

RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS AO USO DO HALOPERIDOL EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA

RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE ASSOCIATED WITH THE HALOPERIDOL USE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ASOCIADO AL USO DE HALOPERIDOL EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

Isabella Luise do Nascimento Neres¹

Rafaella Ouriques Mello²

Júlia Santos Bernardes³

João de Sousa Pinheiro Barbosa⁴

RESUMO: O presente artigo apresentará as reflexões e os desafios clínicos a partir da análise das evidências científicas acerca dos riscos de doenças cardiovasculares associados ao uso do antipsicótico Haloperidol em pacientes diagnosticados com esquizofrenia, viabilizados por meio de um levantamento epidemiológico e farmacoepidemiológico de dados da literatura recente. Sob esse viés, o objetivo do trabalho visa promover uma compreensão crítica e contextualizada sobre como a exposição a esse fármaco típico eleva significativamente a probabilidade de desfechos cardíacos graves, demonstrando uma forte correlação com o desenvolvimento de doenças isquêmicas do coração, insuficiência cardíaca e prolongamento crítico e dose-dependente do intervalo QTc. Buscando articular os achados estatísticos à prática assistencial, o estudo discute o impacto do Haloperidol em populações de alta vulnerabilidade, evidenciando que o risco de arritmias ventriculares, parada cardíaca e morte súbita é drasticamente amplificado em pacientes idosos, na presença de comorbidades cardiovasculares prévias ou quando associado à polifarmácia psicotrópica. Portanto, torna-se notória a premência de ressignificar as condutas de prescrição na esquizofrenia, ressaltando que a triagem eletrocardiográfica regular, a vigilância de fatores de risco como a hipocaliemia e a manutenção de doses mínimas eficazes constituem estratégias cruciais para mitigar a morbimortalidade cardiovascular e garantir a segurança do paciente.

1

Palavras-chave: Haloperidol. Pacientes com esquizofrenia. Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT: This article will present reflections and clinical challenges arising from the analysis of scientific evidence regarding the risks of cardiovascular disease associated with the use of the antipsychotic Haloperidol in patients diagnosed with schizophrenia, made possible through an epidemiological and pharmacoepidemiological survey of data from recent literature. From this perspective, the aim of this work is to promote a critical and contextualized understanding of how exposure to this typical drug significantly increases the likelihood of serious cardiac outcomes, demonstrating a strong correlation with the development of ischemic heart disease, heart failure, and critical and dose-dependent prolongation of the QTc interval. Seeking to articulate the statistical findings with clinical practice, the study discusses the impact of Haloperidol in highly vulnerable populations, showing that the risk of ventricular arrhythmias, cardiac arrest, and sudden death is drastically amplified in elderly patients, in the presence of pre-existing cardiovascular comorbidities, or when associated with psychotropic polypharmacy. Therefore, it becomes clear that there is an urgent

¹ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

² Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

³ Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

⁴ Orientador, Centro Universitário de Brasília (CEUB). Doutor em Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade de Brasília (UnB).

need to redefine prescribing practices in schizophrenia, emphasizing that regular electrocardiographic screening, monitoring of risk factors such as hypokalemia, and maintaining minimum effective doses are crucial strategies to mitigate cardiovascular morbidity and mortality and ensure patient safety

Keywords: Haloperidol. Patients with schizophrenia. Cardiovascular diseases.

RESUMEN: Este artículo presenta reflexiones y desafíos clínicos derivados del análisis de la evidencia científica sobre los riesgos de enfermedad cardiovascular asociados al uso del antipsicótico haloperidol en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, a través de un estudio epidemiológico y farmacoepidemiológico de datos de la literatura reciente. Desde esta perspectiva, el objetivo de este trabajo es promover una comprensión crítica y contextualizada de cómo la exposición a este fármaco típico aumenta significativamente la probabilidad de eventos cardíacos graves, demostrando una fuerte correlación con el desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y una prolongación crítica y dosis-dependiente del intervalo QTc. Con el fin de vincular los hallazgos estadísticos con la práctica clínica, el estudio analiza el impacto del haloperidol en poblaciones altamente vulnerables, mostrando que el riesgo de arritmias ventriculares, paro cardíaco y muerte súbita se incrementa drásticamente en pacientes ancianos, en presencia de comorbilidades cardiovasculares preexistentes o cuando se asocia con polifarmacia psicotrópica. Por lo tanto, queda claro que existe una necesidad urgente de redefinir las prácticas de prescripción en la esquizofrenia, haciendo hincapié en que la realización de exámenes electrocardiográficos periódicos, la monitorización de factores de riesgo como la hipopotasemia y el mantenimiento de dosis mínimas efectivas son estrategias cruciales para mitigar la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y garantizar la seguridad del paciente.

Palabras clave: Haloperidol. Pacientes con esquizofrenia. Enfermedades cardiovasculares.

I INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico associado a elevada carga de comorbidades clínicas, destacando-se o aumento do risco de doenças cardiovasculares e metabólicas quando comparado à população geral (Lee et al., 2024; Dong et al., 2025). Esse risco ampliado decorre de uma interação multifatorial envolvendo características da própria doença, fatores comportamentais e, de forma relevante, os efeitos adversos associados ao uso prolongado de antipsicóticos (Murphy et al., 2021; Radha Krishnan et al., 2026).

Os antipsicóticos constituem a base do tratamento da esquizofrenia, sendo amplamente utilizados em diferentes contextos clínicos e níveis de atenção à saúde (Woodall et al., 2025). No entanto, evidências crescentes indicam que essas medicações estão associadas a desfechos cardiovasculares adversos, incluindo aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica, morte súbita cardíaca e eventos tromboembólicos (Peng et al., 2023; Hsieh et al., 2024; Li et al., 2024). Além disso, o uso desses fármacos está relacionado a alterações cardiometabólicas significativas, como dislipidemia, resistência à insulina e ganho ponderal, que contribuem para o agravamento do risco cardiovascular global (Khandker et al., 2022; Wu et al., 2023).

Entre os antipsicóticos, o haloperidol, um agente de primeira geração, permanece em uso clínico devido à sua eficácia e disponibilidade em diferentes formulações (Woodall et al., 2025).

Embora apresente menor impacto metabólico em comparação com alguns antipsicóticos de segunda geração, seu uso está associado a efeitos adversos cardiovasculares relevantes, especialmente relacionados à eletrofisiologia cardíaca (Elsayed et al., 2021; Okayasu et al., 2020). O principal mecanismo envolve o prolongamento do intervalo QTc, decorrente da interferência nos canais iônicos cardíacos, o que pode predispor a arritmias ventriculares potencialmente fatais, como a Torsades de Pointes (Das et al., 2021; Matsuo & Yamaori, 2022).

Estudos recentes reforçam que o prolongamento do QTc associado ao haloperidol pode ser dependente da dose, da concentração plasmática e de fatores individuais, incluindo predisposição genética e interações medicamentosas (Bohny et al., 2023; Liu et al., 2026; Yao et al., 2025). Adicionalmente, há evidências de associação entre o uso de antipsicóticos e aumento do risco de eventos vasculares, como tromboembolismo venoso, ampliando ainda mais o espectro de complicações cardiovasculares nesses pacientes (Li et al., 2024).

Apesar dos avanços na compreensão dos efeitos cardiometabólicos dos antipsicóticos, ainda persistem lacunas quanto à caracterização específica do risco cardiovascular associado ao haloperidol, especialmente quando considerado isoladamente e em diferentes perfis clínicos. Nesse contexto, a adequada monitorização cardiovascular e a estratificação de risco tornam-se fundamentais na prática clínica, sendo frequentemente subutilizadas (Ali et al., 2023; Johnson et al., 2024).

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar o risco de doenças cardiovasculares associado ao uso de haloperidol em pacientes com esquizofrenia, buscando sintetizar as evidências disponíveis e contribuir para a otimização da segurança terapêutica nesta população.

