

UNIVERSIDADE DE UBERABA
PROPEPE – PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
MESTRADO EM ODONTOLOGIA

OLDAIR DONIZETE GALENI

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DOSAGEM DO
COLESTEROL TOTAL, GLICOSE E TRIGLICÉRIDES, APÓS ADMINISTRAÇÃO
DE OLANZAPINA ASSOCIADA A EXERCÍCIO FÍSICO
EM RATOS *Wistar***

UBERABA- MG
2013

OLDAIR DONIZETE GALENI

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DOSAGEM DO
COLESTEROL TOTAL, GLICOSE E TRIGLICÉRIDES, APÓS ADMINISTRAÇÃO
DE OLANZAPINA ASSOCIADA A EXERCÍCIO FÍSICO
EM RATOS *Wistar***

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade de Uberaba - UNIUBE, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração biopatologia.

Orientador: Prof. Dr. José Bento Alves
Coorientadora: Profa. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva

UBERABA-MG
2013

Galení, Oldair Donizete

G132a Análise da variação do peso corporal e dosagem do colesterol total, glicose e triglicérides após administração de olanzapina associada a exercício físico em ratos wistar / Oldair Donizete Galeni. - 2013.

49 f., il. -

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade de Uberaba, 2013.

Orientador: Prof. Dr. José Bento Alves

Co-orientadora: Profa. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva

1. Metabolismo. 2. Síndrome metabólica. 3. Glicose. 4. Glicemia.
5. Colesterol total. 6. Triglicérides. 7. Exercício físico. 8. Olanzapina.
II. Alves, José Bento. III. Silva, Elisângela Ribeiro da. IV. Título.

CDD 612.39

Ata da Sessão Pública de defesa de dissertação para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Biopatologia, a que se submeteu o aluno Oldair Donizete Galeni – matrícula 6102985, orientado pelo Prof. José Bento Alves

Aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e treze, às 09 horas, na sala 2C02 da Universidade de Uberaba, reuniu-se a Comissão Julgadora da defesa em epígrafe indicada pelo o Colegiado do Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade de Uberaba, composta pelos Professores Doutores: José Bento Alves - **Presidente**, Tony de Paiva Paulino e Álvaro Ribeiro Barale, para julgar o trabalho do candidato Oldair Donizete Galeni, apresentado sob o título: **“Análise da variação do Peso Corporal e Dosagem do Colesterol Total, Glicose e Triglicérides após Administração de Olanzapina Associável a Exercício Físico em Ratos Wistar”**. O Presidente declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros da Comissão Julgadora. A seguir o candidato dissertou sobre o seu trabalho e foi arguido pela Comissão Julgadora, tendo a todos respondido às respectivas arguições. Terminada a exposição, a Comissão reuniu-se e deliberou pelo seguinte resultado:

APROVADO

REPROVADO (anexar parecer circunstanciado elaborado pela Comissão Julgadora)

Para fazer jus ao título de MESTRE EM ODONTOLOGIA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO BIOPATOLOGIA, a versão final da dissertação, considerado aprovado devidamente conferida pela Secretaria do Mestrado em Odontologia, deverá ser entregue à Secretaria dentro do prazo de 30 dias, a partir da data da defesa. O aluno Aprovado que não atender a esse prazo será considerado Reprovado. Após a entrega do exemplar definitivo, o resultado será homologado pela Universidade de Uberaba, conferindo título de validade nacional aos aprovados. Nada mais havendo a tratar, O Senhor Presidente declara a sessão encerrada, cujos trabalhos são objeto desta ata, lavrada por mim, que segue assinada pelos Senhores Membros da Comissão Julgadora, pelo Coordenador do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE, com ciência do aluno. Uberaba, aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e treze.

Prof. Dr. José Bento Alves _____

Prof. Dr. Tony de Paiva Paulino _____

Prof. Dr. Álvaro Ribeiro Barale _____

Prof. Dr. Cesar Penazzo Lepri _____
Vice-Coordenador do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE

Flávia Michele da Silva _____
Secretária do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE

Ciência do Aluno: _____

Dedico aos meus pais, que me ensinaram a perseguir meu ideal com dedicação e coragem: minhas referências!

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por me amparar nos momentos difíceis, dando-me força interior para superar as dificuldades, mostrando os caminhos nas horas incertas e suprindo-me todas as necessidades.

Modificamo-nos a cada tentativa de buscar respostas às nossas aflições de 'pesquisador'. Para aqueles que compartilham conosco desse momento, que parece interminável e enigmático, que só se torna realizável graças a muitas pessoas que participam, direta ou indiretamente, mesmo sem saber realmente o que e para que nos envolvemos em pesquisa. E é a essas pessoas que gostaria de agradecer:

Ao meu orientador Prof. Dr. José Bento Alves, pela confiança referente ao presente trabalho, além da indiscutível amizade e compreensão em momentos difíceis. Obrigado pela oportunidade e privilégio que me foi dado quando aceitou este trabalho, e pelas suas orientações que contribuíram para o enriquecimento da minha formação acadêmica e científica.

Um agradecimento especial à minha coorientadora Dra. Elisangela Ribeiro da Silva, pela dedicação e disponibilidade no apoio, na partilha do saber e nas valiosas contribuições para o trabalho. Sua sabedoria foi essencial para que eu chegasse ao fim deste trabalho com um enorme sentimento de satisfação.

Aos meus pais, Helena e Antônio, pelos momentos de plenitude e apoio familiar incondicionais. Obrigado pela generosidade e simplicidade, por acreditarem em mim, mesmo quando eu mesmo não acreditava. Vocês são minha fortaleza e por isso dedico minha eterna gratidão!

Às minhas irmãs, Ângela e Angélica, pelo amor, cumplicidade e incentivo constante em minha vida. Obrigado por estarem ao meu lado sempre!

À Lucélia Santos, agradeço o olhar único e verdadeiro, apoiando-me indiscutivelmente!

Ao bioterista e amigo Luiz Fernando pelo apoio técnico excepcional.

A todos os colegas de mestrado e professores pelo convívio e aprendizado.

E, por fim, a todos aqueles que, por um lapso, não mencionei, mas que colaboraram para esta pesquisa: abraços fraternos a todos!

*Como é feliz o homem que acha a sabedoria,
o homem que obtém entendimento,
pois a sabedoria é mais proveitosa do que a prata e rende mais
do que o ouro.
É mais preciosa do que rubis;
nada do que você possa desejar se compara a ela.*

RESUMO

A obesidade nos pacientes com esquizofrenia pode levar à perda da autoestima, ao isolamento social e à estigmatização; além de estar fortemente associada à *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e consequente doença cardiovascular. O impacto econômico da obesidade também é considerável. Estimativas de países desenvolvidos apontam os custos com obesidade como um dos mais altos, em torno de 6% ou mais das despesas totais com saúde. A Olanzapina está relacionada a alguns efeitos colaterais indesejáveis como os distúrbios de utilização da glicose (metabólicos), do metabolismo de lipídios e ganho de peso. Nesse cenário, intervenções não farmacológicas têm sido pleiteadas, e o exercício físico é apontado, há pelo menos uma década, como importante para a perda e/ou o controle de peso e seus fatores associados, em curto prazo. O objetivo desse trabalho foi avaliar a influência do exercício físico no controle do ganho de peso, glicemia e valores plasmáticos de colesterol total e triglicérides em ratos *Wistar*, tratados com Olanzapina. Foram coletados dados referentes ao peso corporal e às concentrações plasmáticas da glicose, colesterol total e triglicérides, a partir do sangue de animais, divididos em 4 grupos: SC – sedentários controle (n=08); TC – treinados controle (n=08); SO – sedentários Olanzapina (n=08) e TO - treinados Olanzapina (n=08). Os animais treinados foram submetidos à natação como exercício físico durante 8 semanas, 5 vezes por semana. Os resultados demonstraram que o uso do medicamento aumenta o peso corporal em aproximadamente 21%, porém não proporciona alterações significativas nas concentrações de glicemia, colesterol total e triglicérides, quando administrado durante 8 semanas. O presente estudo, pelo que foi exposto e evidenciado através dos resultados obtidos, demonstrou também que o exercício físico aeróbico em ratos *Wistar* é capaz de reduzir o ganho de peso causado pelo uso do medicamento.

Palavras-chave: Glicose, Natação, Neuroléptico, Padrões bioquímicos, Síndrome metabólica.

ABSTRACT

Obesity in patients with schizophrenia can lead to loss of self-esteem, social isolation and stigmatization, as well as being strongly associated with diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and consequent cardiovascular disease. The economic impact of obesity is also considerable. Estimates from developed countries show costs obesity as one of the highest, around 6 % or more of total spending on health. olanzapine is related to some undesirable side effects such as disorders of glucose utilization, lipid metabolism and gain weight. In this scenario, non-pharmacological interventions have been pled, and exercise is pointed out, at least a decade ago, as important for the loss and / or weight control and associated factors in the short term. The aim of this study was to evaluate the influence of exercise in controlling weight gain, glycemia and plasma cholesterol and triglyceride levels in *Wistar* rats treated with olanzapine. Data on body weight and plasma concentrations of glucose, cholesterol and triglycerides were collected from the blood of animals divided into 4 groups: SC - sedentary control (n = 08), CT - trained control (n = 08), SO - sedentary olanzapine (n = 08) and TO - trained olanzapine (n = 08). Trained rats were subjected to swimming exercise for 8 weeks, 5 times a week. Comparative values of body weight, glycemia, total cholesterol and triglycerides showed that the drug increases the body weight and the concentrations of the markers analyzed. The present study, which was exposed and evidenced throughout results obtained, also established that aerobic exercises are able to reduce weight gain caused by drug use in *Wistar* rats

Keywords: Biochemistry standard, Glucose, Metabolic syndrome, Neuroleptic, Swimming.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT _{2c}	-	Receptores serotoninérgicos
CEEA	-	Comitê de Ética em Experimentação Animal
D ₂	-	Receptor dopaminérgico
GABA _A	-	Ácido Gama-Aminobutírico A
H ₁	-	Histamínico
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade
MAO	-	Monoaminaoxidase
MFEL	-	Máxima fase estável do lactato
SC	-	Sedentário controle
SO	-	Sedentário Olanzapina
TC	-	Treinado controle
TO	-	Treinado Olanzapina
UNIUBE	-	Universidade de Uberaba

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica.....	18
Figura 2	Animais acondicionados em gaiolas plásticas/maravalha.....	23
Figura 3	Distribuição dos animais nos grupos experimentais.....	24
Figura 4	Animal submetido à gavagem.....	25
Figura 5	Pesagem dos animais.....	25
Figura 6	Animais em treinamento.....	27
Figura 7	Análise estatística da evolução do peso corporal para os grupos SC, TC, SO e TO.....	29
Figura 8	Análise qualitativa comparativa entre os valores percentuais do ganho de peso ao final do protocolo de treinamento.....	30
Figura 9	Análise qualitativa comparativa da concentração de triglicérides plasmáticos ao final do protocolo de treinamento.....	31
Figura 10	Análise qualitativa comparativa da concentração de colesterol total plasmático ao final do protocolo de treinamento	31
Figura 11	Análise qualitativa comparativa da glicemia ao final do protocolo de treinamento	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo Geral.....	22
3.2	Objetivos Específicos.....	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	Aspectos Éticos.....	23
4.2	Seleção dos Animais.....	23
4.3	Administração da Olanzapina.....	24
4.4	Pesagem dos Animais.....	25
4.5	Protocolo de Exercício Físico.....	26
4.6	Análise Bioquímica.....	27
4.7	Análise estatística.....	28
5	RESULTADOS	29
5.1	Peso Corporal.....	29
5.2	Análise Bioquímica.....	30
5.2.1	Colesterol total e triglicérides.....	30
5.2.2	Glicemia.....	31
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia é uma doença mental grave, que normalmente atinge as pessoas na adolescência ou no início da idade adulta, deixando a maioria delas incapaz de retomar a sua vida normal. Calcula-se que a sua prevalência mundial se situe entre 0,5 e 1%, e que a sua incidência alcançará índices de 15,2 por 100.000 pessoas anualmente (SAHA et al., 2005). Apesar de ser uma patologia de causas desconhecidas, existe um consenso em afirmar que suas origens estão ancoradas em fatores culturais, psicológicos e genéticos.

Até o início dos anos 50, o tratamento dos portadores dessa doença mental consistia em assegurar-lhes um ambiente seguro e acolhedor, nos internamentos de longo prazo, em hospitais psiquiátricos, e então esperar por uma ilusória remissão espontânea (THORNICROFT et al., 2009).

No início dos anos 50 foi idealizado o tratamento medicamentoso da esquizofrenia. O primeiro antipsicótico utilizado com esse fim foi a Clorpromazina, que tornou possível o controle da sua sintomatologia (TANDON; KESHAVAN; NASRALLAH, 2008). Os primeiros antipsicóticos foram chamados de anti-*psicóticos* de primeira geração, também conhecidos como *típicos*, que apesar de eficientes para o tratamento dos sintomas da doença, não são capazes de abordar todos eles, além de causarem efeitos colaterais bastante desagradáveis (BUCKLEY; STAHL, 2007). Surgiram então, na década de 80, os primeiros antipsicóticos de segunda geração ou *atípicos*, como a Clozapina, que trouxe uma nova esperança para o tratamento dos sintomas da esquizofrenia, bem como melhores expectativas em relação aos efeitos colaterais dessa classe de medicamentos (BUCKLEY; STAHL, 2007). Em seguida outros antipsicóticos atípicos surgiram no mercado, como a Olanzapina (MCEVOY et al., 2006).

Mesmo possuindo uma melhor tolerabilidade por parte do paciente, redução do risco de efeitos colaterais extrapiramidais e maior eficácia no tratamento da esquizofrenia, quando comparados aos antipsicóticos típicos, os antipsicóticos atípicos ainda estão associados a efeitos colaterais indesejáveis, como a síndrome metabólica (HARO et al., 2009; KEEFE et al., 2006).

Efeitos colaterais metabólicos, tais como ganho de peso, dislipidemias e alterações na glicemia, podem levar a consequências importantes no que se refere à

saúde pública, como a obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes tipo II e ainda à descontinuidade do tratamento medicamentoso, deixando o paciente a mercê da doença mental. Além disso, o estilo de vida sedentário predominante em pacientes com esquizofrenia pode agravar a síndrome metabólica (LEUCHT et al., 2009; LIEBERMAN et al., 2005; RUMMEL-KLUGE et al., 2010).

O mecanismo relacionado ao ganho de peso proporcionado pelo uso de antipsicóticos tem sido largamente estudado (COCCURELLO; MOLES, 2010; HUANG et al., 2006; KLUGE et al., 2009; REYNOLDS; KIRK, 2010; WESTON-GREEN et al., 2008; YANG et al., 2007), no entanto, mais estudos fazem-se necessários devido a sua complexidade.

O ganho de peso em indivíduos submetidos ao uso de Olanzapina pode estar relacionado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento do influxo calórico e à diminuição da atividade física. Esses fatores foram observados durante o uso de Olanzapina em ratos (MINET-RINGUET et al., 2006; VAN DER ZWAAL et al., 2010).

O ganho de peso causado pela Olanzapina pode chegar a valores de 4,2 Kg após 10 semanas de tratamento (ALLISON et al., 1999), e 15,5 kg após 1 ano, para alguns pacientes (ZIPURSKY et al., 2005). Esse ganho de peso está relacionado ao aumento de gordura subcutânea e intra-abdominal (WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011), sem efeito sobre a massa corporal magra (GRAHAM et al., 2005).

O tratamento com a Olanzapina altera o metabolismo, tanto em humanos como em cobaias. Após o uso do medicamento pode-se constatar alterações nos níveis plasmáticos da glicose (VIDARSDOTTIR et al., 2010; WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011), triglicérides e colesterol (MELTZER, 2001). Em vista dessas marcadas evidências, ressalta-se a importância de se auxiliar o paciente no controle dessas alterações, estimulando modificações no estilo de vida.

Além da importância em se entender os mecanismos moleculares que levam os pacientes tratados com Olanzapina às disfunções no metabolismo, o estudo de possíveis intervenções para manejo desses efeitos indesejáveis é de grande importância na Saúde Pública. Programas de prevenção de ganho de peso, que atendam às especificidades dos pacientes, adequando exercício físico e orientações nutricionais às limitações impostas pela doença, são cada vez mais necessárias. Nesse contexto, além de auxiliar no controle do peso e no controle das alterações metabólicas provocadas pelo uso da Olanzapina, o exercício físico pode contribuir também para integração social e melhor desempenho funcional dos pacientes

portadores de esquizofrenia nas atividades do cotidiano (ROEDER, 2003). Vale ressaltar que, além da supressão dos sintomas psicóticos, o tratamento da esquizofrenia visa a melhorar qualidade de vida para o paciente e sua inserção familiar e social, e a prevenir o estigma da doença (ÁLVAREZ-JIMÉNEZ et al., 2008; BRESSAN et al., 2003).

Diante do exposto, o presente estudo analisou o ganho de peso, os níveis plasmáticos da glicose, triglicérides e colesterol total em ratos *Wistar*, após a ingestão de 2mg/Kg de Olanzapina em dosagem única/dia, bem como os efeitos do exercício físico nesses parâmetros analisados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Conhecida inicialmente como Demência Precoce, e denominada esquizofrenia a partir do início do século XX, esse grave transtorno psiquiátrico acomete o ser humano em uma incidência de 15,2 para cada 100.000 indivíduos e em uma prevalência de 7,2 para cada 1.000 indivíduos. Os indivíduos são acometidos em proporções específicas ao sexo, existindo um risco 1,42 vez maior para os homens. Além de maior risco para desenvolvimento da doença, os homens apresentam idade de início dos sintomas mais precoce e formas mais graves do transtorno, com mais sintomas negativos, menor probabilidade de remissão e, geralmente, pior prognóstico, quando comparado às mulheres (ELKIS, 2000; MCGRATH, 2004).

A esquizofrenia é caracterizada por sintomas positivos (alucinação) e negativos (alterações sociais) (SCHULTZ et al., 2007). Os esquizofrênicos apresentam ainda um risco de mortalidade de duas a três vezes maiores que a população geral, sendo o suicídio a principal causa dessa estatística. Esses dados colocam a esquizofrenia como um problema de saúde pública, pois demonstram os riscos que ela oferece tanto para vida dos pacientes quanto para a sociedade (MCGRATH et al., 2008).

