autores relataram a dose média e o número de pacientes tomando cada um dos antipsicóticos. Alguns APAs (p. ex., clozapina e olanzapina) têm potencial de causar ganho de peso maior do que outros (p. ex., aripiprazol ou ziprasidona).<sup>1</sup> Uma comparação entre os tratamentos de pacientes recebendo o mesmo APA seria de interesse; entretanto, o pequeno tamanho da amostra não permite esta análise. Adicionalmente, as doses diárias médias dos APAs relatadas eram consideravelmente menores do que

aquelas normalmente utilizadas para pacientes com esquizofrenia em países ocidentais, mesmo em pacientes clinicamente estáveis. Em minha experiência clínica, doses diárias de 115 mg de clozapina, 5,9 mg de olanzapina e 2,7 mg de risperidona muitas vezes falham na estabilização clínica e, em muitos casos, o tratamento com múltiplos APAs é necessário. Talvez, diferenças raciais na metabolização das drogas permitam que os pacientes do estudo atinjam níveis plasmáticos efetivos com baixas doses de APA; entretanto, isto limita a generalização dos resultados para populações de outros países.

Finalmente, embora o estudo forneça evidências de que a metformina combinada com uma IEV psicoeducacional dietética e de exercícios seja apropriada para alguns pacientes com ganho de peso associado com an-

tipsicótico, a implantação de medidas preventivas tanto farmacológicas como não farmacológicas deve ser um elemento básico dos esquemas de tratamento. De qualquer modo, a metformina pode ser uma opção apropriada desde o início do tratamento para alguns pacientes (p. ex., aqueles que estão com sobrepeso, são hipertensos ou pré-diabéticos).

**Francisco J Vaz-Leal, MD, PhD**

University of Extremadura Medical School and University Hospital Network, Badajoz, Spain

1. **Shiloh R, Weizman A, Stryjer R, et al.** Atlas of psychiatric pharmacotherapy. 2nd edition. Abingdon, UK: Taylor & Francis, 2006.