2 MÉTODOS

A presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão de literatura de caráter descritivo com análise qualitativa, focada em mapear, reunir e avaliar criticamente as evidências científicas publicadas sobre o risco de desenvolvimento de doenças e eventos cardiovasculares adversos associados ao uso do antipsicótico haloperidol em pacientes diagnosticados com esquizofrenia. O processo de seleção e elegibilidade dos estudos seguiu rigorosamente as etapas sequenciais recomendadas pelo fluxo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

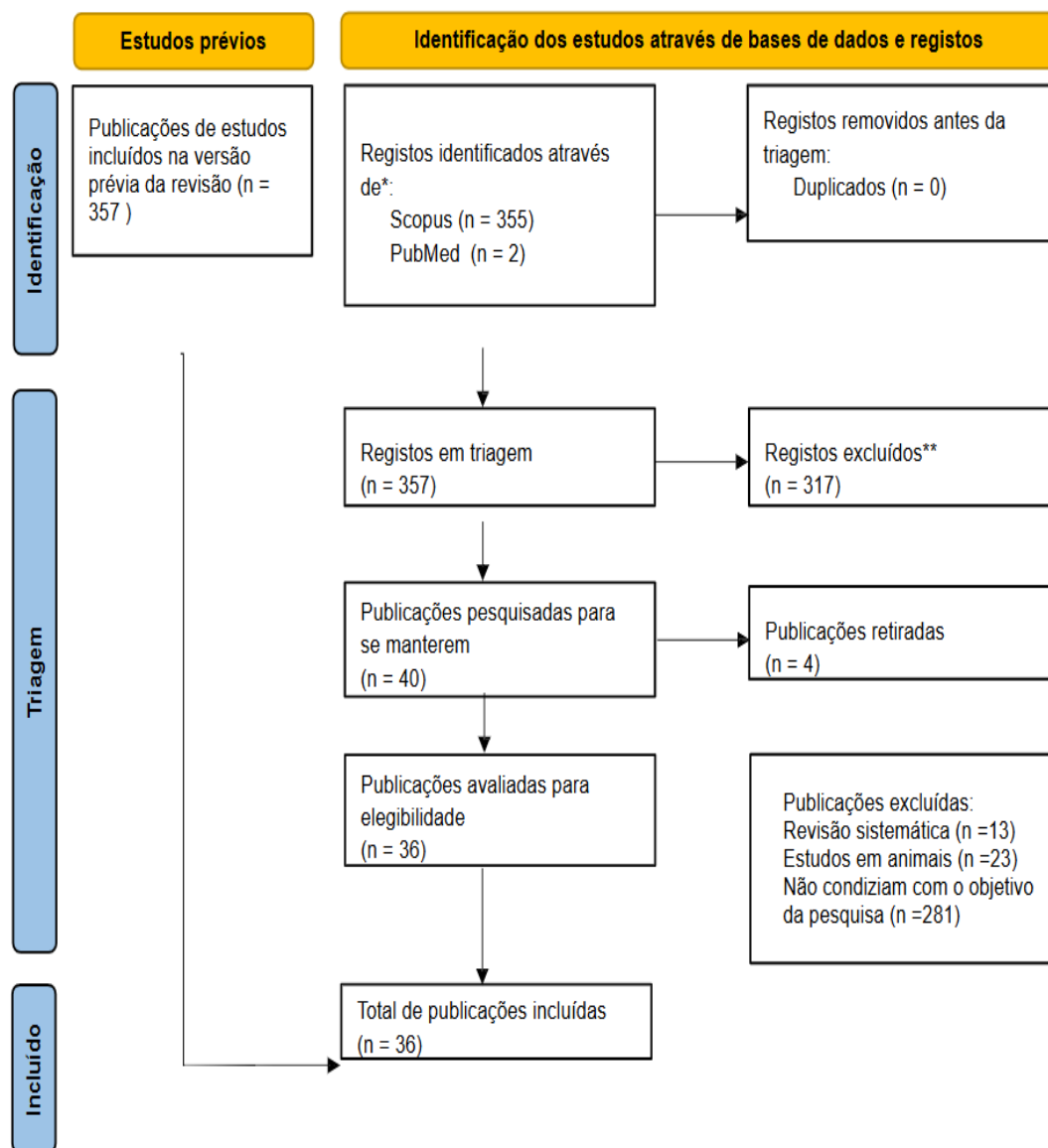
As buscas de dados ocorreram entre os anos de 2021 e 2026, nas seguintes bases eletrônicas: PubMed (MEDLINE) e Scopus (Elsevier), selecionadas pela relevância na área da saúde. A fim de operacionalizar a busca e garantir o resgate direcionado de artigos alinhados ao tema central, foram utilizados descritores em saúde padronizados pelos sistemas *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), cruzados simultaneamente por meio do operador booleano “AND”. A string de busca configurada em ambas as plataformas foi estruturada da seguinte forma: “*Cardiovascular diseases*” AND “*Haloperidol*” AND “*Schizophrenia*”.

Todos os registros identificados na busca primária foram exportados e centralizados no aplicativo Rayyan, plataforma utilizada para a gestão e operacionalização da triagem. Na fase de identificação do fluxo PRISMA, a ferramenta automatizada do Rayyan foi empregada para a detecção e exclusão inicial de artigos duplicados entre as bases de dados. Na etapa seguinte, de triagem, os títulos e resumos das obras remanescentes foram avaliados de forma independente para verificar a aderência aos critérios de elegibilidade estabelecidos.

Os critérios de inclusão definidos para esta revisão foram: artigos originais publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, que investigassem diretamente desfechos cardiovasculares adversos (tais como o prolongamento do intervalo QTc, arritmias ventriculares, morte súbita cardíaca ou eventos tromboembólicos) decorrentes do uso isolado ou comparativo de haloperidol em indivíduos com transtornos do espectro da esquizofrenia. Por outro lado, estabeleceu-se como critérios de exclusão: (a) estudos que avaliassem o uso de haloperidol exclusivamente em populações sem esquizofrenia (como o manejo de delirium em unidades de terapia intensiva geral ou agitação puramente senil em pacientes com demência); (b) revisões narrativas simples, integrativas ou sistemáticas prévias, editoriais, cartas ao editor e resumos publicados em anais de congressos; e (c) estudos cujos textos completos não estivessem disponíveis para recuperação.

Após a triagem inicial no aplicativo Rayyan, os artigos pré-selecionados foram recuperados em texto completo e submetidos à leitura analítica na íntegra para a confirmação de sua elegibilidade final. Para a padronização e extração das variáveis de interesse dos estudos incluídos, utilizou-se uma matriz de fichamento estruturada, contemplando as seguintes informações: autoria, ano de publicação, desenho metodológico, dimensão da amostra estudada, dosagem/via de administração do haloperidol avaliada, desfechos cardiovasculares específicos mensurados e principais conclusões estatísticas ou clínicas.

PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes



FONTE: Neres, I.L.N., *at all* (2026).

3 RESULTADOS

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre risco de doenças cardiovasculares associadas ao uso do Haloperidol em pacientes com esquizofrenia, Brasília - DF, 2026.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	ALI RA, et al. (2023)	Tipo de estudo: Estudo observacional retrospectivo. Características do trabalho: Coletou dados de 497 pacientes com transtornos mentais prescritos com antipsicóticos em duas clínicas gerais na Inglaterra (período de 2016 a 2021). O objetivo foi investigar o nível de adesão às diretrizes de monitoramento cardiovascular e metabólico na atenção primária (analisando registros de peso/IMC, pressão arterial, lipídios e glicose). Conclusão: O monitoramento da saúde cardiometabólica mostrou-se infrequente, irregular e abaixo do recomendado pelas diretrizes clínicas. Os pacientes foram avaliados em sua maioria para pressão arterial (92,0%) e peso corporal (85,0%), mas o rastreamento foi criticamente baixo para parâmetros lipídicos fundamentais (não-HDL < 2,0%) e glicemia (< 2,0%). O envelhecimento e a presença de comorbidades prévias (como diabetes e DCV) aumentaram as chances de triagem. Em contrapartida, o uso de antipsicóticos de alto risco metabólico (como a olanzapina) ou regimes de polifarmácia (≥ 2 antipsicóticos) estranhamente não elevaram a frequência de monitoramento, evidenciando uma lacuna preocupante na vigilância clínica preventiva.
2	BOHNY P, et al. (2023)	Tipo de estudo: Estudo observacional retrospectivo naturalístico. Características do trabalho: Avaliou dados eletrocardiográficos (ECG) seriados de pacientes internados em unidades de cuidados agudos para o manejo clínico do delírium. O objetivo foi analisar a relação entre as doses cumulativas de haloperidol e pipamperona (de forma isolada ou combinada) e a magnitude do prolongamento do intervalo QTc. Conclusão: Tanto o haloperidol quanto a pipamperona causaram um prolongamento do intervalo QTc de maneira dose-dependente, sendo o efeito significativamente pronunciado quando os dois fármacos foram administrados concomitantemente. O risco de prolongamento crítico aumenta à medida que doses mais elevadas são acumuladas, destacando a importância do monitoramento eletrocardiográfico frequente, especialmente em cenários de polifarmácia psiquiátrica.
3	BURSCHINSKI A, et al. (2021)	Tipo de estudo: Revisão sistemática com meta-análise em rede (Network Meta-Analysis) de ensaios clínicos controlados aleatórios. Características do trabalho: Avaliou o impacto de diferentes antipsicóticos em tratamentos de médio a longo prazo (mínimo de 12 semanas) em pacientes com esquizofrenia. O objetivo foi comparar os efeitos colaterais metabólicos específicos, analisando variações de peso corporal, IMC, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e glicose de jejum. Conclusão: Foram identificadas diferenças clínicas marcantes entre os antipsicóticos no perfil de risco metabólico a longo prazo. A olanzapina e a clozapina apresentaram consistentemente os piores resultados, induzindo aumentos