O tratamento dessa psicopatologia era inicialmente limitado, consistindo de hospitalizações em instituições psiquiátricas e práticas terapêuticas sem eficácia, como castração precoce, imunização com vacinas estreptocócicas ou ablação parcial da tireóide. Uma maior eficácia terapêutica somente foi observada a partir de 1930, com a introdução de tratamentos biológicos, tais como a terapia convulsiva e o coma insulínico (HEGARTY et al., 1994).

A partir de 1950, o tratamento da esquizofrenia sofreu um profundo e revolucionário impacto, com a descoberta da clorpromazina, dando início a era da psicofarmacologia. Apesar de evidentes os benefícios dos antipsicóticos, naquela época o mecanismo de ação da droga era totalmente desconhecido. Somente no final do século XX, quando a dopamina foi descoberta como um neurotransmissor, reconheceu-se que o bloqueio de receptores de dopamina era uma das principais ações dos antipsicóticos (STIP, 2002).

Apesar da eficiência medicamentosa, a droga antipsicótica apresentou grande quantidade de efeitos colaterais. Ensaios clínicos realizados na década de 70 com uma nova droga, a clozapina, apresentava ao mundo um medicamento eficaz no controle de sintomas psicóticos e livre dos efeitos colaterais extrapiramidais. A estes chamaram de drogas atípicas (HIPPIUS, 1999; MOREIRA; GUIMARÃES, 2007; STIP, 2002).

Outros medicamentos foram desenvolvidos tendo como modelo a clozapina. Esses medicamentos representaram, portanto, o segundo grande avanço da psiquiatria para o tratamento da esquizofrenia. A expectativa era de que esses medicamentos estariam associados a um perfil de efeitos colaterais melhor, quando comparados aos antipsicóticos típicos, além de uma maior eficácia no tratamento dos sintomas (HARVEY; KEEFE, 2001; MOLLER, 2000).

Após o desenvolvimento e utilização da olanzapina, foram descritos alguns efeitos colaterais indesejáveis, como os distúrbios de utilização da glicose, do metabolismo de lipídios e ganho de peso. Tais efeitos colaterais já eram conhecidos em relação a alguns dos antipsicóticos típicos, porém podem ser ainda mais pronunciados com alguns antipsicóticos de segunda geração. O ganho de peso induzido pela Olanzapina é um dos grandes problemas desse medicamento, chegando a mais de 20% além do ideal (ELKIS et al., 2008).

Mesmo com o inconveniente dos efeitos colaterais, o tratamento agudo, crônico e de manutenção (longo prazo) com antipsicóticos é extremamente necessário na prevenção de recaída e melhor prognóstico da doença (ROBINSON et al., 1999). Com base nessas condições, alterações do metabolismo e suas consequências se tornam alvos de elucidação e tratamento, para possibilitar um maior conforto ao paciente (ELKIS et al., 2008; NICE, 2002; SHONA et al., 2009).

A ação dos antipsicóticos está relacionada ao bloqueio de receptores celulares. O bloqueio do receptor histamínico H1 está envolvido no aumento do apetite e excesso de ingestão de comida, com conseqüente ganho de peso (DENG; WESTON-GREEN; HUANG, 2010). O bloqueio dopaminérgico também acarreta efeitos indesejáveis orexígenos (AKHTAR et al., 2004; HOLT; PEVELER; BYRNE, 2004; DENG; WESTON-GREEN; HUANG, 2010), assim como o bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}.

Estudos demonstraram que o grau de resposta clínica desse tipo de medicamento é diretamente proporcional ao grau de ocupação dos receptores D₂, o

que classifica o medicamento em alta e baixa potência, de acordo com a maior ou menor afinidade por esses receptores, respectivamente. Quando essa ocupação é alta (maior que 72%), existe a indução de efeitos colaterais motores e depressivos (BRESSAN, 2002).

Os antipsicóticos típicos atuam predominantemente pelo bloqueio do receptor dopaminérgico D2, controlando efetivamente os sintomas positivos da doença, mas provocando efeitos colaterais extrapiramidais como parkinsonismo, distonia e afasia. Já os antipsicóticos atípicos controlam os sintomas positivos e influenciam grandemente os efeitos negativos, não apresentando efeitos colaterais extrapiramidais, bloqueando além de receptores dopaminérgicos, receptores histamínicos e serotoninérgicos (MELTZER et al., 1989).

Drogas antipsicóticas com pouco efeito no ganho de peso atuam em receptores D2. Já os medicamentos responsáveis por grande ganho de peso atuam além de em D2, em vários outros receptores como 5-HT_{2c} e receptor histamínico H1 (KROEZE et al., 2003; MATSUI-SAKATA et al., 2005; REYNOLDS, 2004). Trabalhos mostram que o antagonismo de H1 parece ser de grande importância no acúmulo de peso após a utilização da Olanzapina (HAN et al., 2008).

A Olanzapina tem sido indicada para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses, nas quais os sintomas positivos (ex.: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (ex.: afeto diminuído, isolamento emocional e social, pobreza de linguagem) são proeminentes. Após o tratamento inicial, para aqueles pacientes que responderam adequadamente, faz-se a opção de manutenção com o uso continuado do medicamento, com evidente melhora clínica.

A obesidade nos pacientes com esquizofrenia pode levar à perda da autoestima, ao isolamento social e à estigmatização (SARTORIUS, 1999), além de estar fortemente associada à *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e conseqüentemente doenças cardiovasculares (ELKIS et al., 2008). O impacto econômico da obesidade também é considerável. Estimativas de países desenvolvidos apontam os custos com obesidade como um dos mais altos, em torno de 6% ou mais das despesas totais com saúde (ALMEIDA; FERREIRA, 2005).

De acordo com Gorenstein e Scavone (1999), os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neurolépticos bloqueiam receptores, o lítio inibe a liberação e interfere

com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA-A (Ácido Gama Aminobutírico-A), potencializando a ação desse transmissor. Essa abordagem levou ao que se conhece atualmente sobre o mecanismo sináptico de ação dos psicofármacos (figura 1).

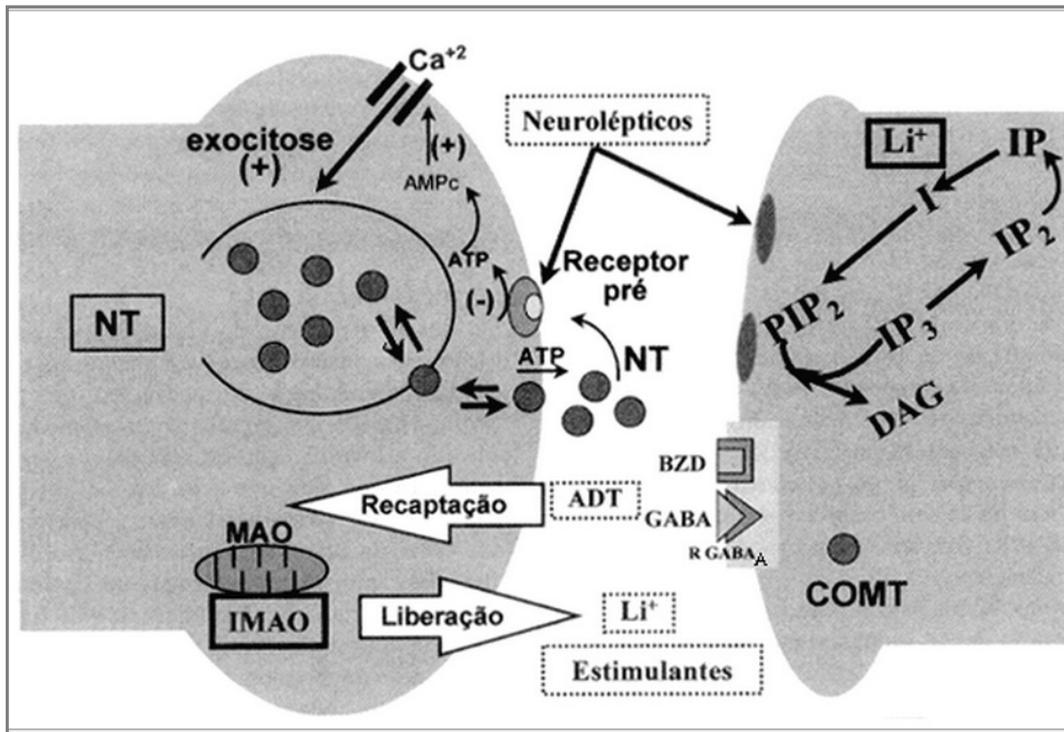


Figura 1: Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica. Os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neuroleptícos apresentam ação agonista ou antagonista aos neurotransmissores endógenos, sendo a especificidade e afinidade aos receptores as responsáveis pela natureza e característica do medicamento, o lítio inibe a liberação e interfere com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA_A, potencializando a ação desse transmissor. Adaptado de Gorenstein & Scavone (1999).

O ganho de peso está ligado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento do influxo calórico e à diminuição da atividade física, todos comuns em pacientes esquizofrênicos submetidos à terapia medicamentosa. A obesidade pode ser avaliada por meio de exames laboratoriais como a glicemia, colesterol total e frações e triglicérides (GOKCEL et al., 2002). As dislipidemias podem ser classificadas, do ponto de vista laboratorial, em hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e/ou da fração LDL – colesterol), hipertrigliceridemia isolada (aumento dos triglicérides), hiperlipidemia mista (aumento do colesterol total e dos triglicérides) e

diminuição isolada do HDL-colesterol ou associada ao aumento dos triglicerídeos ou LDL-colesterol (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001), e a Olanzapina está fortemente relacionada com os maiores aumentos no colesterol total, LDL-colesterol (LDL) e triglicerídeos e com maior diminuição do HDL-colesterol (HDL) em humanos (CASEY, 2004), além de estimular uma maior deposição de lipídeos em adipócitos (VESTRI et al., 2007).

Recentemente estudos também reportaram que os antipsicóticos induzem a biossíntese de colesterol e ácidos graxos em cultura de células humanas como células gliais, hepatócitos e adipócitos (VESTRI et al., 2007; YANG et al., 2007). Nesse cenário, intervenções não farmacológicas para controle do ganho de peso desses pacientes têm sido pleiteadas, e o exercício físico apontado, a pelo menos uma década, como importante para a perda e/ou o controle de peso e seus fatores associados, em curto prazo (FAULKNER; SOUNDY; LLOYD, 2003).

A prática de exercício físico pode aumentar a oxidação de gorduras (COFFEY; HAWLEY, 2007; HANSEN et al. 2005). A relação entre exercício físico e níveis de lipídios no sangue tem sido reportada, e proporciona altos níveis de HDL-colesterol, quando comparados aos níveis de colesterol total e LDL-colesterol (GOLDBEG; ELLIOT, 1987).

Estudos demonstram a relação entre o ganho de peso proporcionado pela Olanzapina e alterações na homeostasia da glicose (WIRSHING et al., 2002), evidenciando que o uso desse antipsicótico pode aumentar a concentração plasmática desse monossacarídeo, porém apenas em alguns indivíduos, estando esse efeito ausente em outros (NEWCOMER; HAUPT, 2006).

Exercícios físicos realizados regularmente são reconhecidos como componente importante na manutenção da saúde, e há muito se estuda como podem interferir nas alterações metabólicas (HANSON; KOCHAN, 1983; KRALL; JOSLIN, 1973). Técnicas de biologia molecular mostram que o exercício físico induz aumento da atividade da tirosina-quinase dos receptores de insulina, aumento da translocação dos transportadores de glicose do músculo esquelético (GLUT-4), aumento da fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) e de sua associação à PI3-kinase independente da insulina, demonstrando que a contração muscular não necessita desse hormônio para absorver glicose circulante e promover melhora da homeostase glicêmica (CORTRIGHT; DOHM, 1997; LUCIANO et al., 2002).

Outras alterações moleculares e celulares estão relacionadas ao exercício físico, como o aumento da disponibilidade de oxigênio, aumento da densidade mitocondrial (biogênese mitocondrial), da atividade de enzimas oxidativas e transporte de substratos metabólicos, como por exemplo, a melhora da cinética do lactado (COFFEY; HAWLEY, 2007; HANSEN et al. 2005).

Estudos dos efeitos metabólicos do exercício em ratos são frequentemente questionados devido à falta de informação sobre a intensidade do esforço executado pelos animais durante o exercício. São escassas na literatura informações sobre qual o melhor protocolo de exercício a ser empregado para controle não farmacológico dos efeitos colaterais causados pelo uso de neurolépticos. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos de um protocolo individual de natação, em intensidade equivalente a 90% da MFEL (máxima fase estável do lactato), sobre a glicemia, concentração plasmática de triglicérides e colesterol total, em ratos *Wistar* submetidos ao uso de Olanzapina. O protocolo escolhido padroniza a natureza do exercício físico com base na determinação da intensidade de esforço equivalente à MFEL, padronizado por Gobatto e colaboradores (2001).

Os efeitos do exercício são influenciados por muitos fatores incluindo a intensidade, a frequência, a duração, a genética e o tipo de programa de treinamento, assim como a modalidade do exercício escolhido e a manutenção dos efeitos deste programa (CARVALHO et al., 2005).

A natação é um exercício aeróbico, cuja prática tem-se acentuada, sendo prescrita, inclusive, como tratamento não farmacológico da obesidade. Além disso, atualmente é utilizada como protocolo de exercício físico envolvendo modelos experimentais. A atividade física pode ser conceituada como uma condição, na qual ocorre uma elevação da exigência de diversos sistemas orgânicos, com subsequente ativação de mecanismos de mobilização de substratos energéticos, através das vias aeróbias ou anaeróbias. A atividade física não é um sinônimo de exercício físico, sendo este, definido como toda atividade física planejada, estruturada e regular, que tem por objetivo a melhoria e a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (NOAKES, 2006). Os benefícios do treinamento regular à saúde humana são inúmeros. Sabe-se que o treinamento regular induz a diversas adaptações homeostáticas em diferentes sistemas fisiológicos (COGGAN; WILLIAMS, 1995).

Tem sido cada vez mais investigada a forma pela qual o exercício físico atua e interage de maneira a induzir adaptações estruturais e funcionais que aprimorem o desempenho físico e propiciem resultados desejáveis à aquisição e manutenção de bons níveis de aptidão física, relacionada à saúde. Dessa forma, o homem nem sempre pode ser utilizado para tais investigações, e as pesquisas experimentais de laboratório quase sempre lançam mão do estudo da prática de exercícios em modelos animais, mais especificamente em ratos (MIYASAKA et al., 2003).

Encontram-se atualmente na literatura inúmeras possibilidades de exercícios físicos utilizados para o treinamento de ratos em laboratório, desde exercícios voluntários em ambiente de confinamento mais amplo ou rodas para caminhada voluntária (NOVELLI et al., 2004), caminhadas e corridas com o uso de esteiras (CARVALHO et al., 2005; LIU et al., 2002), natação em piscina funda com ou sem uso de sobrecarga (MEDEIROS et al., 2000) até protocolos de levantamento de peso com estimulação elétrica (BARAUNA et al., 2005) ou métodos de estimulação elétrica da contração muscular simulando o exercício (BOLSTER et al., 2003). O trabalho experimental com animais revela-se um importante instrumento para a observação do organismo frente ao esforço físico, elaborado para simular aplicações em exercício físico (OLIVEIRA et al., 2005).

Considerando o exposto acima, relacionado ao controle do peso corporal e regulação de parâmetros metabólicos, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina em ratos *Wistar*.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência do exercício físico aeróbico no controle do ganho de peso, glicemia e valores plasmáticos de colesterol total e triglicérides em ratos *Wistar* tratados com Olanzapina.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a alteração do peso durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração da glicemia durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração dos valores plasmáticos de colesterol total durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração dos valores plasmáticos de triglicérides durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo CEEA (Comitê de Ética em Experimentação Animal) da Universidade de Uberaba (UNIUBE), sob o número de protocolo 034/2012. Todos os procedimentos experimentais empregados neste estudo estão de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

4.2 Seleção dos Animais

Foram utilizados 32 animais, *Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar*, adultos machos, com idade média de 04 meses, provenientes do Biotério da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Campus Aeroporto. Durante o período experimental, os animais foram mantidos em biotério apropriado, acondicionados em gaiolas plásticas contendo um número máximo de 04 animais, sob temperatura ambiente e controle de luz automatizada, com período claro de 07h às 19h (Figura 2). Os animais foram alimentados com ração comercial granulada para roedores (Labina, Purina®) e água *ad libitum*.



Figura 2: Animais acondicionados em gaiolas plásticas/maravalha.
Fonte: Do Autor, (2013).

Os animais foram distribuídos em 4 grupos experimentais, com 8 animais em cada grupo, de acordo com o tratamento recebido: sedentários controles (SC), sedentários tratados com Olanzapina (SO), treinados controles (TC) e treinados tratados com Olanzapina (TO), segundo o esquema a seguir (Figura 3):

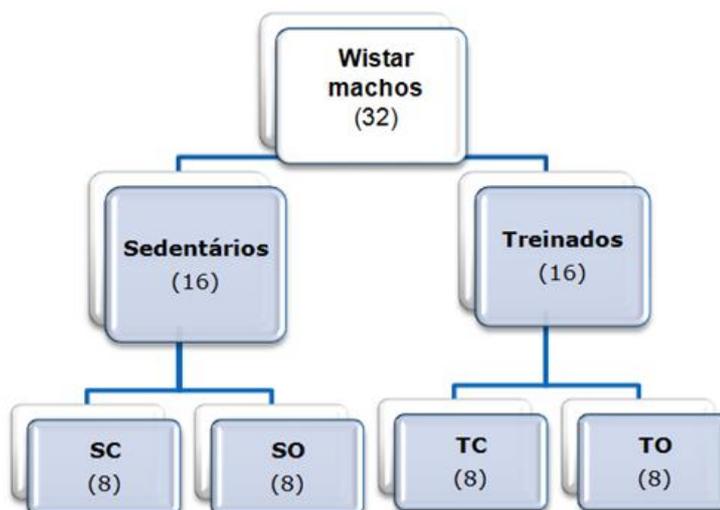


Figura 3 - Distribuição dos animais nos grupos experimentais.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.3 Administração da Olanzapina

Foram administrados 2mg/Kg de Olanzapina por animal tratado (Zapina[®]/SANDOZ), uma vez ao dia durante 60 dias, por gavagem (Figura 4), em volume final de 1 ml, tendo como veículo a água destilada. Os animais controle receberam o mesmo volume de água destilada, para validar o protocolo. Os animais pertencentes aos grupos treinados foram submetidos a exercício físico aeróbico (natação), de acordo com protocolo estabelecido por Gobatto e colaboradores (2001).