N	Autores (Ano)	Principais achados
		severos de peso e alterações lipídicas/glicêmicas. Fármacos como o haloperidol demonstraram um potencial significativamente menor para o ganho ponderal e distúrbios metabólicos gerais. No entanto, a pesquisa reforça que os pacientes permanecem suscetíveis a riscos cardiometabólicos globais de forma individualizada, tornando indispensável o monitoramento laboratorial regular independentemente do medicamento escolhido.
4	CYR S, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo de caso-controle retrospectivo. Características do trabalho: Realizado no Canadá com dados de um centro de saúde cardiovascular estruturado, avaliando 110 pacientes com diagnóstico confirmado de arritmia <i>Torsades de Pointes</i> (casos) emparelhados clinicamente com 220 pacientes hospitalizados sem a arritmia (controles), analisando detalhadamente o histórico e o impacto do uso de antidepressivos, antipsicóticos e a polifarmácia psicotrópica. Conclusão: O uso isolado de certos antidepressivos ou antipsicóticos aumentou moderadamente o risco de <i>Torsades de Pointes</i>, porém o uso combinado de múltiplas classes de psicotrôpicos e a presença de fatores de risco concomitantes (como distúrbios eletrolíticos ou bradicardia) elevaram drasticamente a probabilidade de ocorrência desta arritmia grave, reforçando a necessidade de triagem rigorosa e monitoramento eletrocardiográfico antes e durante a terapia medicamentosa.
5	DAS B, et al. (2021)	Tipo de estudo: Estudo Epidemiológico Observacional Características do trabalho: Investigou o perfil de interações medicamento-medicamento (IMMs) potenciais e a polifarmácia em pacientes sob terapia com antipsicóticos em um hospital terciário de psiquiatria. O estudo transversal analisou as prescrições de pacientes internados e ambulatoriais para identificar as 20 principais interações medicamentosas, com foco especial naquelas que aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT (indutor de arritmias graves), além de avaliar a natureza e a gravidade dos fatores de risco clínicos associados aos pacientes. Conclusão: A polifarmácia (uso simultâneo de múltiplos medicamentos) foi prevalente, o que elevou significativamente o risco de interações medicamentosas graves. Entre as IMMs mais frequentes e perigosas, destacaram-se aquelas com potencial para prolongar o intervalo QT e causar cardiotoxicidade, muitas vezes envolvendo a coadministração de múltiplos antipsicóticos ou a combinação de antipsicóticos com antidepressivos e outros agentes somáticos. Os achados ressaltam a importância crítica de ferramentas de triagem de interações no momento da prescrição e de uma vigilância clínica contínua para mitigar riscos cardiovasculares em pacientes psiquiátricos.

N	Autores (Ano)	Principais achados
6	DONG Z, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo Epidemiológico Observacional Características do trabalho: Analisou dados de prontuários médicos de 2.830 pacientes internados com transtornos do espectro da esquizofrenia (SSDs) em três hospitais neuropsiquiátricos na China, abrangendo o período de 2015 a 2023. O estudo utilizou a Análise de Classes Latentes (LCA) para identificar padrões de comorbidade por doenças cardiovasculares (DCV) e modelos logísticos multinomiais para avaliar a associação desses padrões com o uso de psicofármacos. Conclusão: Foram identificados quatro padrões distintos de comorbidade cardiovascular nos pacientes: baixo risco de DCV (47,86%), hipertensão primária (30,15%), insuficiência cardíaca (12,99%) e distúrbios vasculares/valvares cardíacos (8,99%). Homens apresentaram maior probabilidade de desenvolver hipertensão e insuficiência cardíaca. O estudo demonstrou uma forte associação entre as comorbidades cardiovasculares e o uso de diferentes classes de psicofármacos, destacando que os antipsicóticos típicos perfenazina (OR = 22,06) e cloridrato de clorpromazina (OR = 7,09) foram fortemente vinculados ao risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.
7	ELSAYED M, et al. (2021)	Tipo de estudo: Estudo farmacoepidemiológico descritivo e documental. Características do trabalho: Identificou todos os produtos medicinais originais (OMP) de antidepressivos (AD) e antipsicóticos (AP) aprovados na Alemanha, obtendo as Resumos das Características do Produto (SmPCs - bulas oficiais) de 24 AD e 26 AP através de plataformas oficiais e fabricantes. O estudo extraiu e comparou as frequências relatadas de eventos adversos cardíacos específicos: prolongamento do intervalo QT, taquicardia <i>Torsade de Pointes</i> e arritmia ventricular. Conclusão: O risco e a frequência de eventos adversos cardíacos variaram significativamente entre as substâncias e as classes, com maior número de relatos para antipsicóticos do que para antidepressivos. Entre os antipsicóticos, o <i>Serdolact</i>® (sertindol) foi o que apresentou maior frequência relatada de prolongamento do QT e <i>Torsade de Pointes</i>. Nos antidepressivos, o <i>Zoloft</i>® (sertralina) e o <i>Trevilor</i>® (venlafaxina) foram associados a um maior risco cardíaco relativo, reforçando a importância da avaliação individualizada do perfil de segurança cardiovascular ao prescrever psicofármacos.
8	FRIEDRICH ME, et al. (2020)	Tipo de estudo: Estudo epidemiológico Observacional. Características do trabalho: Utilizou dados do AMSP (<i>Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie</i>), um programa de vigilância farmacológica multicêntrico que registrou reações adversas graves a medicamentos em pacientes psiquiátricos internados na Áustria, Alemanha e Suíça entre 1993 e 2013. A pesquisa monitorou um total de 404.009 pacientes internados, dos quais 291.510 foram tratados com antipsicóticos (isolados ou

N	Autores (Ano)	Principais achados
		em combinação), avaliando a incidência e os sintomas de reações cardiovasculares graves. Conclusão: Foram relatados 376 casos de reações adversas cardiovasculares graves (frequência relativa de 0,13%). As maiores taxas de incidência ocorreram com o uso de ziprasidona (0,35%), protipendil (0,32%) e clozapina (0,23%), enquanto as menores foram com prometazina (0,03%) e aripiprazol (0,06%). Os sintomas clínicos mais comuns incluíram colapso ortostático, hipotensão grave, taquicardia sinusal, prolongamento do intervalo QTc, miocardite e arritmias. Os eventos ocorreram em faixas terapêuticas médias de dosagem, sem diferença estatística significativa na frequência geral de reações entre os antipsicóticos de primeira geração (alta e baixa potência) e de segunda geração (embora a clozapina tenha sido responsável por 30% dos eventos da segunda geração).
9	HADDAD R, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo epidemiológico observacional prospectivo multicêntrico. Características do trabalho: Acompanhou uma coorte de idosos com esquizofrenia ao longo de um período de 5 anos. O objetivo do estudo foi investigar e comparar a associação do uso de antipsicóticos típicos (primeira geração) e atípicos (segunda geração) com as taxas de mortalidade geral nessa população vulnerável. Conclusão: O uso de antipsicóticos em idosos com esquizofrenia esteve associado a um risco significativo de mortalidade, evidenciando que fatores como a polifarmácia psiquiátrica, dosagens elevadas e a presença de comorbidades clínicas basais amplificam o risco de desfechos fatais. Os achados reforçam a necessidade de extrema cautela na escolha do regime terapêutico, recomendando a preferência por monoterapias em doses mínimas eficazes e uma vigilância clínica contínua para mitigar riscos à segurança do paciente idoso.
10	HØJLUND M, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo Epidemiológico Observacional Características do trabalho: Investigou e comparou o risco cardiometabólico excessivo (incidência de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão) entre crianças/adolescentes (de 6 a 17 anos) e adultos jovens (de 18 a 30 anos) que iniciaram o tratamento com antipsicóticos. O estudo de coorte retrospectivo de base populacional utilizou dados de registros nacionais da Dinamarca, acompanhando os pacientes ao longo do tempo para avaliar se a população mais jovem apresenta uma vulnerabilidade aumentada a esses desfechos adversos em comparação aos adultos jovens. Conclusão: O início do tratamento com antipsicóticos foi associado a um risco significativamente maior de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão em crianças e adolescentes do que em adultos jovens. Os achados demonstram uma vulnerabilidade cardiometabólica acentuada e idade-dependente na população pediátrica, evidenciando a necessidade crítica de protocolos