Figura 4: Animal submetido à gavagem.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.4 Pesagem dos Animais

Os animais foram pesados diária e individualmente, em uma balança digital (C&F® balanças, modelo P.3, com divisões de 1g) verificada pelo Inmetro (Figura 5).



Figura 5: Pesagem do animal.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.5 Protocolo de Exercício Físico

Antes do início do protocolo de exercício físico, os animais passaram por período de adaptação ao meio aquático. Durante 2 semanas (3 vezes/semana) os ratos foram colocados em tanque com água aquecida ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), em profundidade insuficiente para exercício físico, durante 10 minutos.

Após o período de adaptação, os animais dos grupos treinados foram submetidos às sessões de exercício físico (natação), com uma frequência de cinco vezes por semana (8 semanas consecutivas). O treinamento, propriamente dito, seguiu os parâmetros validados por Gobatto e colaboradores (2001), e estão descritos no Quadro I, sendo este um protocolo de baixa intensidade e longa duração (aeróbico). O método escolhido para obter o incremento de sobrecarga foi por meio de peso preso à cauda do animal (esferas de chumbo acondicionadas em amarras), em que o aumento de peso foi gradual e iniciou-se com 1% do peso corporal na segunda semana de treinamento, conforme protocolo. Ao término do protocolo (semana 8) a carga alcançou 6% do peso corporal.

Quadro 1- Progressão do exercício físico (natação).

Semana	Sobrecarga	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
1 ^a	0 %	10 min	15 min	25 min	35 min	45 min
2 ^a	1%	40 min	50 min	60 min	60 min	60 min
3 ^a	2%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
4 ^a	3%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
5 ^a	4%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
6 ^a	5%	30 min	30 min	35 min	40 min	40 min
7 ^a	6%	30 min	30 min	30 min	30 min	30 min
8 ^a	6%	30 min	30 min	30 min	30 min	30 min

Fonte: adaptado de Gobatto e colaboradores (2001). Sobrecarga calculada com base no peso corporal de cada animal.

Para execução do protocolo de treinamento foi utilizado um tanque de vidro, medindo 100 cm x 50 cm x 60 cm, dividido em seis baias, contendo água aquecida a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, em uma profundidade de 45 cm, suficiente para evitar que os animais encostassem a cauda no fundo dele (Figura 6). Após o treinamento, os animais

foram colocados sobre tecido absorvente para secagem, e então retornaram às gaiolas.



Figura 6: Animais em treinamento.

Fonte: Do Autor, (2013).

Os animais dos grupos sedentários (SC e SO) foram colocados no tanque de natação diariamente, durante 2 minutos. Esse procedimento teve o intuito de efetivar o efeito do exercício físico e sedimentar a não interferência do estresse aquático na pesquisa.

4.6 Análise Bioquímica

Ao final do protocolo, foi obtido um volume de 10 ml de sangue para cada grupo (*pool*), totalizando 4 amostras. Para tal, os animais foram eutanasiados por decapitação, conforme protocolo padrão do comitê de ética. O sangue coletado foi submetido a exames bioquímicos, realizados com Kits específicos: kit glicose – (ANALISA[®]); kit triglicérides (GOLD ANALISA[®]); kit colesterol (GOLD ANALISA[®]), para análise da glicemia, triglicérides e colesterol respectivamente. Em seguida foram retirados os órgãos internos, fixados por 48 horas à temperatura ambiente em solução de formalina neutra tamponada a 10%. Em seguida, os órgãos foram lavados em água corrente e processados para futuras análises histológicas, histomorfométrica e imunohistoquímica.

4.7 Análise estatística

Os parâmetros analisados no presente estudo foram comparados qualitativamente (dados bioquímicos) e quantitativamente (peso corpóreo) entre os grupos. Para os dados quantitativos foi utilizado o teste ANOVA, seguido do teste de TUKEY. Todos os parâmetros avaliados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média (\pm dpm). A diferença entre os parâmetros foi considerada significativa quando $p < 0,05$. As análises foram conduzidas utilizando-se o software SPSS.

5 RESULTADOS

5.1 Peso Corporal

Todos os animais tiveram um acompanhamento diário na obtenção de pesos corporais, no início da tarde, antes da realização do protocolo de exercício físico. Alterações de peso com significância estatística ($p < 0,05$) foram evidenciadas intergrupos (peso inicial X peso final) para aqueles tratados com o medicamento (SO e TO). Entre os grupos tratados com o medicamento, o grupo TO apresentou redução estatística significativa ($p < 0,05$) no ganho final de peso, sugerindo a eficácia do exercício físico no controle do ganho de peso corporal (Figura 7). Neste estudo, observaram-se que os animais tratados com Olanzapina apresentaram maior valor percentual de ganho de peso (SO e TO) ao final do período experimental, sendo que o ganho maior de peso proporcional ao peso inicial foi observado no grupo sedentário Olanzapina (Tabela 1) (Figura 8).

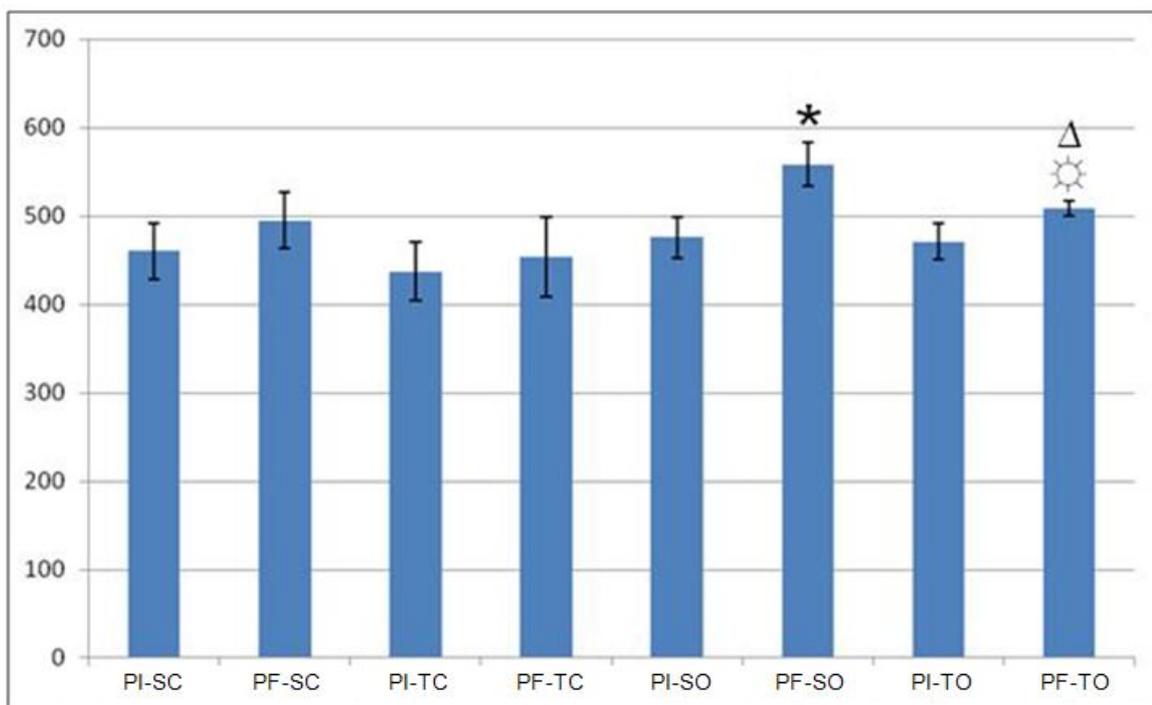


Figura 7: Dados estatísticos da evolução do peso corporal para os grupos SC, TC, SO E TO.
Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** PI – Peso inicial; PF - Peso final; Grupos: SC – Sedentário Controle; TC – Treinado controle; SO – Sedentário Controle; TO – Treinado Olanzapina. (*) - significância estatística entre período inicial e final para o grupo SO; (☀) - significância estatística entre período inicial e final para o grupo TO; (Δ) - significância estatística entre grupos SO e TO. Peso em gramas (g).

GRUPOS				
Treinamento/Tratamento	SC	TC	SO	TO
	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)
Porcentagem ganho de peso	14,6%	9,1%	21,1%	12,4%

Tabela1: Ganho de peso percentual dos animais submetidos ao protocolo experimental.

Abreviaturas: SC-sedentário controle; TC-treinado controle; SO-sedentário Olanzapina; TO-treinado Olanzapina

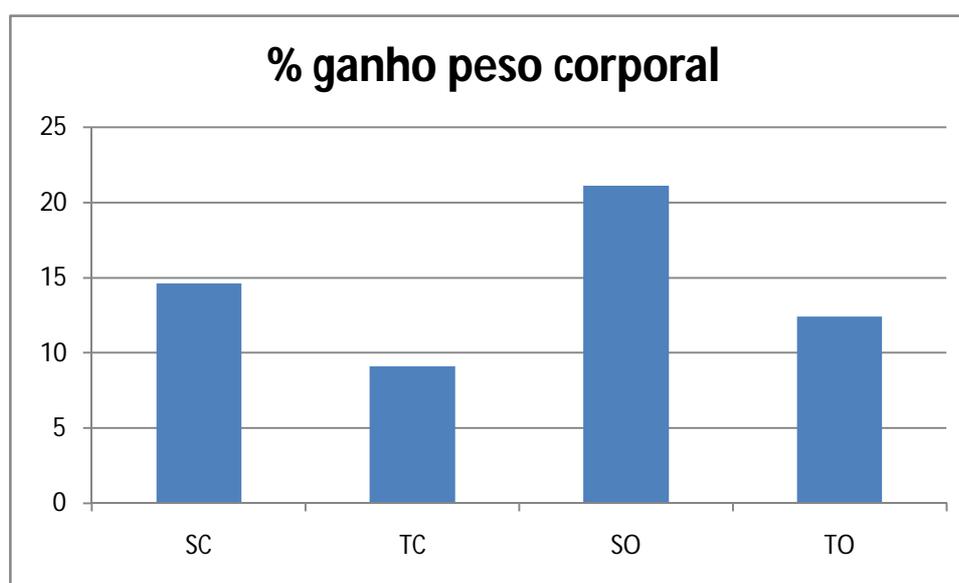


Figura 8: Comparação qualitativa entre os valores percentuais do ganho de peso ao final do protocolo de exercício físico (análise qualitativa). O exercício físico reduziu o ganho de peso em 57,2%.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina. Peso em gramas (g).

5.2 Análise Bioquímica

5.2.1 Colesterol total e triglicérides

Aumentos discretos (3 unidades de medidas) foram evidenciados nos níveis de colesterol total e triglicérides plasmáticos nos animais tratados (SO e TO), quando comparados com os não tratados com a Olanzapina (SC e TC) (análise qualitativa comparativa). Apesar de observada a redução nos valores desses marcadores bioquímicos para o grupo TO, quando comparado com o SO, tal redução não é significativa (Figura 9 e 10).

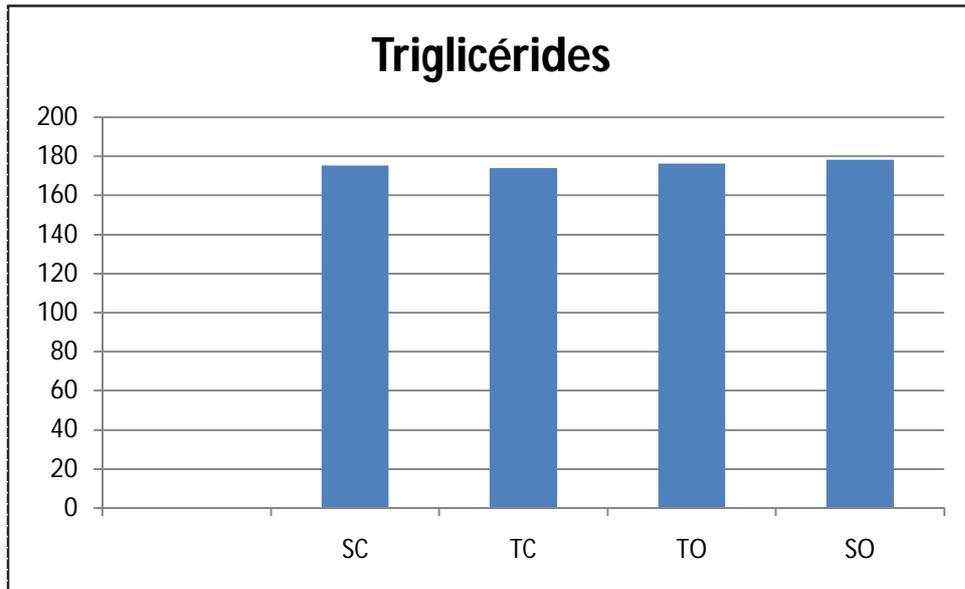


Figura 9: Comparação dos níveis de triglicérides plasmáticos para os grupos. Dados em mg/dl.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina.

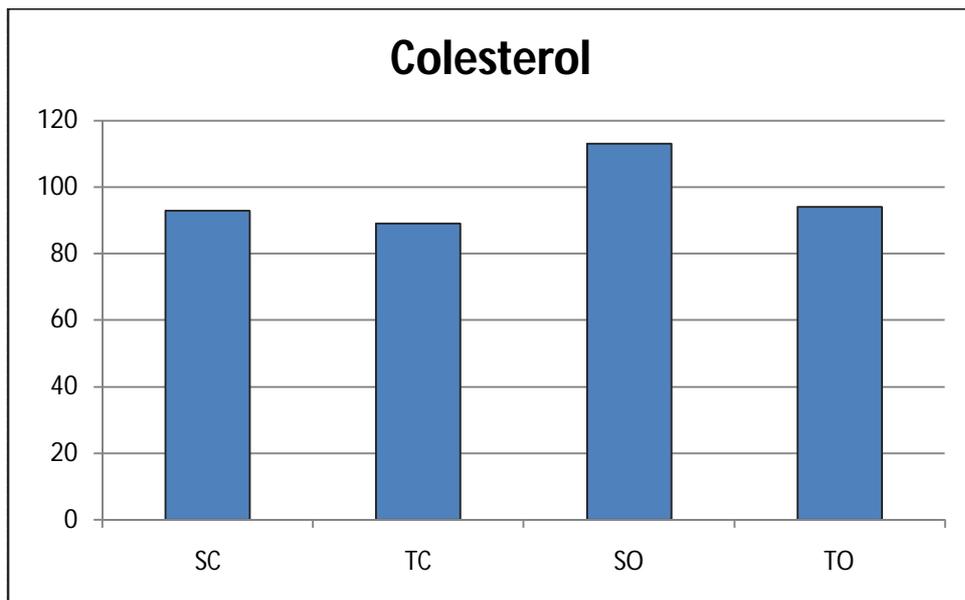


Figura 10: Comparação dos níveis de colesterol total plasmático para os grupos. Dados em mg/dl.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina.

5.2.2 Glicemia

Aumento discreto da concentração plasmática da glicose também foi evidenciado para os grupos SO e TO, quando comparados com os demais grupos

(SC e TC). Quando comparados entre si, os animais do grupo TO apresentaram uma diminuição discreta da glicemia, não considerada significativa (Figura 11).

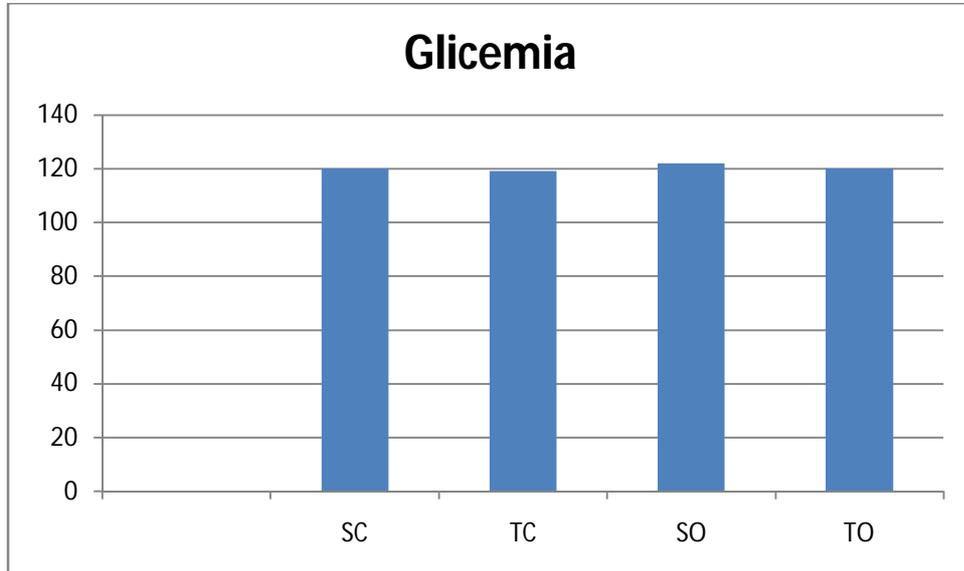


Figura 11: Comparação dos níveis da concentração de glicose plasmática para os grupos.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina. (mg/dl).

5 DISCUSSÃO

A literatura mostra que apesar de apresentarem efeitos colaterais, as drogas direcionadas ao tratamento da esquizofrenia foram um grande avanço na psiquiatria. Devido à riqueza da contribuição oferecida por essa classe de medicamentos, tratamentos direcionados à remissão de seus efeitos colaterais tornaram-se importantes alvos dos pesquisadores. A Olanzapina tem apresentado grande eficácia para o tratamento da esquizofrenia, e por isso usada em grande escala com esse propósito.

A correlação entre o tratamento com a Olanzapina e o aumento do peso corporal tem sido largamente relatada na literatura, bem como a associação desse medicamento com o aumento da glicemia, níveis plasmáticos de insulina, colesterol e triglicérides (KORO et al., 2002; SMITH et al., 2005; TEIXEIRA; ROCHA, 2006). Koro e colaboradores (2002) avaliaram dados de mais de 18.000 pacientes com esquizofrenia do Sistema de Saúde do Reino Unido e concluíram que aqueles em uso de Olanzapina apresentaram risco aumentado para desenvolvimento de alterações plasmáticas da glicose, triglicérides, colesterol e ganho de peso, quando comparados ao grupo controle ou ao grupo de pacientes em uso de antipsicóticos convencionais.

Alternativas medicamentosas e não medicamentosas têm sido abordadas para o controle da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas com o ganho de peso. O exercício físico é apontado como meio importante para esse controle, por apresentarem rápidos resultados e não interferir com a medicação antipsicótica. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto do exercício físico no controle do ganho de peso e da concentração plasmática do colesterol, triglicérides e glicose, causado pela ingestão diária de 2 mg/Kg de Olanzapina, em ratos *Wistar*.

O modelo experimental utilizado neste trabalho foi selecionado por oferecer condições adequadas para estudos de tratamento medicamentoso e exercício físico, e por se prestar, dessa forma, como ferramenta útil para o entendimento dos processos envolvidos no ganho de peso causados pelo uso de neurolépticos. A utilização de modelos animais para embasamento científico deve ser uma etapa fundamental no processo de pesquisa. Dentre os diversos modelos animais

utilizados, os ratos são os mais utilizados (AOKI et al., 1996). Concordamos com Karaharju-Suvanto (1994), que os ratos são animais de baixo custo, fácil manutenção e enquadram-se nos conceitos de bioética, para serem empregados conforme o protocolo do nosso trabalho.

A escolha do período experimental de 8 semanas mostrou-se adequada, uma vez que a literatura relata que o ganho de peso causado pelo medicamento somente se torna significativo após seis semanas (NASRALLAH, 2003). Nesse estudo selecionou-se a dosagem de 2mg/Kg baseado em trabalhos de Weston-Green, Huang e Deng (2011), que afirmam que o ganho de peso significativo somente é possível a partir dessa dosagem.

Os resultados deste trabalho demonstraram que a dosagem de 2mg/Kg de Olanzapina induziu o aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) de ganho de peso corporal. Esses resultados estão de acordo com a literatura, que reporta ganho de peso e o relaciona com alterações de saciedade e hiperfagia, além da letargia causada pelo medicamento (HAN et al., 2008; CHOI et al., 2007; KALINICHEV et al., 2005; STEFANIDIS et al., 2009). Se o raciocínio for realizado em relação à porcentagem de peso adquirido, entre o início e o final do experimento, o incremento de peso para os animais do grupo SO foi na ordem 21,1%, e do grupo TO na ordem de 12,4%, em média (Figura 8). Tais dados sugerem o potencial do exercício físico em atenuar significativamente (57, 2%) o ganho de peso causado pelo uso do medicamento.

De acordo com Eli Lilly (2008) somente quando acima de 7% em relação ao peso inicial é que o ganho de peso pode ser considerado efeito adverso relacionado ao uso do medicamento. No presente estudo houve ganho de massa acima dos 7% no decorrer da oito semanas, mostrando que o ganho de peso é significativamente maior nos grupos tratados com olanzapina.

Existe uma forte correlação entre quantidade de tecido adiposo e ganho de peso, e estudos anteriores sugerem que a Olanzapina induza ao ganho de peso graças ao aumento de deposição de gordura. A Olanzapina aumenta a quantidade de tecido adiposo em aproximadamente 30%, quando administrada em doses de 2mg/Kg (FELL et al., 2004), além de favorecer a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e o acúmulo de triglicerídeos *in vitro* (YANG et al., 2007; WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011).

Vários mecanismos têm sido propostos para o ganho de peso devido ao uso de Olanzapina, apesar de sua relevância para a indução do aumento de triglicerídeos não estar ainda totalmente esclarecido. O antagonismo dos receptores da histamina H1 é conhecido por causar ganho de peso, provavelmente devido ao aumento do apetite, e a Olanzapina possui alta afinidade por esses receptores (KROEZE et al., 2003).

O antagonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} poderiam exercer papel suplementar na responsabilidade para o ganho de peso causados pelo medicamento, mas esta correlação é fraca, já que outros representantes dessa classe de drogas, alguns inclusive com maior afinidade pelo receptor da serotonina, parecem ser mais inofensivos em relação ao ganho de peso (MEYER; KORO, 2004). Mais recentemente, substâncias endógenas relacionadas aos hábitos alimentares, como o hormônio grelina, foram correlacionados com o ganho de peso induzidos pela Olanzapina, embora a sua correlação ainda não tenha sido completamente elucidada (TOGO et al, 2003, PALIK et al. 2005, SMITH et al., 2005, WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011).

Hábitos alimentares, a expressão gênica de receptores H e substâncias endógenas relacionadas ao apetite, são, portanto, diretamente relacionados ao ganho de peso induzidos pela Olanzapina. Uma completa análise dose-resposta em relação ao ganho de peso induzidos pela Olanzapina, portanto, requer a avaliação de todos esses parâmetros em um estudo prospectivo randomizado. Fatores que alterem os parâmetros farmacocinéticos da Olanzapina, como idade e sexo, devem também ser levados em conta.

Parâmetros bioquímicos como a glicemia e perfil lipídico são relevantes na medida em que representam marcadores importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de riscos ateroscleróticos. Como a obesidade e as coronariopatias podem induzir tais alterações, é importante avaliar qual o risco que o aumento de peso induzido pela Olanzapina traz para o paciente esquizofrênico.

Os níveis plasmáticos analisados neste trabalho não apresentaram diferenças importantes entre os grupos. Valores ligeiramente menores (máximo 3 unidades de medida), e não significantes, foram evidenciados para os animais não submetidos ao tratamento com a Olanzapina (SC e TC) (Figuras 9, 10 e 11). Esses achados concordam com as informações constadas na bula do medicamento, que relatam pesquisas prévias em humanos adultos que não apresentaram alterações

significativas para esses parâmetros bioquímicos, com exceção de pacientes com prévia desregulação lipídica.

Já outros trabalhos apresentam alterações estatisticamente significantes para tais medidas bioquímicas, durante o uso da Olanzapina (DIEHL, 1991; PUCCINI et al., 1996; COLLAZO-CLAVELL, 1999; SIMPSON et al., 2001), o que evidencia a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto. Acredita-se que o tempo de 8 semanas, estabelecido neste trabalho, possa ter sido insuficiente para demonstrar alterações significativas nesses marcadores. Nesse contexto, em que o uso do medicamento em longo prazo podem trazer alterações importantes das concentrações plasmáticas de glicose, triglicérides e colesterol total, o exercício físico continua sendo importante candidato para controle dessas alterações.

O metabolismo dos carboidratos tem sido alvo de estudos envolvendo indivíduos com algum tipo de patologia ou em situações de estresse. O exercício físico exige do corpo adaptações diversas para a manutenção da homeostase, assim como o suprimento de substratos metabólicos necessários para a continuidade do exercício. Algumas dessas adaptações envolvem o aumento da glicogenólise nos músculos e a elevação da captação de glicose (HAYASHI, 1997).

O exercício físico causa redução da glicemia, como uma resposta aguda ao estímulo (GUYTON; HALL, 2002).

Segundo Santos (2006), a intensidade é uma variável determinante para a resposta glicêmica, uma vez que exercícios extenuantes e por período prolongado podem aumentar a resistência periférica à insulina devido a eventos mediados por lesão celular e respostas inflamatórias. Isso justifica a escolha do protocolo de baixa intensidade e longa duração, selecionada para esse trabalho, o que evitaria o aumento da resistência insulínica e, conseqüentemente os aumentos da glicemia plasmática.

Em pacientes tratados com a olanzapina, que desenvolvem hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, existe o aumento de risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, aterosclerose e cardiopatia isquêmica. Já a hiperglicemia pode induzir a uma possível elevação do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo II. Como ambas alterações acompanham o ganho de peso, nossos resultados corroboram para a utilização do exercício físico na redução do ganho de peso e na prevenção de doenças cardiovasculares, em pacientes esquizofrênicos medicados com a Olanzapina.

Além do importante controle na redução da morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares, o exercício físico proporciona recreação, condicionamento e estimulação psicomotora, o que pode auxiliar o desenvolvimento da percepção da autoimagem, socialização, inserção de regras, autoestima, dentre outros aspectos, que se encontram comprometidos no indivíduo com esquizofrenia. Nesse contexto, a natação buscará contribuir na retomada de consciência da realidade pessoal do indivíduo, possibilitando-o em assumir o seu próprio crescimento psíquico, em valorizar a disponibilidade corporal, a perfeição de ajustamento, a autonomia e o investimento relacional (FIGUEIREDO, 2005).

Desde o início do século XXI, os benefícios da prática de atividade física para indivíduos com esquizofrenia são abordados. Embora os resultados ainda não sejam esclarecedores quanto à ação fisiológica precisa do exercício físico no comportamento total do doente mental, pesquisas apontam consequências positivas na relação entre a atividade física e a esquizofrenia. Sabe-se que os exercícios aeróbicos interferem em, além da dopamina, importantes neurotransmissores envolvidos no humor e na ansiedade (SLOBODA, 2003).

A literatura reporta resultados positivos encontrados em relação ao exercício físico em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em que se podem observar mudanças significativas no funcionamento psicológico, na comunicação, no interesse pessoal, na animação e na motivação do indivíduo analisado, além de melhoras na condição cardiorrespiratória e na diminuição da lentidão motora e tensão muscular (BORGES, 2004).

As evidências experimentais deste trabalho sugerem que a natação, como exercício físico, parece adequada para o controle do ganho de peso causado pelo uso de Olanzapina, bem como para controle das alterações bioquímicas que podem surgir pelo uso do medicamento, porém estudos complementares fazem-se necessários, devido à complexidade dos efeitos do medicamento, das possibilidades de dosagens e da grande possibilidade combinatória de protocolos de exercícios físicos.

Considerando as características acima mencionadas, verificamos propriedades relevantes do emprego do exercício físico moderado e de média duração neste estudo, uma vez que se evidenciou potencial capacidade de controle de alterações de peso e medidas bioquímicas por parte do treinamento. Essas características favoráveis contribuem para a indicação do exercício físico como

alternativa não medicamentosa para o controle de efeitos colaterais causados pelo uso da Olanzapina, com resultados animadores e grandes perspectivas de sucesso em sua aplicação. Futuras pesquisas com metodologia específica para a identificação de outras modalidades de exercícios físicos, que promovam o papel dos neurotransmissores centrais no controle da saciedade e do ganho de peso, além da possibilidade de elucidação de mecanismos centrais da olanzapina interagindo com modalidades de exercícios, poderão complementar os resultados obtidos neste experimento, elucidando melhor a correlação entre exercício físico e o controle dos efeitos colaterais causados pelo medicamento.

7 CONCLUSÃO

Em conformidade com os objetivos propostos, os resultados obtidos, dentro das condições experimentais desta pesquisa, demonstraram que a natação, como exercício físico aeróbico, pode ser sugerida como alternativa não medicamentosa para o controle do ganho de peso e possível controle das alterações plasmáticas da glicose, colesterol e triglicérides, causadas pelo uso da Olanzapina.

REFERÊNCIAS

Akhtar, S.; Gilani, S.T.S.; Hasan, N. Persistence of chlorpyrifos and fenprothrin alone and in combination with fertilizers in soil and their effect on soil microbes. **Pak. J. Bot.**, 2004. 36(4): 863-870.

Allison, D.; Mentore, J.; Heo, M.; Chandler, L.; Cappelleri, J.; Infante, M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. **The American Journal of Psychiatry**. 1999;156:1686–96.

Allison, D. B.; Newcomer, J.W.; Dunn, A. L.; Blumenthal, J.A.; Fabricatore, A. N.; Daumit, G. L.; et al. Obesity among those with mental disorders: a national institute of mental health meeting report. **American Journal of Preventive Medicine** 2009;36:341–50.

Almeida, B.; Ferreira, S. R. G. **Epidemiologia**. In: Claudino AM, Zanella MT. Transtornos alimentares e obesidade. Barueri, SP: Manole; 2005. p. 185-93.

Álvarez-Jiménez, M.; Hetrick, S. E.; González-Blanch, C.; Gleeson, J. F.; McGorry, P. D. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Psychiatry**. 2008;193(2):101-7.

Aoki, A.; Yoshino, T.; Ohino, J; Bando, K. **The effects of mis-irradiation of the Er: YAG laser on soft and bone tissues**. In: CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR LASERS IN DENTISTRY, 5. Jerusalem, 5-9 May, 1996. p. 27-32.

Barauna, V. G.; B. Junior, M. L.; Costa Rosa, L. F. B. P.; Casarini, D. E.; Krieger, J. E.; Oliveira, E. M. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, vol.32, p. 249-54, 2005.

Bolster, D. R.; Kubica, N.; Crozier, S. J.; Williamson, D. L.; Farrell, P. A.; Kimball, S. R.; Jefferson, L. S. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. **J Physiol**, vol.553, n.1, p. 213–20, 2003.

Borges, K. E. C. Influência da atividade física na qualidade de vida dos sujeitos com transtornos mentais: estudo realizado nos Centros de Convivência do Município de Belo Horizonte. 2004. Tese (**Doutorado em Ciência do Desporto**) – Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física, Universidade do Porto, Porto. 2004.

Bressan, R. A.; Erlandsson, K.; Jones, H. M.; Mulligan, R. M.; Flanagan, R.; Eil, P.J.; et al. Selective D2/D3 dopamine receptor occupancy is sufficient for atypical antipsychotic effect. An in vivo quantitative [123I]-epidepride single photon emission tomography (SPET) study of amisulpride treated patients. **Am J Psychiatry**. 2003;160(8):1413-20.

- Buckley, P. F.; Stahl, S. M. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or Cul de sac? **Acta Psychiatrica Scandinavica**. 2007;115(2):93-100.
- Carvalho, J. F.; Masuda, M. O.; Pompeu, F. A. M. S. Method for diagnosis and control of aerobic training in rats based on lactate threshold. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part A, v.140, p. 409-413, 2005.
- Casey, D. E. Dislipidemia e medicamentos antipsicóticos atípicos. **J Clin Psychiatry**. de 2004; 65. (Suppl 18):27-35
- Choi, S.; DiSilvio, B.; Unangst, J.; Fernstron, J.D. Effect of chronic infusion of olanzapine and clozapine on food intake and body weight gain in male and female rats. **Life Sciences**, 81:1024-1030. 2007.
- Coffey, V. G.; Hawley, J. A. The molecular bases of training adaptation. **Sports Med**. 37: 737–763. 2007.
- Coccarello, R.; Moles, A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. **Pharmacology & Therapeutics**. 2010;127:210–51.
- Coggan, R. A.; Williams, B. D. **Metabolic adaptations to endurance training: substrate metabolism during exercise**. In: HARGREAVES, M. (Ed.). Exercise Metabolism. 1º ed. United States of America: Human Kinetics Publishers, 1995.
- Cortright, R. N.; Dohm, G. L. Mechanisms by which insulin and contraction stimulate glucose transport. **Canadian Journal Applied Physiology**, 22, 519-530. 1997.
- Deng, C.; Weston-Green, K.; Huang, X. F. **The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain?** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2010;34:1–4.
- Elkis, H.; Gama, C.; Suplicy, H.; Tambascia, M.; Bressan, R.; Lyra, R. et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Rev Bras Psiquiatr**. 30 (1):77-85. 2008.
- Elkis, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Rev Bras Psiquiatr**. 22(Supl 1):23-6. 2000.
- Faulkner, G.; Soundy, A. A.; Lloyd, K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. Faculty of Physical Education and Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. **Acta Psychiatr Scand**. Nov;108(5):324-32. 2003.
- Figueiredo, I. C. B. **A importância do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças de 2 a 4 anos**. Rio de Janeiro, 2005.

- Freire, T. O. et al. Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. **Rev Bras Med Esp** - Vol. 14, 2008.
- Gobatto, C. A.; Rostomde Melo, M. A.; Sibuya, C. Y.; Azevedo, J. R.; Santos, L. A.; Kokubun, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology**. Part A, v.130, p. 21-27, 2001.
- Gokcel, A.; Gumurdulu, Y.; Karakose, H.; Melek-Ertorer, E.; Tanaci, N.; Basciltutuncu, N.; Guvener, N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. v. 4, p.49-55, 2002.
- Goldberg, I. J.; Elliot, D. L. The effect of exercise on lipid metabolism in men and women. **Sports Med.**, v 4, p. 307-21, 1987.
- Gorenstein, Clarice; Scavone, Cristóforo. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol. 21 n.1 São Paulo Jan./Mar. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000100012> Acesso em: 20 out. 2013.
- Graham, K. A.; Perkins, D. O.; Edwards, L. J.; Barrier Jr, R. C. et al. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. **The American Journal of Psychiatry**. 162:118. 2005.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Han, M.; Deng, C.; Burne, T. H. J.; Newell, K. A.; Huang, X. F. Short and long term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. **Psychoneuroendocrinology**. 33:569-580. 2008.
- Hanson, P.; Kochan, R. **Exercise and Diabetes**. *Prim care*, v. 10, p.653-62, 1983.
- Hansen, A. K.; Fischer, C.P.; Plomgaard, P.; Andersen, J.L.; Saltin, B.; Pedersen, B.K. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. **J. Appl. Physiol**. 98: 93–99, 2005.
- Haro, J. M.; Novick, D.; Suarez, D.; Roca, M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. **Journal of Psychiatric Research**. 43:265–73. 2009.
- Harvey, P. D.; Keefe, R. S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. **Am J Psychiatry**. 158:176-84. 2001.
- Hayashi, T.; Wojtaszewski, J. F. P.; Goodyer, L.J. Exercise regulation of glucose transportin skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. v.273, p.1039-1051, 1997.