N	Autores (Ano)	Principais achados
		rígidos de monitoramento metabólico e cardiovascular precoce e contínuo ao prescrever esses fármacos para crianças e adolescentes.
11	HSIEH KP, et al (2024)	Tipo de estudo: Estudo observacional de caso-controle de base populacional. Características do trabalho: Utilizou dados pareados (proporção 1:4 por idade, sexo e ano de diagnóstico) obtidos do Banco de Dados de Pesquisa do Seguro de Saúde Nacional de Taiwan e dados de causas de morte entre 2011 e 2020. O estudo avaliou pacientes com diagnóstico recente de esquizofrenia para investigar a associação entre diferentes formulações de antipsicóticos — orais diários (OAPs), injetáveis de longa ação (LAIs) e sua combinação — com o risco de morte súbita cardíaca (MSC). Conclusão: O estudo estabeleceu uma hierarquia de risco para morte súbita cardíaca de acordo com a formulação (do menor para o maior risco): não uso de antipsicóticos, monoterapia com OAP, monoterapia com LAI (OR = 1,45) e a combinação de ambos (OR = 1,91). Além disso, a presença de comorbidades cardiovasculares foi o fator de risco isolado mais significativo (OR ajustado = 11,15), evidenciando a urgência de revisar o histórico cardiovascular antes de prescrever injetáveis de longa ação e de evitar a associação de antipsicóticos orais e injetáveis.
12	JOHNSON CF, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo de intervenção prospectivo e de escopo clínico. Características do trabalho: Avaliou o impacto de uma estratégia de monitoramento de saúde física liderada por farmacêuticos em ambientes de atenção primária (clínicas gerais) voltada para pacientes em uso de antipsicóticos. O foco foi checar a adesão aos exames de acompanhamento metabólico e cardiovascular recomendados pelas diretrizes de segurança. Conclusão: A intervenção liderada por farmacêuticos na atenção primária aumentou significativamente a realização do monitoramento de saúde física dos pacientes (como checagem de pressão arterial, peso, perfil lipídico e glicemia). O estudo demonstra que a inclusão desse profissional na rotina clínica é uma abordagem eficaz para identificar precocemente fatores de risco cardiometabólicos e mitigar os efeitos adversos induzidos pelo uso crônico de antipsicóticos.
13	KAPICI Y., et al. (2023)	Tipo de estudo: Estudo observacional e transversal. Características do trabalho: Realizado com 208 pacientes diagnosticados com esquizofrenia, com idade entre 18 e 65 anos. Objetivou investigar a relação entre o risco de doença cardiovascular em 10 anos e as características clínicas dos pacientes. A gravidade dos sintomas da esquizofrenia foi avaliada por meio da escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). O risco cardiovascular foi estimado utilizando o escore QRISK*3.

N	Autores (Ano)	Principais achados
		Foram analisadas variáveis como duração da doença, índice de massa corporal (IMC) e sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Conclusão: O risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia mostrou-se associado à maior duração da doença, ao IMC elevado e à maior gravidade dos sintomas negativos. Os pacientes apresentaram risco cardiovascular aumentado e idade cardíaca superior à idade cronológica. Os resultados reforçam a necessidade de monitoramento cardiovascular regular e de estratégias preventivas para reduzir o risco de doenças cardiovasculares nessa população.
14	KELLY, J.R. et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo de intervenção com avaliação pré e pós-implementação (estudo de melhoria da qualidade assistencial). Características do trabalho: Teve como objetivo avaliar o impacto de intervenções direcionadas para melhorar o monitoramento cardiometabólico em pacientes com psicose precoce e psicose crônica. Foi realizado em serviços de saúde mental na Irlanda, envolvendo pacientes com transtornos psicóticos em diferentes estágios da doença. As intervenções incluíram ações educativas para profissionais de saúde, utilização de lembretes e padronização dos procedimentos de monitoramento clínico. Foram avaliados indicadores cardiometabólicos importantes, como peso, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, glicemia e perfil lipídico. Os dados coletados antes da intervenção foram comparados com os obtidos após a implementação das estratégias propostas. Conclusão: As intervenções direcionadas melhoraram significativamente as taxas de monitoramento dos fatores de risco cardiometabólicos em pacientes com psicose. Houve aumento na realização e no registro de avaliações clínicas e laboratoriais relacionadas à saúde cardiovascular e metabólica. Os autores concluíram que estratégias simples e direcionadas podem contribuir para a identificação precoce de fatores de risco e para a prevenção de doenças cardiovasculares em pessoas com psicose, tanto em estágios iniciais quanto crônicos da doença.
15	KHANDKER R, et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo epidemiológico observacional de coorte. Características do trabalho: Utilizou dados de reivindicações administrativas dos bancos de dados IBM® MarketScan Commercial e Multi-State Medicaid (período de 2011 a 2016), avaliando 2.748 pacientes com seguro comercial e 8.748 pacientes do Medicaid com diagnóstico de esquizofrenia. O estudo analisou as características basais nos 12 meses anteriores à introdução de antipsicóticos e os desfechos cardiometabólicos nos 24 meses seguintes, comparando regimes com alto risco de ganho de peso (HWGR) versus baixo risco de ganho de peso (LWGR). Conclusão: O estudo evidenciou que as condições cardiometabólicas frequentemente se desenvolvem logo nas fases iniciais da terapia com antipsicóticos. Curiosamente, pacientes que iniciaram regimes de baixo risco (LWGR) já

N	Autores (Ano)	Principais achados
		tinham maior prevalência de hipertensão, dislipidemia e diabetes no período basal (antes de tomar o remédio), sugerindo que os médicos já escolhiam esses fármacos de forma preventiva. A adesão ao tratamento e o diabetes prévio foram preditores significativos para a dislipidemia pós-tratamento, reforçando a necessidade de intervenção cardiometabólica precoce independente do perfil de risco de ganho de peso do antipsicótico escolhido.
16	LEE, Y.B, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo de coorte retrospectiva pareada de base populacional. Características do trabalho: Teve como objetivo investigar a associação entre transtornos psicóticos e o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares ateroscleróticas e mortalidade por todas as causas. Utilizou dados de uma grande base populacional nacional, comparando indivíduos com transtornos psicóticos a um grupo controle pareado por características demográficas. Foram acompanhados participantes ao longo do tempo para identificar a ocorrência de diabetes tipo 2, eventos cardiovasculares ateroscleróticos e óbitos. Os pesquisadores ajustaram as análises para potenciais fatores de confusão, permitindo uma estimativa mais precisa dos riscos associados aos transtornos psicóticos. O estudo avaliou desfechos clínicos de longo prazo relacionados à saúde metabólica e cardiovascular. Conclusão: Indivíduos com transtornos psicóticos apresentaram risco significativamente maior de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares ateroscleróticas quando comparados à população geral. Também foi observado aumento da mortalidade por todas as causas entre os pacientes com transtornos psicóticos. Os autores concluíram que pessoas com transtornos psicóticos constituem uma população de alto risco para complicações metabólicas e cardiovasculares, ressaltando a importância do rastreamento precoce, do acompanhamento clínico contínuo e da implementação de estratégias preventivas para reduzir a morbimortalidade associada a essas condições.
17	LI T, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo observacional de dados. Características do trabalho: Investigou a associação de antipsicóticos com o risco de tromboembolismo venoso (TEV), trombose venosa profunda e embolia pulmonar (EP), analisando 1964 casos relatados e avaliando a expressão de genes-alvo dos fármacos. Conclusão: Os dados de farmacovigilância apoiam que os antipsicóticos aumentam o risco de TEV. No entanto, o estudo não encontrou evidências genéticas que comprovem uma associação causal direta ou os mecanismos potenciais, sugerindo a necessidade de vigilância clínica contínua apesar do suporte genético limitado.

N	Autores (Ano)	Principais achados
18	LIU Y, et al. (2026)	Tipo de estudo: Estudo coorte. Características do trabalho: Incluiu 200 pacientes com psicose em primeiro episódio (FEP) que estavam em remissão (dados do ensaio clínico HAMLETT). O estudo avaliou o papel do monitoramento terapêutico de fármacos (TDM) medindo a concentração plasmática dos antipsicóticos ao longo de um acompanhamento mediano de 6 meses (variando de 0 a 48 meses). Os achados compararam o valor preditivo da concentração no plasma contra a dose prescrita em relação a distúrbios do movimento e índices cardiometabólicos (IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, glicose, triglicerídeos e colesterol). Conclusão: As concentrações plasmáticas dos antipsicóticos apresentaram associação positiva com as chances de parkinsonismo, mostrando-se um preditor clínico superior à dose da prescrição (provavelmente por refletirem melhor a fração livre do fármaco nos receptores de dopamina estriatais). No entanto, a dosagem plasmática não demonstrou associação ou valor preditivo útil para discinesia tardia, acatisia ou efeitos colaterais cardiometabólicos, sendo que a dose da prescrição em si previu melhor os parâmetros lipídicos e a circunferência abdominal.
19	LU et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo observacional. Características do trabalho: Teve como objetivo identificar variantes genéticas associadas às alterações do intervalo QTc induzidas pelo uso de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia. Foram avaliados pacientes diagnosticados com esquizofrenia em tratamento com medicamentos antipsicóticos. Os participantes realizaram eletrocardiogramas (ECG) para mensuração do intervalo QTc antes e após o tratamento. Foi conduzida uma análise de associação genômica ampla (GWAS) para investigar polimorfismos genéticos relacionados à variação do intervalo QTc. O estudo identificou variantes nos genes ATAD3B e SKIL como potenciais fatores associados às alterações do QTc induzidas pelos antipsicóticos. A pesquisa buscou compreender fatores genéticos que podem influenciar a susceptibilidade individual aos efeitos cardiovasculares dos antipsicóticos. Conclusão: Os resultados sugerem que fatores genéticos podem contribuir para a variabilidade individual na resposta cardíaca aos medicamentos antipsicóticos. Os autores destacam que a identificação desses marcadores genéticos pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias de medicina personalizada, contribuindo para a prevenção de eventos cardíacos adversos relacionados ao tratamento antipsicótico.
20	MAN, K.K.C et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo observacional analítico. Características do trabalho: Teve como objetivo avaliar o risco cardiovascular e metabólico associado ao uso de antipsicóticos em crianças, adolescentes e adultos jovens.

N	Autores (Ano)	Principais achados
		Utilizou bases de dados de diferentes países, permitindo uma análise multinacional de grande escala. Incluiu indivíduos jovens que receberam tratamento com medicamentos antipsicóticos e apresentaram eventos cardiovasculares ou metabólicos durante o período de observação. O delineamento de série de casos autocontrolada comparou os períodos de exposição aos antipsicóticos com períodos sem exposição no mesmo indivíduo, reduzindo a influência de fatores de confusão fixos. Foram analisados desfechos relacionados a alterações metabólicas e cardiovasculares potencialmente associadas ao uso desses medicamentos. Conclusão: O uso de antipsicóticos esteve associado ao aumento do risco de eventos metabólicos e cardiovasculares, especialmente nos períodos iniciais após o início do tratamento. Os resultados reforçam a necessidade de monitoramento clínico e metabólico regular em crianças e adultos jovens que utilizam antipsicóticos. Os autores concluíram que a vigilância precoce dos fatores de risco cardiometabólicos é fundamental para minimizar possíveis complicações associadas ao tratamento antipsicótico nessa população.
21	MATSUO, J. (2022)	Tipo de estudo: Estudo observacional. Características do trabalho: Teve como objetivo identificar interações medicamentosas associadas ao aumento da incidência da síndrome do QT longo (Long QT Syndrome – LQTS). Utilizou dados de um sistema de notificação espontânea de eventos adversos a medicamentos. Foram analisados relatos envolvendo fármacos conhecidos por prolongar o intervalo QT e combinações medicamentosas potencialmente capazes de aumentar esse risco. Os pesquisadores empregaram métodos estatísticos de farmacovigilância para detectar sinais de interações medicamento-medicamento relacionados à ocorrência da síndrome do QT longo. O estudo buscou identificar combinações farmacológicas que poderiam representar maior risco de arritmias cardíacas graves, incluindo a Torsades de Pointes. Conclusão: O estudo identificou diversas combinações de medicamentos associadas ao aumento da incidência da síndrome do QT longo. Os resultados demonstraram que determinadas interações medicamentosas podem potencializar o prolongamento do intervalo QT e, conseqüentemente, elevar o risco de eventos cardíacos graves. Os autores concluíram que a análise de sistemas de notificação espontânea é uma ferramenta útil para detectar sinais de risco relacionados a interações medicamentosas e auxiliar na promoção do uso mais seguro de medicamentos, especialmente daqueles com potencial de prolongar o intervalo QT.
22	MERINO D, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo Farmacoepidemiológico de Farmacovigilância. Características do trabalho: Utilizou o banco de dados global de segurança da Organização Mundial da Saúde (VigiBase®) para

N	Autores (Ano)	Principais achados
		analisar 4.672 relatos de reações adversas em crianças e adolescentes (<18 anos) em uso de antipsicóticos. O estudo buscou avaliar a notificação dependente da idade para distúrbios cardíacos, lipídicos, glicêmicos e nutricionais, comparando os sinais gerados na população pediátrica com os da população adulta através do Componente de Informação (IC). Conclusão: Os resultados demonstraram que o público jovem é significativamente mais vulnerável aos efeitos colaterais cardiometabólicos e nutricionais induzidos por antipsicóticos do que os adultos. Os distúrbios nutricionais (como ganho de peso acentuado) geraram o sinal mais forte em crianças (IC 4,7). Além disso, o estudo detectou um sinal de segurança específico e preocupante associado ao uso de aripiprazol e o desenvolvimento de esteato-hepatite não alcoólica (NASH) em adolescentes, reforçando a urgência de uma anamnese cuidadosa de fatores de risco e de um monitoramento metabólico rigoroso antes e durante a introdução de antipsicóticos em jovens.
23	MURPHY KA, et al. (2021)	Tipo de estudo: Estudo de caso com base em ensaio clínico. Características do trabalho: O estudo utiliza uma abordagem baseada em casos clínicos práticos oriundos de um ensaio clínico anterior de redução de risco cardiovascular que se mostrou eficaz. Ele examina os desafios do mundo real enfrentados na coordenação do cuidado para indivíduos com transtornos mentais graves (SMI) e explora estratégias multidisciplinares e pragmáticas (como coordenação do cuidado e coaching comportamental) para superar essas barreiras. Conclusão: Pessoas com transtornos mentais graves apresentam mortalidade 2 a 3 vezes maior devido a doenças cardiovasculares evitáveis, agravadas pelo uso de antipsicóticos (que induzem ganho de peso, hiperglicemia e dislipidemia) e pela fragmentação entre os sistemas de saúde física e mental. O estudo conclui que a integração dos cuidados físicos dentro dos ambientes de saúde mental primária e a aplicação de princípios de coordenação de cuidados multiprofissionais são estratégias cruciais e eficazes para superar as barreiras de acesso e garantir a triagem e o tratamento cardiovascular adequado nessa população vulnerável.
24	ODENIGBO N, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo Epidemiológico Observacional (Relato de caso clínico acompanhado de revisão de literatura). Características do trabalho: Relatou o caso clínico de um paciente de 55 anos com esquizofrenia crônica e transtorno neurocognitivo comórbido que desenvolveu bradicardia sinusal grave induzida pelo uso de donepezila (um inibidor da acetilcolinesterase). O trabalho também realizou uma revisão da literatura baseada em diretrizes de farmacovigilância para analisar episódios semelhantes de toxicidade cardíaca e bradiarritmias associadas a essa medicação, investigando os mecanismos de interação e segurança cardiovascular no manejo farmacológico conjunto de sintomas cognitivos e psicóticos.

N	Autores (Ano)	Principais achados
		Conclusão: O uso de donepezila pode induzir efeitos colaterais cardiovasculares graves, como bradicardia proeminente, mesmo em pacientes sem histórico prévio de cardiopatia, devido ao seu efeito de hiperativação colinérgica no nó sinoatrial. O estudo ressalta que pacientes com transtornos psiquiátricos crônicos em polifarmácia exigem monitoramento eletrocardiográfico regular (avaliação de frequência cardíaca e intervalo QT) antes e durante a introdução de terapias pró-cognitivas, garantindo a detecção precoce de eventos adversos cardíacos potencialmente fatais.
25	OKAYASU H, et al. (2020)	Tipo de estudo: Estudo Epidemiológico Observacional de Coorte Transversal. Características do trabalho: Investigou o impacto do uso de diferentes classes de antipsicóticos (típicos e atípicos) sobre parâmetros arritmogênicos eletrocardiográficos avançados em pacientes com esquizofrenia. Além do intervalo QT corrigido (QTc) tradicional, o estudo mensurou a dispersão do intervalo QT (QTd) e o intervalo entre o pico e o fim da onda T (T-peak a T-end - Tp-e), que servem como marcadores críticos de vulnerabilidade a arritmias ventriculares polimórficas graves. Conclusão: O uso de antipsicóticos alterou significativamente os índices de repolarização ventricular dos pacientes. O haloperidol (antipsicótico típico de alta potência) e certas medicações atípicas demonstraram uma influência proeminente não apenas no prolongamento do QTc, mas também no aumento substancial da dispersão do QT (QTd) e do intervalo Tp-e. Os achados evidenciam que a avaliação do risco cardiotoxico na esquizofrenia deve ir além da leitura isolada do QTc, e que o monitoramento desses parâmetros eletrocardiográficos adicionais é fundamental para identificar precocemente a instabilidade elétrica cardíaca e o risco de arritmias ventriculares letais.
26	PAWLAK A, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo observacional. Características do trabalho: Documento elaborado conjuntamente pela Associação de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Cardíaca Polonesa e pela Associação Psiquiátrica Polonesa. O trabalho revisa os mecanismos fisiopatológicos, métodos de diagnóstico e o manejo clínico (farmacológico e psicoterápico) de transtornos mentais selecionados (depressão, ansiedade, distúrbios do sono e delirium) em pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca (IC). Conclusão: Os transtornos mentais em pacientes com IC compartilham vias fisiopatológicas como estresse oxidativo, hiperativação simpática e desregulação imune, estando associados ao aumento de hospitalizações e da mortalidade. O manejo ideal exige triagem com escalas validadas e uma abordagem terapêutica integrada, combinando psicofármacos seguros (como os ISRS) com intervenções psicológicas, psicoeducação e suporte multiprofissional para melhorar o prognóstico cardiovascular.