Holt, R. I.; Peveler, R. C.; Byrne, C. D. A esquizofrenia, síndrome metabólica e diabetes. Sub-divisão Endocrinology & Metabolism, Fetal Origins do Adulto Divisão de Doenças, da Escola de Medicina da Universidade de Southampton, Southampton, Reino Unido. **Diabet Med.** 21 (6):515-23. Jun 2004.

Houmard, J.A. et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. **J. Appl Physiol.** v. 96, p.101-106, 2004.

Hegarty, J. D.; Baldessarini, R. J.; Tohen, M.; Waternaux, C.; Oepen, G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. **Am J Psychiatry.** 151:1409-16. 1994.

Hippius, H. A historical perspective of clozapine. **J Clin Psychiatry.** 60 (Suppl 12): 22-3. 1999;

Huang, X. F.; Han, M.; Huang, X.; Zavitsanou, K.; Deng, C. Olanzapine differentially affects 5-HT_{2A} and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. **Behavioural Brain Research.** 171:355-62. 2006;

Huang, X. F.; Deng, C.; Zavitsanou, K. Neuropeptide Y mRNA expression levels following chronic olanzapine, clozapine and haloperidol administration in rats. **Neuropeptides.** 40:213-9. 2006.

Kalinichev, M.; Rourke, C.; Daniel, A. J.; Grizzle, M. K.; Britt, C. S.; Ignar, D. M.; Jones, D. N. C. Characterisation of olanzapine induced weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight and prolactin secretion in female rats. **Psychopharmacology,** 182:220-231. 2005.

Keefe, R. S. E.; Young, C. A.; Rock, S. L.; Purdon, S. E.; Gold, J. M.; Breier, A. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. **Schizophrenia Research.** 81:1-15. 2006.

Kluge, M.; Schuld, A.; Schacht, A.; Himmerich, H.; Dalal, M. A.; Wehmeier, P. M. et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. **Psychoneuroendocrinology.** 34:118-28. 2009.

Koro, C. E.; Fedder, D. O.; L'Italien, G. J.; Weiss, S. S.; Magder, L. S.; Kreyenbuhl, J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes mellitus among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. **BMJ.** 2002;325(7358):243. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-81082006000200011&script=sci_arttext> Acesso em: set. 2013.

Krall, L.D.; Joslin, A.P. **General plan of treatment and diet regulation.** In: JOSLIN'S diabetes mellitus. 11 ed. Philadelphia, Lea & fabiger, 1973. p. 255-85.

Kroeze, W.; Hufeisen, S.; Popadak, B.; Renock, S.; Steinberg, S. P.; Ernsberger et al. Afinidade do receptor H1-histamínico prevê ganho de peso a curto prazo para medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. **Neuropsychopharmacology.** 2003,28 : 519-526.

Leucht, S.; Komossa, K.; Rummel-Kluge, C.; Corves, C.; Fome, H.; Schmid, F.; Asenjo, L. C.; Schwarz, S.; Davis, J. M. Uma meta-análise de comparações cabeça-de-cabeça de antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. **Am J Psychiatry**. 2009b; 166:152-163.

Li, Z.;Reinisch, L.; Van de Merwe, W. Ablação óssea com Er: YAG e laser de CO 2: estudo dos efeitos térmicos e acústicos. **Lasers Surg Med**. 1.992; 12:79-85.

Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; Perkins, D. O., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **The New England Journal of Medicine**. 2005;353:1209–23.

Lindenmeyer, A. et al. Interventions to improve adherence to medication in people with type-2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [S.I.], v. 31, p. 409-419, 2006.

Liu, J. L.; Kulakofsky, J.; Zucker, I. H. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. **J Appl Physiol**, vol.92,p. 2403–8, 2002.

Luciano, E.; Carneiro, E. M.; Carvalho, C. R.; Car-valheira, J. B. C.; Peres, S. B.; Reis, M. A.; Velloso, L. A. (2002). Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology**, 147, 149-157. doi: 10.1530/eje.0.1470149

McEvoy, J. P.; Lieberman, J.A.; Stroup, T. S.; Davis, S. M.; Meltzer, H. Y.; Rosenheck, R. A. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. **American Journal of Psychiatry**. 2006;163(4):600.

Matsui-Sakata, A.; Ohtani, H.; Sawada, Y. A análise baseada em ocupação Receptor das contribuições de vários receptores para antipsicóticos induzida por ganho de peso e diabetes mellitus. **Drogas Metab Pharmacokinet**. 2005, 20: 368-378.

Medeiros, A.; Gianolla, R. M.; Kalil, R. M. P.; Bacurau, R. F. P.; Rosa, L. F. B. C.; Negrão, C. E.; Brum, P. C. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Rev. Paul. Educ. Fís**, vol.14, n.1, p. 7-15, 2000.

Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamineD-1, D-2 and serotonin-2 pKi values. **J Pharmacol Exp Ther**.1989; 51:238-46.

Meltzer, H. Y. Putting metabolic side effects into perspective risks: versus benefits of atypical antipsychotics. **J Clin Psychiatry**, 62(27): 35-9, 2001.

McGrath, J.; Saha, S.; Welham, J.; Saadi, O. E.; MacCauley, C.; Chant, D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the

influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC. Med.** 2004;2:13-35.

McGrath, J.; Saha, S.; Chan, D.; Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiol Rev.** 2008;30:67–76

Möller, H. J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. **World J Biol Psychiatry.** 2000;1:75-91.

Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. **Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas.** Medicina, Ribeirão Preto. 2007;40:63-71.

Minet-Ringuet, J.; Even, P. C.; Goubern, M.; Tomé, D. De Beaurepaire, R. **Long term treatment with olanzapine mixed with the food in male rats induces body fat deposition with no increase in body weight and no thermogenic alteration.** Appetite 2006;46:254–62.

Miyasaka, K.; Ichikawa, M.; Kawanami, T.; Kanai, S.; Ohta, M.; Sato, N.; Ebisawa H.; Funakoshi, A. Physical activity prevented age-related decline in energy metabolism in genetically obese and diabetic rats, but not in control rats. **Mechanisms of Ageing and Development**, vol.124, p. 183-90, 2003.

Nasrallah, H.A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. **Psychoneuroendocrinology.**2003; 28:83-96.

Neto, P. R. O. et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on coronary heart disease risk in elderly diabetican hypertensive patients. **J. Pharmaceut. Sci.**, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 249-263, 2011.

Newcomer, J. W.; Haupt, D. W. The metabolic effects of antipsychotic medications. **Can J Psychiatry.** 2006.

NICE - National Institute for Clinical Excellence - Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. **Technology Appraisal Guidance.** 43, Londres (www.nice.org.uk), 2002.

Noakes, T. D. The limits of endurance exercise. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 101, p. 408-417, 2006.

Novelli, M.; Poci, A.; Skalicky, M.; Viidik, A.; Bergamini, E.; Masiello, P. Effects on long-life exercise on circulating free fatty acids and muscle triglyceride content in aging rats. **Experimental Gerontology**, vol.39, p. 1333-40. 2004.

Oliveira, C. A. M.; Luciano, E.; Mello, M. A. R. The role of exercise on long-term effects of alloxan administered in neonatal rats. **Experimental Physiology.** n. 90, p. 79-86, 2005.

Pereira, B.; Costa, R. L. F. B.; Safi, D. A.; Medeiros, M. H. G.; Curi, R.; Bechara, E. J. H. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in muscle

and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. **Physiol. Behav.** n. 56, p. 1095-1099, 1994.

Reynolds, G. P.; Kirk, S. L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. **Pharmacology & Therapeutics.** 2010; 125:169–79.

Robinson, D. G.; Woerner, M. G.; Alvir, J. M.; Geisler, S.; Koreen, A.; Sheitman, B.; Chakos, M.; Mayerhoff, D.; Bilder, R.; Goldman, R.; Lieberman, J. A. Predictors of relapse following response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. **ArchGenPsychiatry.** 1999;56:241-7.

Roeder, M. A. **Atividade física, saúde mental e qualidade de vida.** Rio de Janeiro: Shape; 2003.

Rummel-Kluge, C.; Komossa, K.; Schwarz, S.; Hunger, H.; Schmid, F.; Kissling, W.; Davis, John M.; Leucht, S. **Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons.** The Author 2010. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center. Schizophrenia Bulletin Advance Access published May 31, 2010.

Saha, S.; Chant, D.; Welham, J.; McGrath, J.A systematic review of the prevalence of schizophrenia. **PLOS Medicine.** 2005;2(5).

Santos, R. V. T.; Caperuto, E. C.; Rosa, L. F. B. C. Efeitos do aumento na sobrecarga de treinamento sobre parâmetros bioquímicos e hormonais em ratos. **Revista Brasileira Med.** Esp. v. 12, n. 3, p.145, 2006.

Sartorius, N. **One of the last obstacles to better mental health care: the stigma of mental illness.** In: Guimón J, Fischer W, Sartorius N, editors. The image of madness: the public facing mental illness and psychiatric treatment. Geneva: Karger. 1999. p. 96-104.

Schultz, P. W.; Nolan, J. M.; Cialdini, R. B.; Goldstein, N. J.; Griskevicius, V. The Constructive, Destructive, and Reconstructive Power of Social Norms. **Psychological Science.** California state university, San Marco. 2007.

Schleimer, S. B.; Johnston, G. A. R; Henderson, J. M. Novel oral drug administration in an animal model of neuroleptic therapy. **Journal of Neuroscience Methods.** 2005;146:159-64.

Shona, L. Kirk; Glazebrook, John; Grayson, Ben; Neill, Joanna C.; Reynolds, Gavin P. Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5HT_{2C} and histamine H₁ receptors. **Journal: Psychopharmacology,** vol. 207, no. 1, pp. 119-125, 2009.

Simpson, S. W.; Baldwin, R. C.; Burns, A.; Jackson, A. Regional cerebral volume measurements in late-life depression: relationship to clinical correlates, neuropsychological impairment and response to treatment. **International Journal of Geriatric Psychiatry,** 16(5), 469-476. 2001.

SLOBODA, R. Atividade física e esquizofrenia: percepção dos pais ou responsáveis. 2003. Dissertação (**Mestrado em Educação Física**) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina. 2003.

Smith, R. C.; Lindenmayer, J.; Bark, N.; Warner-Cohen, J.; Vaidhyanathaswamy, S.; Khandat, A. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.8, p.183-94, 2005.

Stefanidis, A.; Verty, A. N. A.; Allen, A. M.; Owens, N. C.; Cowley, M. A.; Oldfield B. J. **The role of thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain.** *Obesity* 17:16-24. 2008.

Stip, E. **Happy birthday neuroleptics! 50 years later:** la folie du doute. *Eur Psychiatry*. 2002;17:115-9.

Tandon, R.; Keshavan, M. S.; Nasrallah, H. A. **Schizophrenia, “Just the Facts”:** what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res*. 2008;100(1):4-19.

Teixeira, P. J. R.; Rocha, F. L. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. 28: 186-196. 2006.

Thornicroft, G.; Brohan, E.; Rose, D.; Sartorius, N.; Leese, M. Padrão global de discriminação experimentada e antecipada contra pessoas com esquizofrenia: estudo transversal. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**. 2009;12(1):141-60.

Van der Zwaal, E. M.; Luijendijk, M. C. M.; Evers, S. S.; laFleur, S. E.; Adan, R. A. H. Olanzapine affects locomotor activity and meal size in male rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. 2010;97(1):130-7.

Vestri, H. S.; Maianu, L.; Moellering, D. R.; Garvey, W. T. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. **Neuropsychopharmacology**. 2007; 32:765-72.

Vidarsdottir, S.; Roelfsema, F.; Streefland, T.; Holst, J. J.; Rehfeld, J. F.; Pijl, H. Short-term treatment with olanzapine does not modulate gut hormone secretion: olanzapine disintegrating versus standard tablets. **European Journal of Endocrinology**. 2010;162:75–83.

Weston-Green, K.; Huang, X. F.; Han, M.; Deng, C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in the dorsal vagal complex of rats: implications for olanzapine-induced weight gain. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**. 2008;11:827–35.

Weston-Green, K.; Huang, X. F.; Deng, C. Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. **Behavioural Brain Research**. 217 (2011) 337–346.

Wirshing, D. A.; Boyd, J. A.; Meng, L. R.; Ballon, J. S.; Marder, S. R.; Wirshing, W. C. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. **J Clin Psychiatry**. 63 (10): 856-865, 2002.

Yang, L. H.; Chen, T. M.; Yu, S. T.; Chen, Y. H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Pharmacological Research**. 2007;56:202–8.

Zipursky, R. B.; Gu, H.; Green, A. I.; Perkins, D. O.; Tohen, M. F.; McEvoy, J. P. et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. **British Journal of Psychiatry**. 2005;187:537–43.

UNIVERSIDADE DE UBERABA
PROPEPE – PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
MESTRADO EM ODONTOLOGIA

OLDAIR DONIZETE GALENI

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DOSAGEM DO
COLESTEROL TOTAL, GLICOSE E TRIGLICÉRIDES, APÓS ADMINISTRAÇÃO
DE OLANZAPINA ASSOCIADA A EXERCÍCIO FÍSICO
EM RATOS *Wistar***

UBERABA- MG
2013

OLDAIR DONIZETE GALENI

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DOSAGEM DO
COLESTEROL TOTAL, GLICOSE E TRIGLICÉRIDES, APÓS ADMINISTRAÇÃO
DE OLANZAPINA ASSOCIADA A EXERCÍCIO FÍSICO
EM RATOS *Wistar***

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade de Uberaba - UNIUBE, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração biopatologia.

Orientador: Prof. Dr. José Bento Alves
Coorientadora: Profa. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva

UBERABA-MG
2013

Galení, Oldair Donizete

G132a Análise da variação do peso corporal e dosagem do colesterol total, glicose e triglicérides após administração de olanzapina associada a exercício físico em ratos wistar / Oldair Donizete Galeni. - 2013.

49 f., il. -

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade de Uberaba, 2013.

Orientador: Prof. Dr. José Bento Alves

Co-orientadora: Profa. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva

1. Metabolismo. 2. Síndrome metabólica. 3. Glicose. 4. Glicemia.
5. Colesterol total. 6. Triglicérides. 7. Exercício físico. 8. Olanzapina.
II. Alves, José Bento. III. Silva, Elisângela Ribeiro da. IV. Título.

CDD 612.39

Ata da Sessão Pública de defesa de dissertação para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Biopatologia, a que se submeteu o aluno Oldair Donizete Galeni – matrícula 6102985, orientado pelo Prof. José Bento Alves

Aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e treze, às 09 horas, na sala 2C02 da na Universidade de Uberaba, reuniu-se a Comissão Julgadora da defesa em epígrafe indicada pelo o Colegiado do Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade de Uberaba, composta pelos Professores Doutores: José Bento Alves - **Presidente**, Tony de Paiva Paulino e Álvaro Ribeiro Barale, para julgar o trabalho do candidato Oldair Donizete Galeni, apresentado sob o título: **“Análise da variação do Peso Corporal e Dosagem do Colesterol Total, Glicose e Triglicérides após Administração de Olanzapina Associável a Exercício Físico em Ratos Wistar”**. O Presidente declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros da Comissão Julgadora. A seguir o candidato dissertou sobre o seu trabalho e foi arguido pela Comissão Julgadora, tendo a todos respondido às respectivas arguições. Terminada a exposição, a Comissão reuniu-se e deliberou pelo seguinte resultado:

APROVADO

REPROVADO (anexar parecer circunstanciado elaborado pela Comissão Julgadora)

Para fazer jus ao título de MESTRE EM ODONTOLOGIA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO BIOPATOLOGIA, a versão final da dissertação, considerado aprovado devidamente conferida pela Secretaria do Mestrado em Odontologia, deverá ser entregue à Secretaria dentro do prazo de 30 dias, a partir da data da defesa. O aluno Aprovado que não atender a esse prazo será considerado Reprovado. Após a entrega do exemplar definitivo, o resultado será homologado pela Universidade de Uberaba, conferindo título de validade nacional aos aprovados. Nada mais havendo a tratar, O Senhor Presidente declara a sessão encerrada, cujos trabalhos são objeto desta ata, lavrada por mim, que segue assinada pelos Senhores Membros da Comissão Julgadora, pelo Coordenador do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE, com ciência do aluno. Uberaba, aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e treze.

Prof. Dr. José Bento Alves _____

Prof. Dr. Tony de Paiva Paulino _____

Prof. Dr. Álvaro Ribeiro Barale _____

Prof. Dr. Cesar Penazzo Lepri _____
Vice-Coordenador do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE

Flávia Michele da Silva _____
Secretária do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE

Ciência do Aluno: _____

Dedico aos meus pais, que me ensinaram
a perseguir meu ideal com dedicação e
coragem: minhas referências!

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por me amparar nos momentos difíceis, dando-me força interior para superar as dificuldades, mostrando os caminhos nas horas incertas e suprindo-me todas as necessidades.

Modificamo-nos a cada tentativa de buscar respostas às nossas aflições de 'pesquisador'. Para aqueles que compartilham conosco desse momento, que parece interminável e enigmático, que só se torna realizável graças a muitas pessoas que participam, direta ou indiretamente, mesmo sem saber realmente o que e para que nos envolvemos em pesquisa. E é a essas pessoas que gostaria de agradecer:

Ao meu orientador Prof. Dr. José Bento Alves, pela confiança referente ao presente trabalho, além da indiscutível amizade e compreensão em momentos difíceis. Obrigado pela oportunidade e privilégio que me foi dado quando aceitou este trabalho, e pelas suas orientações que contribuíram para o enriquecimento da minha formação acadêmica e científica.

Um agradecimento especial à minha coorientadora Dra. Elisangela Ribeiro da Silva, pela dedicação e disponibilidade no apoio, na partilha do saber e nas valiosas contribuições para o trabalho. Sua sabedoria foi essencial para que eu chegasse ao fim deste trabalho com um enorme sentimento de satisfação.

Aos meus pais, Helena e Antônio, pelos momentos de plenitude e apoio familiar incondicionais. Obrigado pela generosidade e simplicidade, por acreditarem em mim, mesmo quando eu mesmo não acreditava. Vocês são minha fortaleza e por isso dedico minha eterna gratidão!