N	Autores (Ano)	Principais achados
28	PENG P, et al. (2023)	Tipo de estudo: Estudo epidemiológico observacional de caso-controle. Características do trabalho: Baseado em uma coorte longitudinal na província de Shandong, China, avaliou pacientes diagnosticados com esquizofrenia. O grupo de casos incluiu 2.493 indivíduos que desenvolveram doenças cardiovasculares (DCV) entre 2012 e 2020, pareados aleatoriamente com 7.478 controles (proporção 1:3). O estudo investigou o risco de DCV associado ao uso de antipsicóticos e a relação dose-resposta através de modelos de regressão logística ponderada. Conclusão: O uso de qualquer antipsicótico foi associado a um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares (OR ponderado = 1,54), sendo esse risco impulsionado principalmente por doenças cardíacas isquêmicas (OR ponderado = 2,26). Fármacos específicos como haloperidol, aripiprazol, quetiapina, olanzapina, risperidona, sulpirida e clorpromazina aumentaram significativamente o risco. Foi observada uma relação dose-resposta não linear, com um aumento agudo no risco cardiovascular logo no início do tratamento, estabilizando-se em doses cumulativas mais elevadas.
29	RADHA KRISHNAN RP, et al. (2026)	Tipo de estudo: Estudo epidemiológico observacional. Características do trabalho: Utilizou uma amostra de 10% dos dados nacionais de concessão de medicamentos da Austrália (ano de 2022), avaliando indivíduos de 15 a 64 anos. O estudo comparou usuários de antipsicóticos com não usuários e cruzou os dados com o padrão de uso desses fármacos nos 5 anos anteriores (dose, duração e polifarmácia) para medir a prevalência do uso concomitante de medicamentos cardiometabólicos (antidiabéticos, anti-hipertensivos, hipolipemiantes e antitrombóticos). Conclusão: O uso de medicamentos cardiometabólicos foi significativamente maior em usuários de antipsicóticos (35,8%) do que em não usuários (26%), sendo esse risco mais acentuado em mulheres e jovens de 20 a 49 anos. A necessidade de tratamento cardiometabólico aumentou conforme a dose elevada, maior duração e o uso de múltiplos antipsicóticos. Notavelmente, mesmo o uso contínuo (≥ 1 ano) de doses baixas de medicamentos específicos (como olanzapina, quetiapina, aripiprazol, entre outros) elevou a prevalência de distúrbios cardiometabólicos em 13% a 43%, reforçando a necessidade de monitoramento ativo de efeitos adversos e a cessação do antipsicótico sempre que clinicamente possível.
30	ROGDAKI M, et al. (2024)	Tipo de estudo: Revisão sistemática com meta-análise em rede (<i>Network Meta-Analysis</i>) de ensaios clínicos controlados aleatórios. Características do trabalho: Avaliou e comparou os efeitos fisiológicos, metabólicos e cardiovasculares de múltiplos antipsicóticos em crianças, adolescentes e jovens até 24 anos. O

N	Autores (Ano)	Principais achados
		estudo utilizou uma abordagem de comparação direta e indireta para classificar a segurança dos fármacos em relação a desfechos como ganho de peso, alterações no perfil lipídico (colesterol e triglicerídeos), níveis glicêmicos e parâmetros eletrocardiográficos (como o prolongamento do intervalo QTc). Conclusão: Foram identificadas discrepâncias marcantes no perfil de tolerabilidade e toxicidade fisiológica entre as medicações na população jovem. Fármacos atípicos como a olanzapina e a clozapina demonstraram o maior potencial de indução de ganho ponderal severo e dislipidemia crônica, enquanto agentes de primeira geração (como o haloperidol) e alguns de segunda geração apresentaram menor impacto cardiometabólico, porém mantiveram riscos relevantes associados a efeitos extrapiramidais e alterações na condução cardíaca. Os achados reforçam a vulnerabilidade fisiológica idade-dependente desse público e evidenciam que a escolha do antipsicótico deve ponderar de forma personalizada os riscos metabólicos versus os cardiovasculares.
31	STOLLINGS JL, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo de coorte retrospectivo observacional multicêntrico. Características do trabalho: Realizado em duas unidades de terapia intensiva (UTI) médico-cirúrgicas de um centro médico acadêmico nos Estados Unidos, avaliando 363 pacientes adultos criticamente enfermos com pneumonia por COVID-19, internados entre março de 2020 e junho de 2021, que necessitaram de ventilação mecânica ou suporte de oxigênio de alto fluxo. Conclusão: O uso de corticosteroides sistêmicos (como dexametasona) não foi associado a um aumento significativo na incidência de delírium no dia seguinte à administração, sugerindo que, nesta população com COVID-19 grave, os benefícios clínicos dos corticoides superam o receio de indução de delírium a curto prazo.
32	TANG JYM, et al. (2026)	Tipo de estudo: Estudo epidemiológico observacional de coorte de base populacional. Características do trabalho: Desenvolveu e validou modelos de previsão de risco de 10 anos para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) especificamente em pacientes com transtornos do espectro da esquizofrenia na China. O estudo utilizou dados longitudinais para avaliar como variáveis clínicas, fatores de risco tradicionais e o uso crônico de diferentes classes de medicamentos psicotrópicos (incluindo antipsicóticos típicos e atípicos) interagem na estimativa do risco cardiovascular a longo prazo. Conclusão: Os modelos preditivos específicos para a esquizofrenia demonstraram que a carga de morbidade cardiovascular futura é significativamente subestimada quando calculada por escores de risco voltados para a população geral. Os achados confirmam que o uso de antipsicóticos atua como um modulador crítico do risco aterosclerótico global, reforçando a urgência de implementar essas ferramentas de estratificação

N	Autores (Ano)	Principais achados
		customizadas na rotina assistencial para refinar os modelos de previsão de risco a longo prazo, identificar marcadores de suscetibilidade individual e guiar intervenções preventivas precoces nesta população.
33	WANG CL, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo de coorte retrospectivo observacional multicêntrico. Características do trabalho: Realizado em um sistema hospitalar de saúde multicêntrico em Taiwan, avaliando dados de prontuários eletrônicos e eletrocardiogramas (de base e de acompanhamento) de 8.832 usuários de quetiapina e 2.923 usuários de haloperidol para identificar a ocorrência de prolongamento grave do intervalo QT (definido como QTc > 500 ms ou um aumento > 60 ms). Conclusão: O prolongamento grave do intervalo QT ocorreu em 7,5% dos usuários de quetiapina e em 11,2% dos usuários de haloperidol, evidenciando que o uso de haloperidol confere um risco significativamente maior e que fatores como idade avançada, sexo feminino, hipocaliemia e uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o QT são preditores críticos de risco.
34	WOODALL A, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo Epidemiológico Transversal. Características do trabalho: Utilizou dados interligados de clínica geral (medicina da família) e hospitais no País de Gales, abrangendo o período de 2011 a 2020. O estudo avaliou adultos (≥ 18 anos) em uso de longo prazo de antipsicóticos (≥ 6 prescrições anuais), analisando a taxa de revisão anual por psiquiatras e a inclusão desses pacientes em registros de monitoramento de doenças (como esquizofrenia, depressão e demência). Conclusão: A prevalência do uso de antipsicóticos a longo prazo aumentou (de 1,055% para 1,448%), enquanto a proporção de pacientes que recebiam revisão psiquiátrica anual caiu de 59,6% para 52,0%. Como mais pacientes estão sendo manejados exclusivamente por clínicos gerais (GPs) sem o acompanhamento do especialista e fora dos registros de monitoramento, há uma redução na triagem cardiometabólica e perda de oportunidades para otimização ou descontinuação do fármaco, elevando os riscos cardiovasculares dessa população.
35	WU TY, et al. (2023)	Tipo de estudo: Estudo epidemiológico observacional de coorte de base populacional associado a estudo experimental <i>in vitro</i>. Características do trabalho: Investigou a influência do uso de diferentes medicações antipsicóticas no risco de desenvolvimento de hiperlipidemia em pacientes com esquizofrenia. O diferencial deste estudo foi associar a análise epidemiológica longitudinal à avaliação mecanística em laboratório, testando o efeito dos fármacos na expressão de

N	Autores (Ano)	Principais achados
		genes reguladores da homeostase lipídica hepática em linhagens de células do fígado (<i>in vitro</i>). Conclusão: O estudo confirmou que os antipsicóticos apresentam potenciais muito distintos na indução de dislipidemia. Fármacos de segunda geração (atípicos), com destaque para a olanzapina e a quetiapina, demonstraram o maior risco clínico associado ao desenvolvimento de hiperlipidemia na coorte de pacientes. Essa evidência foi corroborada pelos testes laboratoriais <i>in vitro</i>, nos quais esses mesmos medicamentos alteraram de forma proeminente a expressão de genes hepáticos cruciais para o metabolismo de lipídeos e colesterol. Os achados fornecem uma base molecular para explicar a toxicidade metabólica observada na clínica, reforçando a necessidade de monitoramento rigoroso do perfil lipídico e de escolhas terapêuticas mais personalizadas.
36	YAO H, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo Epidemiológico Observacional Características do trabalho: Realizou uma análise de múltiplas fontes combinando uma revisão sistemática e uma análise de desproporcionalidade baseada em dados de farmacovigilância de agências reguladoras (bancos de dados Canada Vigilance e FAERS da FDA). O objetivo foi mapear interações medicamento-medicamento (IMMs) potenciais entre antipsicóticos e medicamentos cardiometabólicos (como anti-hipertensivos e antidiabéticos) e, em seguida, avaliar o desempenho e a capacidade de identificação de quatro verificadores eletrônicos de interações online de uso comum (Drugs.com, Medscape, ddinter e ANSM Thesaurus). Conclusão: Foram identificadas 1.776 interações medicamentosas potenciais únicas, com destaque frequente para fármacos como clozapina, aripiprazol e quetiapina associados a desfechos adversos musculoesqueléticos e gastrointestinais. Um achado alarmante foi que 45,4% de todas as interações identificadas no estudo de segurança do mundo real não foram sinalizadas por nenhum dos quatro verificadores online analisados. Os resultados evidenciam lacunas significativas nessas ferramentas digitais e enfatizam que os clínicos não devem depender de uma única ferramenta eletrônica, sendo indispensável consultar múltiplas fontes e aplicar o julgamento clínico na prescrição combinada dessas terapias.

Fonte: Neres et al., 2026.

4 DISCUSSÃO

Os achados da presente revisão demonstram que o uso de haloperidol em pacientes com esquizofrenia está associado a importantes riscos cardiovasculares, corroborando evidências de que indivíduos com transtornos psicóticos apresentam maior morbimortalidade cardiovascular quando comparados à população geral. Estudos populacionais recentes demonstram que

pacientes com esquizofrenia possuem maior incidência de doença cardiovascular aterosclerótica, diabetes mellitus tipo 2 e mortalidade por todas as causas (Lee et al., 2024), evidenciando que o risco cardiovascular nessa população resulta da interação entre fatores inerentes à doença e os efeitos adversos relacionados ao tratamento antipsicótico.

Entre os principais desfechos observados, o prolongamento do intervalo QTc destaca-se como uma das complicações mais relevantes associadas ao haloperidol. Esse parâmetro eletrocardiográfico é reconhecido com um importante marcador de instabilidade elétrica cardíaca e está relacionado ao desenvolvimento de arritmias ventriculares graves, incluindo a Torsades de Pointes (Cyr et al., 2025; Elsayed et al., 2021). Estudos recentes demonstraram que o prolongamento do QTc associado ao haloperidol apresenta relação com a dose administrada (Bohny et al., 2023), sendo potencializado por fatores como idade avançada, comorbidades cardiovasculares, alterações eletrolíticas e uso concomitante de outros fármacos com potencial arritmogênico (Das et al., 2021; Wang et al., 2024). Esses resultados reforçam a necessidade de monitorização eletrocardiográfica em grupos de maior vulnerabilidade (Stollings et al., 2024).

Além dos efeitos diretos sobre a condução cardíaca, a literatura evidencia que fatores farmacocinéticos e farmacogenéticos podem influenciar significativamente a ocorrência de eventos cardiovasculares. A concentração plasmática dos antipsicóticos mostrou associação mais consistente com efeitos adversos cardiometabólicos do que a dose prescrita isoladamente (Liu et al., 2026), sugerindo que exposição individual ao medicamento constitui um determinante importante do risco. De forma semelhante, estudos de associação genômica identificaram polimorfismos relacionados à maior susceptibilidade ao prolongamento do QTc induzido por antipsicóticos (Lu et al., 2022), indicando que fatores genéticos podem contribuir para a heterogeneidade observada entre os pacientes.

Outro aspecto relevante identificado foi a associação entre o uso de antipsicóticos e a ocorrência de eventos tromboembólicos. Evidências provenientes de bancos de farmacovigilância e análises de randomização mendeliana sugerem aumento do risco de tromboembolismo venoso em usuários dessas medicações (Li et al., 2024). Embora os mecanismos fisiopatológicos ainda não estejam completamente esclarecidos, hipóteses envolvendo alterações na agregação plaquetária, sedação prolongada, redução da mortalidade e efeitos metabólicos têm sido propostas como potenciais fatores contribuintes. Esses achados ampliam a compreensão dos riscos cardiovasculares associados ao tratamento antipsicótico para além das alterações eletrofisiológicas tradicionalmente descritas.

Em relação ao perfil metabólico, observa-se que o haloperidol tende a apresentar menor potencial para ganho ponderal e alterações metabólicas quando comparado a diversos antipsicóticos de segunda geração. Contudo, essa aparente vantagem não elimina a necessidade de monitorização cardiometabólica (Khandker et al., 2022). Estudos recentes demonstram que pacientes em uso de antipsicóticos permanecem suscetíveis ao desenvolvimento de dislipidemia, alterações glicêmicas e aumento do risco cardiovascular global, independentemente da classe farmacológica utilizada (Burschinski et al., 2021; Wu et al., 2023). Dessa forma, a avaliação periódica de parâmetros metabólicos deve integrar o acompanhamento clínico desses indivíduos (Radha Krishnan et al., 2026).

Os resultados analisados também evidenciam lacunas importantes na prática assistencial. Apesar da ampla disponibilidade de diretrizes para monitorização cardiovascular e metabólica em pacientes que utilizam antipsicóticos, estudos demonstram adesão insuficiente às recomendações de rastreamento e acompanhamento clínico (Ali et al., 2023). A implementação de estratégias multidisciplinares, incluindo a participação de farmacêuticos, psiquiatras e profissionais da atenção primária, tem demonstrado potencial para melhorar a detecção precoce de fatores de risco e reduzir complicações cardiovasculares evitáveis (Johnson et al., 2024; Murphy et al., 2021).

Entretanto, os estudos incluídos apresentam limitações que devem ser consideradas. Grande parte das evidências disponíveis deriva de estudos observacionais, bancos de farmacovigilância e análises retrospectivas, os quais estão sujeitos a vieses de seleção, subnotificação e fatores de confusão (Friedrich et al., 2020). Além disso, muitos trabalhos avaliam os antipsicóticos como uma classe terapêutica, dificultando a determinação precisa do impacto específico do haloperidol sobre cada desfecho cardiovascular (Peng et al., 2023). Dessa forma, são necessários estudos prospectivos e comparativos que permitam quantificar com maior precisão o risco cardiovascular associado ao haloperidol em diferentes populações de paciente com esquizofrenia.

Considerando o conjunto das evidências, o haloperidol permanece como uma opção terapêutica relevante no tratamento da esquizofrenia, porém seu uso deve ser acompanhado por uma avaliação cardiovascular cuidadosa (Hsieh et al., 2024). O reconhecimento precoce de fatores predisponentes, a monitorização adequada e a individualização da terapêutica constituem medidas essenciais para maximizar os benefícios clínicos e minimizar os riscos cardiovasculares associados ao tratamento (Tang et al., 2026).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, as evidências disponíveis indicam que o uso de haloperidol em pacientes com esquizofrenia está associado a um aumento significativo do risco de desfechos cardiovasculares adversos, especialmente aqueles relacionados à eletrofisiologia cardíaca, como o prolongamento dose-dependente do intervalo QTc e o desenvolvimento de arritmias ventriculares graves, incluindo Torsades de Pointes. Além disso, embora apresente menor impacto no perfil metabólico e no ganho de peso em comparação com antipsicóticos de segunda geração, o haloperidol impõe riscos cardiovasculares relevantes, sobretudo em pacientes com comorbidades preexistentes ou sob uso concomitante de outros fármacos indutores de interações medicamentosas farmacodinâmicas.

Os estudos analisados também demonstram que variáveis como a dose administrada, a concentração plasmática do fármaco, formulações específicas (como injetáveis de longa duração) e a predisposição genética (polimorfismos associados à condução cardíaca) influenciam diretamente a ocorrência e a gravidade desses eventos. Somado a isso, a própria população com esquizofrenia apresenta uma elevada carga basal de morbidade cardiovascular e cardiometabólica, o que amplifica a vulnerabilidade a esses desfechos.

Dessa forma, a implementação de protocolos de coordenação de cuidado e monitorização cardiovascular sistemática — englobando avaliação clínica periódica, controle de fatores de risco e acompanhamento eletrocardiográfico regular — constitui uma estratégia fundamental para mitigar riscos, otimizar a segurança terapêutica e reduzir a morbimortalidade nessa população. Por fim, ressalta-se a necessidade de estudos prospectivos adicionais para refinar os modelos de previsão de risco a longo prazo e identificar marcadores de suscetibilidade individual.