Às minhas irmãs, Ângela e Angélica, pelo amor, cumplicidade e incentivo constante em minha vida. Obrigado por estarem ao meu lado sempre!

À Lucélia Santos, agradeço o olhar único e verdadeiro, apoiando-me indiscutivelmente!

Ao bioterista e amigo Luiz Fernando pelo apoio técnico excepcional.

A todos os colegas de mestrado e professores pelo convívio e aprendizado.

E, por fim, a todos aqueles que, por um lapso, não mencionei, mas que colaboraram para esta pesquisa: abraços fraternos a todos!

*Como é feliz o homem que acha a sabedoria,
o homem que obtém entendimento,
pois a sabedoria é mais proveitosa do que a prata e rende mais
do que o ouro.
É mais preciosa do que rubis;
nada do que você possa desejar se compara a ela.*

RESUMO

A obesidade nos pacientes com esquizofrenia pode levar à perda da autoestima, ao isolamento social e à estigmatização; além de estar fortemente associada à *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e consequente doença cardiovascular. O impacto econômico da obesidade também é considerável. Estimativas de países desenvolvidos apontam os custos com obesidade como um dos mais altos, em torno de 6% ou mais das despesas totais com saúde. A Olanzapina está relacionada a alguns efeitos colaterais indesejáveis como os distúrbios de utilização da glicose (metabólicos), do metabolismo de lipídios e ganho de peso. Nesse cenário, intervenções não farmacológicas têm sido pleiteadas, e o exercício físico é apontado, há pelo menos uma década, como importante para a perda e/ou o controle de peso e seus fatores associados, em curto prazo. O objetivo desse trabalho foi avaliar a influência do exercício físico no controle do ganho de peso, glicemia e valores plasmáticos de colesterol total e triglicérides em ratos *Wistar*, tratados com Olanzapina. Foram coletados dados referentes ao peso corporal e às concentrações plasmáticas da glicose, colesterol total e triglicérides, a partir do sangue de animais, divididos em 4 grupos: SC – sedentários controle (n=08); TC – treinados controle (n=08); SO – sedentários Olanzapina (n=08) e TO - treinados Olanzapina (n=08). Os animais treinados foram submetidos à natação como exercício físico durante 8 semanas, 5 vezes por semana. Os resultados demonstraram que o uso do medicamento aumenta o peso corporal em aproximadamente 21%, porém não proporciona alterações significativas nas concentrações de glicemia, colesterol total e triglicérides, quando administrado durante 8 semanas. O presente estudo, pelo que foi exposto e evidenciado através dos resultados obtidos, demonstrou também que o exercício físico aeróbico em ratos *Wistar* é capaz de reduzir o ganho de peso causado pelo uso do medicamento.

Palavras-chave: Glicose, Natação, Neuroléptico, Padrões bioquímicos, Síndrome metabólica.

ABSTRACT

Obesity in patients with schizophrenia can lead to loss of self-esteem, social isolation and stigmatization, as well as being strongly associated with diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and consequent cardiovascular disease. The economic impact of obesity is also considerable. Estimates from developed countries show costs obesity as one of the highest, around 6 % or more of total spending on health. olanzapine is related to some undesirable side effects such as disorders of glucose utilization, lipid metabolism and gain weight. In this scenario, non-pharmacological interventions have been pled, and exercise is pointed out, at least a decade ago, as important for the loss and / or weight control and associated factors in the short term. The aim of this study was to evaluate the influence of exercise in controlling weight gain, glycemia and plasma cholesterol and triglyceride levels in *Wistar* rats treated with olanzapine. Data on body weight and plasma concentrations of glucose, cholesterol and triglycerides were collected from the blood of animals divided into 4 groups: SC - sedentary control (n = 08), CT - trained control (n = 08), SO - sedentary olanzapine (n = 08) and TO - trained olanzapine (n = 08). Trained rats were subjected to swimming exercise for 8 weeks, 5 times a week. Comparative values of body weight, glycemia, total cholesterol and triglycerides showed that the drug increases the body weight and the concentrations of the markers analyzed. The present study, which was exposed and evidenced throughout results obtained, also established that aerobic exercises are able to reduce weight gain caused by drug use in *Wistar* rats

Keywords: Biochemistry standard, Glucose, Metabolic syndrome, Neuroleptic, Swimming.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT _{2c}	-	Receptores serotoninérgicos
CEEA	-	Comitê de Ética em Experimentação Animal
D ₂	-	Receptor dopaminérgico
GABA _A	-	Ácido Gama-Aminobutírico A
H ₁	-	Histamínico
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade
MAO	-	Monoaminaoxidase
MFEL	-	Máxima fase estável do lactato
SC	-	Sedentário controle
SO	-	Sedentário Olanzapina
TC	-	Treinado controle
TO	-	Treinado Olanzapina
UNIUBE	-	Universidade de Uberaba

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica.....	18
Figura 2	Animais acondicionados em gaiolas plásticas/maravalha.....	23
Figura 3	Distribuição dos animais nos grupos experimentais.....	24
Figura 4	Animal submetido à gavagem.....	25
Figura 5	Pesagem dos animais.....	25
Figura 6	Animais em treinamento.....	27
Figura 7	Análise estatística da evolução do peso corporal para os grupos SC, TC, SO e TO.....	29
Figura 8	Análise qualitativa comparativa entre os valores percentuais do ganho de peso ao final do protocolo de treinamento.....	30
Figura 9	Análise qualitativa comparativa da concentração de triglicerídeos plasmáticos ao final do protocolo de treinamento.....	31
Figura 10	Análise qualitativa comparativa da concentração de colesterol total plasmático ao final do protocolo de treinamento	31
Figura 11	Análise qualitativa comparativa da glicemia ao final do protocolo de treinamento	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo Geral.....	22
3.2	Objetivos Específicos.....	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	Aspectos Éticos.....	23
4.2	Seleção dos Animais.....	23
4.3	Administração da Olanzapina.....	24
4.4	Pesagem dos Animais.....	25
4.5	Protocolo de Exercício Físico.....	26
4.6	Análise Bioquímica.....	27
4.7	Análise estatística.....	28
5	RESULTADOS	29
5.1	Peso Corporal.....	29
5.2	Análise Bioquímica.....	30
5.2.1	Colesterol total e triglicérides.....	30
5.2.2	Glicemia.....	31
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia é uma doença mental grave, que normalmente atinge as pessoas na adolescência ou no início da idade adulta, deixando a maioria delas incapaz de retomar a sua vida normal. Calcula-se que a sua prevalência mundial se situe entre 0,5 e 1%, e que a sua incidência alcançará índices de 15,2 por 100.000 pessoas anualmente (SAHA et al., 2005). Apesar de ser uma patologia de causas desconhecidas, existe um consenso em afirmar que suas origens estão ancoradas em fatores culturais, psicológicos e genéticos.

Até o início dos anos 50, o tratamento dos portadores dessa doença mental consistia em assegurar-lhes um ambiente seguro e acolhedor, nos internamentos de longo prazo, em hospitais psiquiátricos, e então esperar por uma ilusória remissão espontânea (THORNICROFT et al., 2009).

No início dos anos 50 foi idealizado o tratamento medicamentoso da esquizofrenia. O primeiro antipsicótico utilizado com esse fim foi a Clorpromazina, que tornou possível o controle da sua sintomatologia (TANDON; KESHAVAN; NASRALLAH, 2008). Os primeiros antipsicóticos foram chamados de anti-*psicóticos* de primeira geração, também conhecidos como *típicos*, que apesar de eficientes para o tratamento dos sintomas da doença, não são capazes de abordar todos eles, além de causarem efeitos colaterais bastante desagradáveis (BUCKLEY; STAHL, 2007). Surgiram então, na década de 80, os primeiros antipsicóticos de segunda geração ou *atípicos*, como a Clozapina, que trouxe uma nova esperança para o tratamento dos sintomas da esquizofrenia, bem como melhores expectativas em relação aos efeitos colaterais dessa classe de medicamentos (BUCKLEY; STAHL, 2007). Em seguida outros antipsicóticos atípicos surgiram no mercado, como a Olanzapina (MCEVOY et al., 2006).

Mesmo possuindo uma melhor tolerabilidade por parte do paciente, redução do risco de efeitos colaterais extrapiramidais e maior eficácia no tratamento da esquizofrenia, quando comparados aos antipsicóticos típicos, os antipsicóticos atípicos ainda estão associados a efeitos colaterais indesejáveis, como a síndrome metabólica (HARO et al., 2009; KEEFE et al., 2006).

Efeitos colaterais metabólicos, tais como ganho de peso, dislipidemias e alterações na glicemia, podem levar a consequências importantes no que se refere à

saúde pública, como a obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes tipo II e ainda à descontinuidade do tratamento medicamentoso, deixando o paciente a mercê da doença mental. Além disso, o estilo de vida sedentário predominante em pacientes com esquizofrenia pode agravar a síndrome metabólica (LEUCHT et al., 2009; LIEBERMAN et al., 2005; RUMMEL-KLUGE et al., 2010).

O mecanismo relacionado ao ganho de peso proporcionado pelo uso de antipsicóticos tem sido largamente estudado (COCCURELLO; MOLES, 2010; HUANG et al., 2006; KLUGE et al., 2009; REYNOLDS; KIRK, 2010; WESTON-GREEN et al., 2008; YANG et al., 2007), no entanto, mais estudos fazem-se necessários devido a sua complexidade.

O ganho de peso em indivíduos submetidos ao uso de Olanzapina pode estar relacionado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento do influxo calórico e à diminuição da atividade física. Esses fatores foram observados durante o uso de Olanzapina em ratos (MINET-RINGUET et al., 2006; VAN DER ZWAAL et al., 2010).

O ganho de peso causado pela Olanzapina pode chegar a valores de 4,2 Kg após 10 semanas de tratamento (ALLISON et al., 1999), e 15,5 kg após 1 ano, para alguns pacientes (ZIPURSKY et al., 2005). Esse ganho de peso está relacionado ao aumento de gordura subcutânea e intra-abdominal (WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011), sem efeito sobre a massa corporal magra (GRAHAM et al., 2005).

O tratamento com a Olanzapina altera o metabolismo, tanto em humanos como em cobaias. Após o uso do medicamento pode-se constatar alterações nos níveis plasmáticos da glicose (VIDARSDOTTIR et al., 2010; WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011), triglicérides e colesterol (MELTZER, 2001). Em vista dessas marcadas evidências, ressalta-se a importância de se auxiliar o paciente no controle dessas alterações, estimulando modificações no estilo de vida.

Além da importância em se entender os mecanismos moleculares que levam os pacientes tratados com Olanzapina às disfunções no metabolismo, o estudo de possíveis intervenções para manejo desses efeitos indesejáveis é de grande importância na Saúde Pública. Programas de prevenção de ganho de peso, que atendam às especificidades dos pacientes, adequando exercício físico e orientações nutricionais às limitações impostas pela doença, são cada vez mais necessárias. Nesse contexto, além de auxiliar no controle do peso e no controle das alterações metabólicas provocadas pelo uso da Olanzapina, o exercício físico pode contribuir também para integração social e melhor desempenho funcional dos pacientes

portadores de esquizofrenia nas atividades do cotidiano (ROEDER, 2003). Vale ressaltar que, além da supressão dos sintomas psicóticos, o tratamento da esquizofrenia visa a melhorar qualidade de vida para o paciente e sua inserção familiar e social, e a prevenir o estigma da doença (ÁLVAREZ-JIMÉNEZ et al., 2008; BRESSAN et al., 2003).

Diante do exposto, o presente estudo analisou o ganho de peso, os níveis plasmáticos da glicose, triglicérides e colesterol total em ratos *Wistar*, após a ingestão de 2mg/Kg de Olanzapina em dosagem única/dia, bem como os efeitos do exercício físico nesses parâmetros analisados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Conhecida inicialmente como Demência Precoce, e denominada esquizofrenia a partir do início do século XX, esse grave transtorno psiquiátrico acomete o ser humano em uma incidência de 15,2 para cada 100.000 indivíduos e em uma prevalência de 7,2 para cada 1.000 indivíduos. Os indivíduos são acometidos em proporções específicas ao sexo, existindo um risco 1,42 vez maior para os homens. Além de maior risco para desenvolvimento da doença, os homens apresentam idade de início dos sintomas mais precoce e formas mais graves do transtorno, com mais sintomas negativos, menor probabilidade de remissão e, geralmente, pior prognóstico, quando comparado às mulheres (ELKIS, 2000; MCGRATH, 2004).

A esquizofrenia é caracterizada por sintomas positivos (alucinação) e negativos (alterações sociais) (SCHULTZ et al., 2007). Os esquizofrênicos apresentam ainda um risco de mortalidade de duas a três vezes maiores que a população geral, sendo o suicídio a principal causa dessa estatística. Esses dados colocam a esquizofrenia como um problema de saúde pública, pois demonstram os riscos que ela oferece tanto para vida dos pacientes quanto para a sociedade (MCGRATH et al., 2008).

O tratamento dessa psicopatologia era inicialmente limitado, consistindo de hospitalizações em instituições psiquiátricas e práticas terapêuticas sem eficácia, como castração precoce, imunização com vacinas estreptocócicas ou ablação parcial da tireóide. Uma maior eficácia terapêutica somente foi observada a partir de 1930, com a introdução de tratamentos biológicos, tais como a terapia convulsiva e o coma insulínico (HEGARTY et al., 1994).

A partir de 1950, o tratamento da esquizofrenia sofreu um profundo e revolucionário impacto, com a descoberta da clorpromazina, dando início a era da psicofarmacologia. Apesar de evidentes os benefícios dos antipsicóticos, naquela época o mecanismo de ação da droga era totalmente desconhecido. Somente no final do século XX, quando a dopamina foi descoberta como um neurotransmissor, reconheceu-se que o bloqueio de receptores de dopamina era uma das principais ações dos antipsicóticos (STIP, 2002).

Apesar da eficiência medicamentosa, a droga antipsicótica apresentou grande quantidade de efeitos colaterais. Ensaios clínicos realizados na década de 70 com uma nova droga, a clozapina, apresentava ao mundo um medicamento eficaz no controle de sintomas psicóticos e livre dos efeitos colaterais extrapiramidais. A estes chamaram de drogas atípicas (HIPPIUS, 1999; MOREIRA; GUIMARÃES, 2007; STIP, 2002).

Outros medicamentos foram desenvolvidos tendo como modelo a clozapina. Esses medicamentos representaram, portanto, o segundo grande avanço da psiquiatria para o tratamento da esquizofrenia. A expectativa era de que esses medicamentos estariam associados a um perfil de efeitos colaterais melhor, quando comparados aos antipsicóticos típicos, além de uma maior eficácia no tratamento dos sintomas (HARVEY; KEEFE, 2001; MOLLER, 2000).

Após o desenvolvimento e utilização da olanzapina, foram descritos alguns efeitos colaterais indesejáveis, como os distúrbios de utilização da glicose, do metabolismo de lipídios e ganho de peso. Tais efeitos colaterais já eram conhecidos em relação a alguns dos antipsicóticos típicos, porém podem ser ainda mais pronunciados com alguns antipsicóticos de segunda geração. O ganho de peso induzido pela Olanzapina é um dos grandes problemas desse medicamento, chegando a mais de 20% além do ideal (ELKIS et al., 2008).

Mesmo com o inconveniente dos efeitos colaterais, o tratamento agudo, crônico e de manutenção (longo prazo) com antipsicóticos é extremamente necessário na prevenção de recaída e melhor prognóstico da doença (ROBINSON et al., 1999). Com base nessas condições, alterações do metabolismo e suas consequências se tornam alvos de elucidação e tratamento, para possibilitar um maior conforto ao paciente (ELKIS et al., 2008; NICE, 2002; SHONA et al., 2009).

A ação dos antipsicóticos está relacionada ao bloqueio de receptores celulares. O bloqueio do receptor histamínico H1 está envolvido no aumento do apetite e excesso de ingestão de comida, com conseqüente ganho de peso (DENG; WESTON-GREEN; HUANG, 2010). O bloqueio dopaminérgico também acarreta efeitos indesejáveis orexígenos (AKHTAR et al., 2004; HOLT; PEVELER; BYRNE, 2004; DENG; WESTON-GREEN; HUANG, 2010), assim como o bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}.

Estudos demonstraram que o grau de resposta clínica desse tipo de medicamento é diretamente proporcional ao grau de ocupação dos receptores D₂, o

que classifica o medicamento em alta e baixa potência, de acordo com a maior ou menor afinidade por esses receptores, respectivamente. Quando essa ocupação é alta (maior que 72%), existe a indução de efeitos colaterais motores e depressivos (BRESSAN, 2002).

Os antipsicóticos típicos atuam predominantemente pelo bloqueio do receptor dopaminérgico D2, controlando efetivamente os sintomas positivos da doença, mas provocando efeitos colaterais extrapiramidais como parkinsonismo, distonia e afasia. Já os antipsicóticos atípicos controlam os sintomas positivos e influenciam grandemente os efeitos negativos, não apresentando efeitos colaterais extrapiramidais, bloqueando além de receptores dopaminérgicos, receptores histamínicos e serotoninérgicos (MELTZER et al., 1989).

Drogas antipsicóticas com pouco efeito no ganho de peso atuam em receptores D2. Já os medicamentos responsáveis por grande ganho de peso atuam além de em D2, em vários outros receptores como 5-HT_{2c} e receptor histamínico H1 (KROEZE et al., 2003; MATSUI-SAKATA et al., 2005; REYNOLDS, 2004). Trabalhos mostram que o antagonismo de H1 parece ser de grande importância no acúmulo de peso após a utilização da Olanzapina (HAN et al., 2008).

A Olanzapina tem sido indicada para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses, nas quais os sintomas positivos (ex.: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (ex.: afeto diminuído, isolamento emocional e social, pobreza de linguagem) são proeminentes. Após o tratamento inicial, para aqueles pacientes que responderam adequadamente, faz-se a opção de manutenção com o uso continuado do medicamento, com evidente melhora clínica.

A obesidade nos pacientes com esquizofrenia pode levar à perda da autoestima, ao isolamento social e à estigmatização (SARTORIUS, 1999), além de estar fortemente associada à *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e conseqüentemente doenças cardiovasculares (ELKIS et al., 2008). O impacto econômico da obesidade também é considerável. Estimativas de países desenvolvidos apontam os custos com obesidade como um dos mais altos, em torno de 6% ou mais das despesas totais com saúde (ALMEIDA; FERREIRA, 2005).