23

REFERÊNCIAS

ALI, R. A. *et al.* Guideline adherence for cardiometabolic monitoring of patients prescribed antipsychotic medications in primary care: a retrospective observational study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 45, p. 1241-1251, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-023-01642-5>. Acesso em: 18 mai. 2026.

BOHNY, P.; BOETTGER, S.; JENEWEIN, J. Dose-dependent QTc interval prolongation under haloperidol and pipamperone in the management of delirium in a naturalistic setting. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, e1257755, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1257755>. Acesso em: 3 jun. 2026.

BURSCHINSKI, A. *et al.* Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid- to long-term treatment with antipsychotics: a network meta-analysis of randomized controlled

trials. **World Psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 395-407, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wps.20893>. Acesso em: 27 mai. 2026.

CYR, S. *et al.* Impact of antidepressant and antipsychotic use in the occurrence of torsades de pointes arrhythmia: a case-control study. **General Hospital Psychiatry**, v. 94, p. 16-23, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2025.02.002>. Acesso em: 3 jun. 2026.

DAS, B. *et al.* Leading 20 drug-drug interactions, polypharmacy, and analysis of the nature of risk factors due to QT interval prolonging drug use and potentially inappropriate psychotropic use in elderly psychiatry outpatients. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 15, p. 1-19, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17539447211058892>. Acesso em: 3 jun. 2026.

DONG, Z. *et al.* Cardiovascular comorbidities in Chinese inpatients with schizophrenia spectrum disorders. **Schizophrenia**, v. 22, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41537-025-XXXX-X>. Acesso em: 22 mai. 2026.

ELSAYED, M. *et al.* Arrhythmias related to antipsychotics and antidepressants: an analysis of the summaries of product characteristics of original products approved in Germany. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 5, p. 767-775, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03049-x>. Acesso em: 18 mai. 2026.

FRIEDRICH, M. E. *et al.* Cardiovascular Adverse Reactions During Antipsychotic Treatment: Results of AMSP, A Drug Surveillance Program Between 1993 and 2013. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 2, p. 67-75, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyzo46>. Acesso em: 3 jun. 2026.

HADDAD, R. *et al.* Association of typical and atypical antipsychotics with mortality in older adults with schizophrenia: a 5-year multicenter prospective study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 47, e20243954, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2024-3954>. Acesso em: 15 mai. 2026.

HØJLUND, M. *et al.* Excess cardiometabolic risk in children and adolescents initiating antipsychotic treatment compared to young adults: results from a nationwide cohort study. **World Psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 103-112, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39810688>. Acesso em: 15 mai. 2026.

HSIEH, KP. *et al.* Association of antipsychotic formulations with sudden cardiac death in patients with schizophrenia: a nationwide population-based case-control study. **Psychiatry Research**, v. 342, e116171, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116171>. Acesso em: 6 mai. 2026.

JOHNSON, C. F. *et al.* General practice pharmacist-led antipsychotic physical health monitoring: a prospective intervention scoping study. **Family Practice**, v. 41, n. 1, p. 41-49, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmadi20>. Acesso em: 22 mai. 2026.

KAPICI, Y. *et al.* The relationship of ten-year cardiovascular disease risk and clinical features in patients with schizophrenia. **Archives of Neuropsychiatry / Nöro Psikiyatri Arşivi**, v. 60, n. 3, p. 231-235, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.29399/npa.28292>. Acesso em: 6 mai. 2026.

KELLY, J. R. *et al.* Minding metabolism: targeted interventions to improve cardio-metabolic monitoring across early and chronic psychosis. **Irish Journal of Medical Science (1971-)**, v. 191, p. 337-346, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02576-5>. Acesso em: 3 jun. 2026.

KHANDKER, R. *et al.* Cardiometabolic outcomes among schizophrenia patients using antipsychotics: the impact of high weight gain risk vs low weight gain risk treatment. **BMC Psychiatry**, v. 22, n. 1, e133, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03746-0>. Acesso em: 3 jun. 2026.

LEE, Y. B. *et al.* Psychotic Disorders and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, and All-Cause Mortality: A Population-Based Matched Cohort Study. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 48, n. 1, p. 122-133, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0431>. Acesso em: 6 mai. 2026.

LI, T. *et al.* Association of Antipsychotic Drugs with Venous Thromboembolism: Data Mining of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and Mendelian Randomization Analysis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 31, n. 6, p. 396-418, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5551/jat.64461>. Acesso em: 3 jun. 2026.

LIU, Y. *et al.* Antipsychotic plasma concentration as predictor of movement disorders and cardiometabolic side-effects: a comparison with prescription dose. **European Neuropsychopharmacology**, v. 105, p. 112769, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2026.112769>. Acesso em: 3 jun. 2026.

LU, Z. *et al.* ATAD3B and SKIL polymorphisms associated with antipsychotic-induced QTc interval change in patients with schizophrenia: a genome-wide association study. **Translational Psychiatry**, v. 12, e56, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01825-0>. Acesso em: 27 mai. 2026.

MAN, K. K. C. *et al.* Cardiovascular and metabolic risk of antipsychotics in children and young adults: a multinational self-controlled case series study. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 30, e65, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2045796021000494>. Acesso em: 3 jun. 2026.

MATSUO, J.; YAMAORI, S. Detecting drug-drug interactions that increase the incidence of long QT syndrome using a spontaneous reporting system. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 47, n. 1, p. 112-121, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13539>. Acesso em: 27 mai. 2026.

MERINO, D. *et al.* Cardiac and metabolic safety profile of antipsychotics in youths: A WHO safety database analysis. **Psychiatry Research**, v. 334, e115786, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115786>. Acesso em: 3 jun. 2026.

MURPHY, K. A. *et al.* Applying Care Coordination Principles to Reduce Cardiovascular Disease Risk Factors in People With Serious Mental Illness: A Case Study Approach. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, e742169, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.742169>. Acesso em: 3 jun. 2026.

ODENIGBO, N. *et al.* Donepezil-induced bradycardia in a schizophrenic patient with comorbid neurocognitive disorder: a case report and review of the literature. **Journal of Medical Case Reports**, v. 18, e129, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04454-x>. Acesso em: 13 mai. 2026.

OKAYASU, H. *et al.* Effects of antipsychotics on arrhythmogenic parameters in schizophrenia patients: Beyond corrected QT interval. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 239–249, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/NDT.S233777>. Acesso em: 10 mai. 2026.

PAWLAK, A. *et al.* Expert opinion of the Heart Failure Association of the Polish Cardiac Society and the Polish Psychiatric Association on management of patients with heart failure and selected mental disorders (depression, anxiety disorders, sleep disorders, delirium). **Kardiologia Polska**, v. 82, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.33963/v.phj.103100>. Acesso em: 11 mai. 2026.

PENG, P. *et al.* Associations between antipsychotics and the risk of incident cardiovascular diseases in individuals with schizophrenia: a nested case-control study. **BMJ Mental Health**, v. 26, n. 1, e300501, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjment-2022-300501>. Acesso em: 11 mai. 2026.

RADHA KRISHNAN, R. P. *et al.* Antipsychotic treatment patterns and cardiometabolic medicine use: current real-world evidence. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 35, e10, p. 1–11, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2045796026100468>. Acesso em: 25 mai. 2026.

ROGDAKI, M. *et al.* Comparative physiological effects of antipsychotic drugs in children and young people: a network meta-analysis. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 8, n. 7, p. 510–521, 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(24\)XXXXX-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(24)XXXXX-X). Acesso em: 25 mai. 2026.

STOLLINGS, J. L. *et al.* Antipsychotics and the QTc interval during delirium in the intensive care unit: A secondary analysis of a randomized clinical trial. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 1, e2352034, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52034>. Acesso em: 3 jun. 2026.

TANG, J. Y. M. *et al.* Ten-year risk prediction models for atherosclerotic cardiovascular disease in Chinese patients with schizophrenia-spectrum disorders: a population-based cohort study. **Schizophrenia Research**, v. 292, p. 88–95, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2025>. Acesso em: 25 mai. 2026.

WANG, C. L. *et al.* Incidences, risk factors, and clinical correlates of severe QT prolongation after the use of quetiapine or haloperidol. **Heart Rhythm**, v. 21, n. 3, p. 321–328, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.10.024>. Acesso em: 13 mai. 2026.

WOODALL, A. *et al.* Antipsychotic management in general practice: serial cross-sectional study (2011–2020). **British Journal of General Practice**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3399/bjgp.2024.0367>. Acesso em: 11 mai. 2026.

WU, T. Y. *et al.* Influence of antipsychotic medications on hyperlipidemia risk in patients with schizophrenia: Evidence from a population-based cohort study and in vitro hepatic lipid

homeostasis gene expression. **Frontiers in Medicine**, v. 10, e1137977, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1137977>. Acesso em: 3 jun. 2026.

YAO, H. *et al.* Gaps in the detection of drug-drug interactions between antipsychotic and cardiometabolic medications: a multisource analysis. **BMC Medicine**, v. 23, e622, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04420-4>. Acesso em: 11 mai. 2026.