De acordo com Gorenstein e Scavone (1999), os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neurolépticos bloqueiam receptores, o lítio inibe a liberação e interfere

com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA-A (Ácido Gama Aminobutírico-A), potencializando a ação desse transmissor. Essa abordagem levou ao que se conhece atualmente sobre o mecanismo sináptico de ação dos psicofármacos (figura 1).

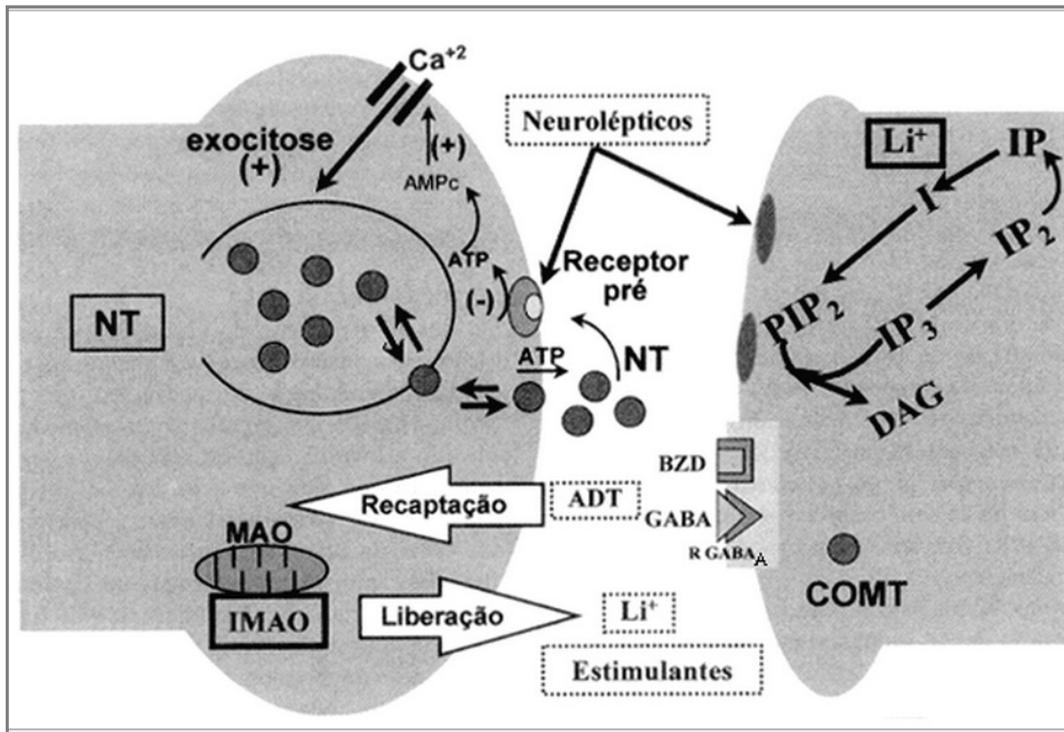


Figura 1: Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica. Os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neurolépticos apresentam ação agonista ou antagonista aos neurotransmissores endógenos, sendo a especificidade e afinidade aos receptores as responsáveis pela natureza e característica do medicamento, o lítio inibe a liberação e interfere com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA_A, potencializando a ação desse transmissor. Adaptado de Gorenstein & Scavone (1999).

O ganho de peso está ligado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento do influxo calórico e à diminuição da atividade física, todos comuns em pacientes esquizofrênicos submetidos à terapia medicamentosa. A obesidade pode ser avaliada por meio de exames laboratoriais como a glicemia, colesterol total e frações e triglicérides (GOKCEL et al., 2002). As dislipidemias podem ser classificadas, do ponto de vista laboratorial, em hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e/ou da fração LDL – colesterol), hipertrigliceridemia isolada (aumento dos triglicérides), hiperlipidemia mista (aumento do colesterol total e dos triglicérides) e

diminuição isolada do HDL-colesterol ou associada ao aumento dos triglicerídeos ou LDL-colesterol (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001), e a Olanzapina está fortemente relacionada com os maiores aumentos no colesterol total, LDL-colesterol (LDL) e triglicerídeos e com maior diminuição do HDL-colesterol (HDL) em humanos (CASEY, 2004), além de estimular uma maior deposição de lipídeos em adipócitos (VESTRI et al., 2007).

Recentemente estudos também reportaram que os antipsicóticos induzem a biossíntese de colesterol e ácidos graxos em cultura de células humanas como células gliais, hepatócitos e adipócitos (VESTRI et al., 2007; YANG et al., 2007). Nesse cenário, intervenções não farmacológicas para controle do ganho de peso desses pacientes têm sido pleiteadas, e o exercício físico apontado, a pelo menos uma década, como importante para a perda e/ou o controle de peso e seus fatores associados, em curto prazo (FAULKNER; SOUNDY; LLOYD, 2003).

A prática de exercício físico pode aumentar a oxidação de gorduras (COFFEY; HAWLEY, 2007; HANSEN et al. 2005). A relação entre exercício físico e níveis de lipídios no sangue tem sido reportada, e proporciona altos níveis de HDL-colesterol, quando comparados aos níveis de colesterol total e LDL-colesterol (GOLDBEG; ELLIOT, 1987).

Estudos demonstram a relação entre o ganho de peso proporcionado pela Olanzapina e alterações na homeostasia da glicose (WIRSHING et al., 2002), evidenciando que o uso desse antipsicótico pode aumentar a concentração plasmática desse monossacarídeo, porém apenas em alguns indivíduos, estando esse efeito ausente em outros (NEWCOMER; HAUPT, 2006).

Exercícios físicos realizados regularmente são reconhecidos como componente importante na manutenção da saúde, e há muito se estuda como podem interferir nas alterações metabólicas (HANSON; KOCHAN, 1983; KRALL; JOSLIN, 1973). Técnicas de biologia molecular mostram que o exercício físico induz aumento da atividade da tirosina-quinase dos receptores de insulina, aumento da translocação dos transportadores de glicose do músculo esquelético (GLUT-4), aumento da fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) e de sua associação à PI3-kinase independente da insulina, demonstrando que a contração muscular não necessita desse hormônio para absorver glicose circulante e promover melhora da homeostase glicêmica (CORTRIGHT; DOHM, 1997; LUCIANO et al., 2002).

Outras alterações moleculares e celulares estão relacionadas ao exercício físico, como o aumento da disponibilidade de oxigênio, aumento da densidade mitocondrial (biogênese mitocondrial), da atividade de enzimas oxidativas e transporte de substratos metabólicos, como por exemplo, a melhora da cinética do lactado (COFFEY; HAWLEY, 2007; HANSEN et al. 2005).

Estudos dos efeitos metabólicos do exercício em ratos são frequentemente questionados devido à falta de informação sobre a intensidade do esforço executado pelos animais durante o exercício. São escassas na literatura informações sobre qual o melhor protocolo de exercício a ser empregado para controle não farmacológico dos efeitos colaterais causados pelo uso de neurolépticos. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos de um protocolo individual de natação, em intensidade equivalente a 90% da MFEL (máxima fase estável do lactato), sobre a glicemia, concentração plasmática de triglicérides e colesterol total, em ratos *Wistar* submetidos ao uso de Olanzapina. O protocolo escolhido padroniza a natureza do exercício físico com base na determinação da intensidade de esforço equivalente à MFEL, padronizado por Gobatto e colaboradores (2001).

Os efeitos do exercício são influenciados por muitos fatores incluindo a intensidade, a frequência, a duração, a genética e o tipo de programa de treinamento, assim como a modalidade do exercício escolhido e a manutenção dos efeitos deste programa (CARVALHO et al., 2005).

A natação é um exercício aeróbico, cuja prática tem-se acentuada, sendo prescrita, inclusive, como tratamento não farmacológico da obesidade. Além disso, atualmente é utilizada como protocolo de exercício físico envolvendo modelos experimentais. A atividade física pode ser conceituada como uma condição, na qual ocorre uma elevação da exigência de diversos sistemas orgânicos, com subsequente ativação de mecanismos de mobilização de substratos energéticos, através das vias aeróbias ou anaeróbias. A atividade física não é um sinônimo de exercício físico, sendo este, definido como toda atividade física planejada, estruturada e regular, que tem por objetivo a melhoria e a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (NOAKES, 2006). Os benefícios do treinamento regular à saúde humana são inúmeros. Sabe-se que o treinamento regular induz a diversas adaptações homeostáticas em diferentes sistemas fisiológicos (COGGAN; WILLIAMS, 1995).

Tem sido cada vez mais investigada a forma pela qual o exercício físico atua e interage de maneira a induzir adaptações estruturais e funcionais que aprimorem o desempenho físico e propiciem resultados desejáveis à aquisição e manutenção de bons níveis de aptidão física, relacionada à saúde. Dessa forma, o homem nem sempre pode ser utilizado para tais investigações, e as pesquisas experimentais de laboratório quase sempre lançam mão do estudo da prática de exercícios em modelos animais, mais especificamente em ratos (MIYASAKA et al., 2003).

Encontram-se atualmente na literatura inúmeras possibilidades de exercícios físicos utilizados para o treinamento de ratos em laboratório, desde exercícios voluntários em ambiente de confinamento mais amplo ou rodas para caminhada voluntária (NOVELLI et al., 2004), caminhadas e corridas com o uso de esteiras (CARVALHO et al., 2005; LIU et al., 2002), natação em piscina funda com ou sem uso de sobrecarga (MEDEIROS et al., 2000) até protocolos de levantamento de peso com estimulação elétrica (BARAUNA et al., 2005) ou métodos de estimulação elétrica da contração muscular simulando o exercício (BOLSTER et al., 2003). O trabalho experimental com animais revela-se um importante instrumento para a observação do organismo frente ao esforço físico, elaborado para simular aplicações em exercício físico (OLIVEIRA et al., 2005).

Considerando o exposto acima, relacionado ao controle do peso corporal e regulação de parâmetros metabólicos, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina em ratos *Wistar*.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência do exercício físico aeróbico no controle do ganho de peso, glicemia e valores plasmáticos de colesterol total e triglicérides em ratos *Wistar* tratados com Olanzapina.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a alteração do peso durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração da glicemia durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração dos valores plasmáticos de colesterol total durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração dos valores plasmáticos de triglicérides durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo CEEA (Comitê de Ética em Experimentação Animal) da Universidade de Uberaba (UNIUBE), sob o número de protocolo 034/2012. Todos os procedimentos experimentais empregados neste estudo estão de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

4.2 Seleção dos Animais

Foram utilizados 32 animais, *Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar*, adultos machos, com idade média de 04 meses, provenientes do Biotério da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Campus Aeroporto. Durante o período experimental, os animais foram mantidos em biotério apropriado, acondicionados em gaiolas plásticas contendo um número máximo de 04 animais, sob temperatura ambiente e controle de luz automatizada, com período claro de 07h às 19h (Figura 2). Os animais foram alimentados com ração comercial granulada para roedores (Labina, Purina®) e água *ad libitum*.



Figura 2: Animais acondicionados em gaiolas plásticas/maravalha.
Fonte: Do Autor, (2013).

Os animais foram distribuídos em 4 grupos experimentais, com 8 animais em cada grupo, de acordo com o tratamento recebido: sedentários controles (SC), sedentários tratados com Olanzapina (SO), treinados controles (TC) e treinados tratados com Olanzapina (TO), segundo o esquema a seguir (Figura 3):

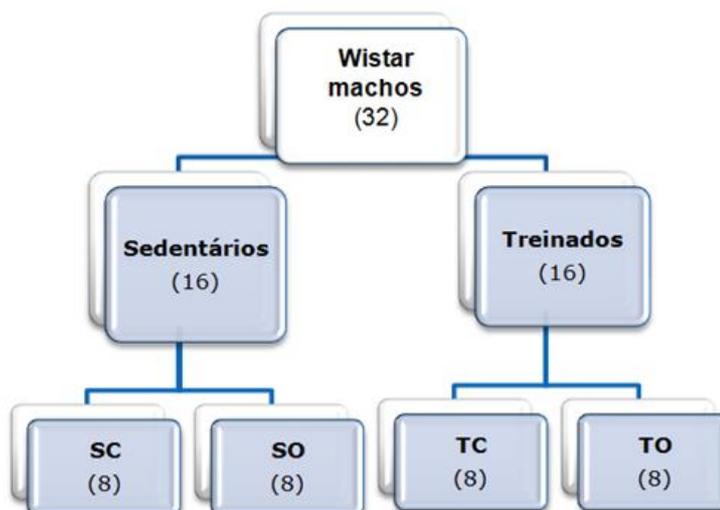


Figura 3 - Distribuição dos animais nos grupos experimentais.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.3 Administração da Olanzapina

Foram administrados 2mg/Kg de Olanzapina por animal tratado (Zapina[®]/SANDOZ), uma vez ao dia durante 60 dias, por gavagem (Figura 4), em volume final de 1 ml, tendo como veículo a água destilada. Os animais controle receberam o mesmo volume de água destilada, para validar o protocolo. Os animais pertencentes aos grupos treinados foram submetidos a exercício físico aeróbico (natação), de acordo com protocolo estabelecido por Gobatto e colaboradores (2001).



Figura 4: Animal submetido à gavagem.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.4 Pesagem dos Animais

Os animais foram pesados diária e individualmente, em uma balança digital (C&F® balanças, modelo P.3, com divisões de 1g) verificada pelo Inmetro (Figura 5).



Figura 5: Pesagem do animal.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.5 Protocolo de Exercício Físico

Antes do início do protocolo de exercício físico, os animais passaram por período de adaptação ao meio aquático. Durante 2 semanas (3 vezes/semana) os ratos foram colocados em tanque com água aquecida ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), em profundidade insuficiente para exercício físico, durante 10 minutos.

Após o período de adaptação, os animais dos grupos treinados foram submetidos às sessões de exercício físico (natação), com uma frequência de cinco vezes por semana (8 semanas consecutivas). O treinamento, propriamente dito, seguiu os parâmetros validados por Gobatto e colaboradores (2001), e estão descritos no Quadro I, sendo este um protocolo de baixa intensidade e longa duração (aeróbico). O método escolhido para obter o incremento de sobrecarga foi por meio de peso preso à cauda do animal (esferas de chumbo acondicionadas em amarras), em que o aumento de peso foi gradual e iniciou-se com 1% do peso corporal na segunda semana de treinamento, conforme protocolo. Ao término do protocolo (semana 8) a carga alcançou 6% do peso corporal.

Quadro 1- Progressão do exercício físico (natação).

Semana	Sobrecarga	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
1 ^a	0 %	10 min	15 min	25 min	35 min	45 min
2 ^a	1%	40 min	50 min	60 min	60 min	60 min
3 ^a	2%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
4 ^a	3%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
5 ^a	4%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
6 ^a	5%	30 min	30 min	35 min	40 min	40 min
7 ^a	6%	30 min	30 min	30 min	30 min	30 min
8 ^a	6%	30 min	30 min	30 min	30 min	30 min

Fonte: adaptado de Gobatto e colaboradores (2001). Sobrecarga calculada com base no peso corporal de cada animal.

Para execução do protocolo de treinamento foi utilizado um tanque de vidro, medindo 100 cm x 50 cm x 60 cm, dividido em seis baias, contendo água aquecida a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, em uma profundidade de 45 cm, suficiente para evitar que os animais encostassem a cauda no fundo dele (Figura 6). Após o treinamento, os animais

foram colocados sobre tecido absorvente para secagem, e então retornaram às gaiolas.



Figura 6: Animais em treinamento.

Fonte: Do Autor, (2013).

Os animais dos grupos sedentários (SC e SO) foram colocados no tanque de natação diariamente, durante 2 minutos. Esse procedimento teve o intuito de efetivar o efeito do exercício físico e sedimentar a não interferência do estresse aquático na pesquisa.

4.6 Análise Bioquímica

Ao final do protocolo, foi obtido um volume de 10 ml de sangue para cada grupo (*pool*), totalizando 4 amostras. Para tal, os animais foram eutanasiados por decapitação, conforme protocolo padrão do comitê de ética. O sangue coletado foi submetido a exames bioquímicos, realizados com Kits específicos: kit glicose – (ANALISA[®]); kit triglicérides (GOLD ANALISA[®]); kit colesterol (GOLD ANALISA[®]), para análise da glicemia, triglicérides e colesterol respectivamente. Em seguida foram retirados os órgãos internos, fixados por 48 horas à temperatura ambiente em solução de formalina neutra tamponada a 10%. Em seguida, os órgãos foram lavados em água corrente e processados para futuras análises histológicas, histomorfométrica e imunohistoquímica.

4.7 Análise estatística

Os parâmetros analisados no presente estudo foram comparados qualitativamente (dados bioquímicos) e quantitativamente (peso corpóreo) entre os grupos. Para os dados quantitativos foi utilizado o teste ANOVA, seguido do teste de TUKEY. Todos os parâmetros avaliados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média (\pm dpm). A diferença entre os parâmetros foi considerada significativa quando $p < 0,05$. As análises foram conduzidas utilizando-se o software SPSS.

5 RESULTADOS

5.1 Peso Corporal

Todos os animais tiveram um acompanhamento diário na obtenção de pesos corporais, no início da tarde, antes da realização do protocolo de exercício físico. Alterações de peso com significância estatística ($p < 0,05$) foram evidenciadas intergrupos (peso inicial X peso final) para aqueles tratados com o medicamento (SO e TO). Entre os grupos tratados com o medicamento, o grupo TO apresentou redução estatística significativa ($p < 0,05$) no ganho final de peso, sugerindo a eficácia do exercício físico no controle do ganho de peso corporal (Figura 7). Neste estudo, observaram-se que os animais tratados com Olanzapina apresentaram maior valor percentual de ganho de peso (SO e TO) ao final do período experimental, sendo que o ganho maior de peso proporcional ao peso inicial foi observado no grupo sedentário Olanzapina (Tabela 1) (Figura 8).

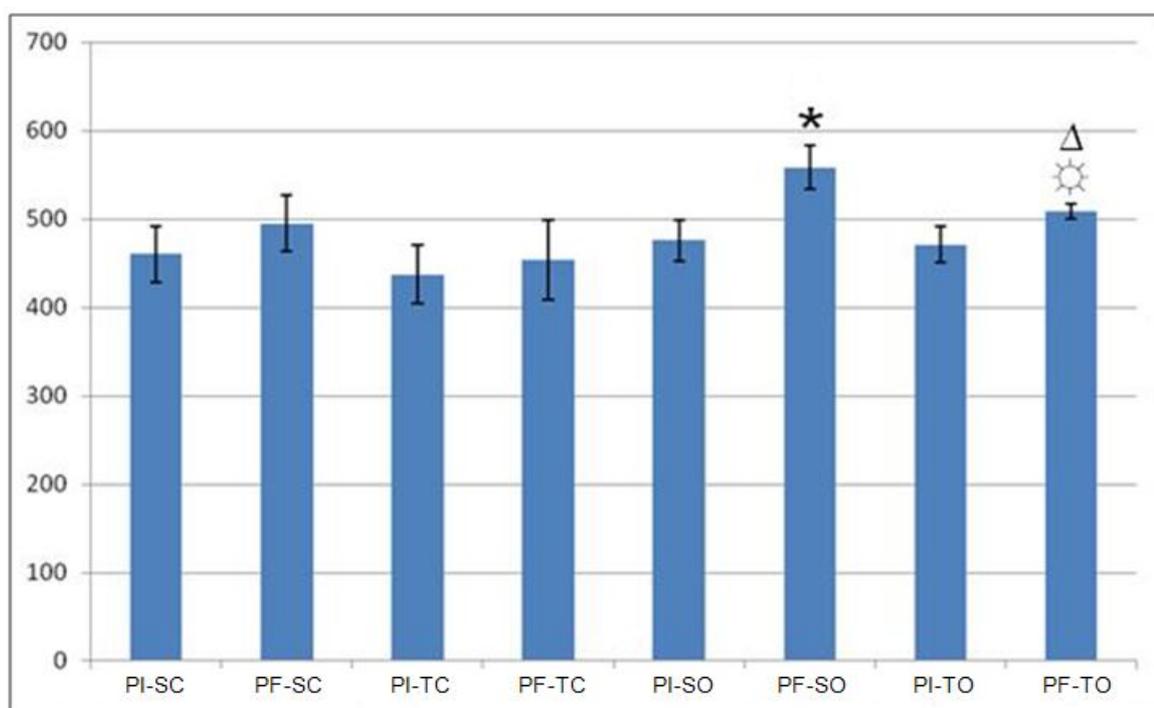


Figura 7: Dados estatísticos da evolução do peso corporal para os grupos SC, TC, SO E TO.
Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** PI – Peso inicial; PF - Peso final; Grupos: SC – Sedentário Controle; TC – Treinado controle; SO – Sedentário Controle; TO – Treinado Olanzapina. (*) - significância estatística entre período inicial e final para o grupo SO; (☀) - significância estatística entre período inicial e final para o grupo TO; (Δ) - significância estatística entre grupos SO e TO. Peso em gramas (g).

GRUPOS				
Treinamento/Tratamento	SC	TC	SO	TO
	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)
Porcentagem ganho de peso	14,6%	9,1%	21,1%	12,4%

Tabela1: Ganho de peso percentual dos animais submetidos ao protocolo experimental.

Abreviaturas: SC-sedentário controle; TC-treinado controle; SO-sedentário Olanzapina; TO-treinado Olanzapina

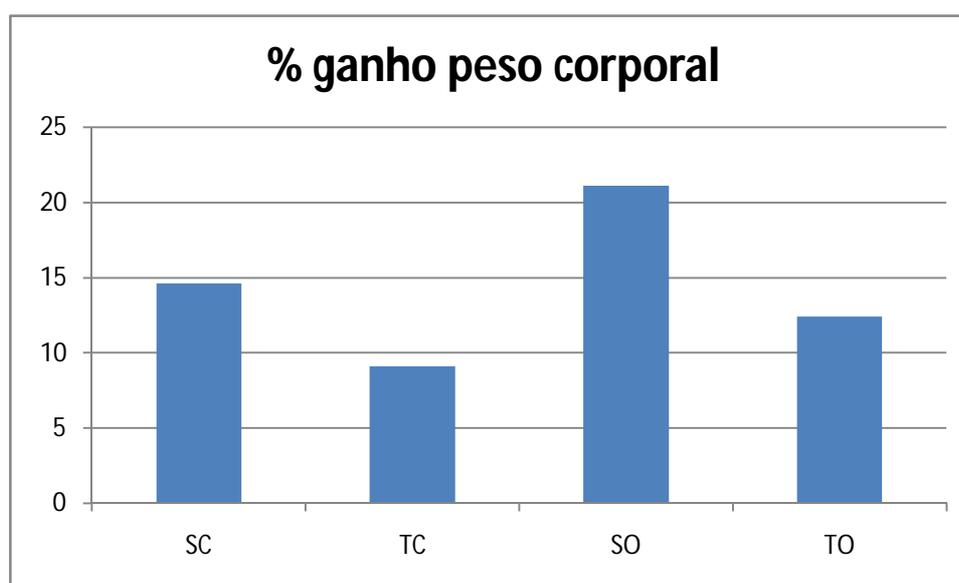


Figura 8: Comparação qualitativa entre os valores percentuais do ganho de peso ao final do protocolo de exercício físico (análise qualitativa). O exercício físico reduziu o ganho de peso em 57,2%.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina. Peso em gramas (g).

5.2 Análise Bioquímica

5.2.1 Colesterol total e triglicérides

Aumentos discretos (3 unidades de medidas) foram evidenciados nos níveis de colesterol total e triglicérides plasmáticos nos animais tratados (SO e TO), quando comparados com os não tratados com a Olanzapina (SC e TC) (análise qualitativa comparativa). Apesar de observada a redução nos valores desses marcadores bioquímicos para o grupo TO, quando comparado com o SO, tal redução não é significativa (Figura 9 e 10).

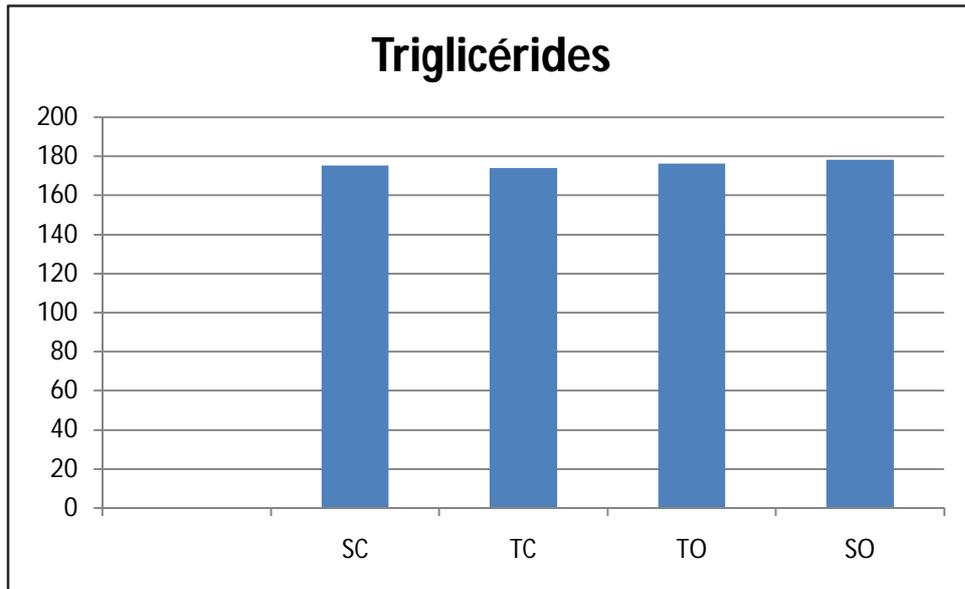


Figura 9: Comparação dos níveis de triglicérides plasmáticos para os grupos. Dados em mg/dl.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina.

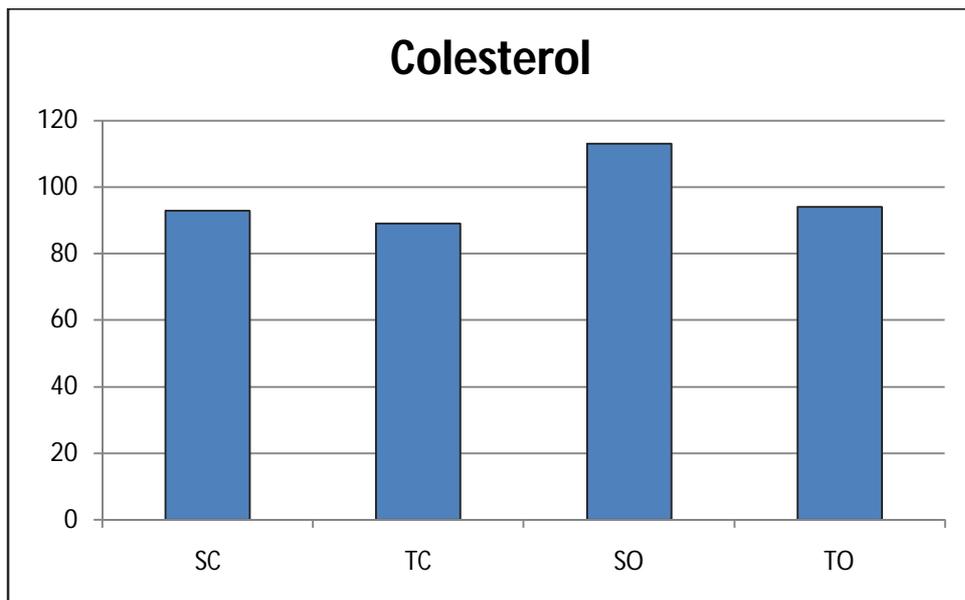


Figura 10: Comparação dos níveis de colesterol total plasmático para os grupos. Dados em mg/dl.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina.

5.2.2 Glicemia

Aumento discreto da concentração plasmática da glicose também foi evidenciado para os grupos SO e TO, quando comparados com os demais grupos

(SC e TC). Quando comparados entre si, os animais do grupo TO apresentaram uma diminuição discreta da glicemia, não considerada significativa (Figura 11).

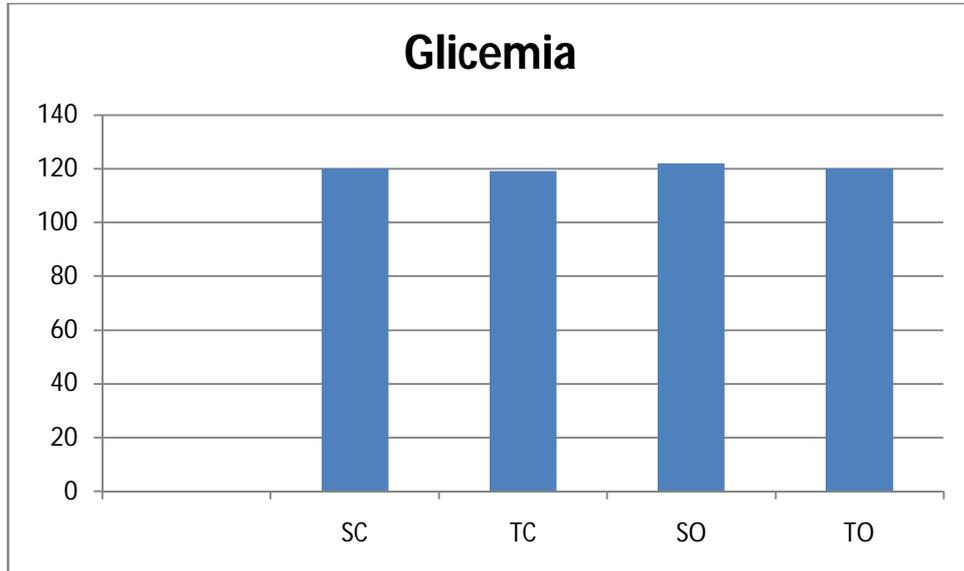


Figura 11: Comparação dos níveis da concentração de glicose plasmática para os grupos.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina. (mg/dl).

5 DISCUSSÃO

A literatura mostra que apesar de apresentarem efeitos colaterais, as drogas direcionadas ao tratamento da esquizofrenia foram um grande avanço na psiquiatria. Devido à riqueza da contribuição oferecida por essa classe de medicamentos, tratamentos direcionados à remissão de seus efeitos colaterais tornaram-se importantes alvos dos pesquisadores. A Olanzapina tem apresentado grande eficácia para o tratamento da esquizofrenia, e por isso usada em grande escala com esse propósito.

A correlação entre o tratamento com a Olanzapina e o aumento do peso corporal tem sido largamente relatada na literatura, bem como a associação desse medicamento com o aumento da glicemia, níveis plasmáticos de insulina, colesterol e triglicérides (KORO et al., 2002; SMITH et al., 2005; TEIXEIRA; ROCHA, 2006). Koro e colaboradores (2002) avaliaram dados de mais de 18.000 pacientes com esquizofrenia do Sistema de Saúde do Reino Unido e concluíram que aqueles em uso de Olanzapina apresentaram risco aumentado para desenvolvimento de alterações plasmáticas da glicose, triglicérides, colesterol e ganho de peso, quando comparados ao grupo controle ou ao grupo de pacientes em uso de antipsicóticos convencionais.

Alternativas medicamentosas e não medicamentosas têm sido abordadas para o controle da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas com o ganho de peso. O exercício físico é apontado como meio importante para esse controle, por apresentarem rápidos resultados e não interferir com a medicação antipsicótica. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto do exercício físico no controle do ganho de peso e da concentração plasmática do colesterol, triglicérides e glicose, causado pela ingestão diária de 2 mg/Kg de Olanzapina, em ratos *Wistar*.

O modelo experimental utilizado neste trabalho foi selecionado por oferecer condições adequadas para estudos de tratamento medicamentoso e exercício físico, e por se prestar, dessa forma, como ferramenta útil para o entendimento dos processos envolvidos no ganho de peso causados pelo uso de neurolépticos. A utilização de modelos animais para embasamento científico deve ser uma etapa fundamental no processo de pesquisa. Dentre os diversos modelos animais

utilizados, os ratos são os mais utilizados (AOKI et al., 1996). Concordamos com Karaharju-Suvanto (1994), que os ratos são animais de baixo custo, fácil manutenção e enquadram-se nos conceitos de bioética, para serem empregados conforme o protocolo do nosso trabalho.

A escolha do período experimental de 8 semanas mostrou-se adequada, uma vez que a literatura relata que o ganho de peso causado pelo medicamento somente se torna significativo após seis semanas (NASRALLAH, 2003). Nesse estudo selecionou-se a dosagem de 2mg/Kg baseado em trabalhos de Weston-Green, Huang e Deng (2011), que afirmam que o ganho de peso significativo somente é possível a partir dessa dosagem.

Os resultados deste trabalho demonstraram que a dosagem de 2mg/Kg de Olanzapina induziu o aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) de ganho de peso corporal. Esses resultados estão de acordo com a literatura, que reporta ganho de peso e o relaciona com alterações de saciedade e hiperfagia, além da letargia causada pelo medicamento (HAN et al., 2008; CHOI et al., 2007; KALINICHEV et al., 2005; STEFANIDIS et al., 2009). Se o raciocínio for realizado em relação à porcentagem de peso adquirido, entre o início e o final do experimento, o incremento de peso para os animais do grupo SO foi na ordem 21,1%, e do grupo TO na ordem de 12,4%, em média (Figura 8). Tais dados sugerem o potencial do exercício físico em atenuar significativamente (57, 2%) o ganho de peso causado pelo uso do medicamento.

De acordo com Eli Lilly (2008) somente quando acima de 7% em relação ao peso inicial é que o ganho de peso pode ser considerado efeito adverso relacionado ao uso do medicamento. No presente estudo houve ganho de massa acima dos 7% no decorrer da oito semanas, mostrando que o ganho de peso é significativamente maior nos grupos tratados com olanzapina.

Existe uma forte correlação entre quantidade de tecido adiposo e ganho de peso, e estudos anteriores sugerem que a Olanzapina induza ao ganho de peso graças ao aumento de deposição de gordura. A Olanzapina aumenta a quantidade de tecido adiposo em aproximadamente 30%, quando administrada em doses de 2mg/Kg (FELL et al., 2004), além de favorecer a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e o acúmulo de triglicerídeos *in vitro* (YANG et al., 2007; WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011).

Vários mecanismos têm sido propostos para o ganho de peso devido ao uso de Olanzapina, apesar de sua relevância para a indução do aumento de triglicerídeos não estar ainda totalmente esclarecido. O antagonismo dos receptores da histamina H1 é conhecido por causar ganho de peso, provavelmente devido ao aumento do apetite, e a Olanzapina possui alta afinidade por esses receptores (KROEZE et al., 2003).

O antagonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} poderiam exercer papel suplementar na responsabilidade para o ganho de peso causados pelo medicamento, mas esta correlação é fraca, já que outros representantes dessa classe de drogas, alguns inclusive com maior afinidade pelo receptor da serotonina, parecem ser mais inofensivos em relação ao ganho de peso (MEYER; KORO, 2004). Mais recentemente, substâncias endógenas relacionadas aos hábitos alimentares, como o hormônio grelina, foram correlacionados com o ganho de peso induzidos pela Olanzapina, embora a sua correlação ainda não tenha sido completamente elucidada (TOGO et al, 2003, PALIK et al. 2005, SMITH et al., 2005, WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011).

Hábitos alimentares, a expressão gênica de receptores H e substâncias endógenas relacionadas ao apetite, são, portanto, diretamente relacionados ao ganho de peso induzidos pela Olanzapina. Uma completa análise dose-resposta em relação ao ganho de peso induzidos pela Olanzapina, portanto, requer a avaliação de todos esses parâmetros em um estudo prospectivo randomizado. Fatores que alterem os parâmetros farmacocinéticos da Olanzapina, como idade e sexo, devem também ser levados em conta.

Parâmetros bioquímicos como a glicemia e perfil lipídico são relevantes na medida em que representam marcadores importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de riscos ateroscleróticos. Como a obesidade e as coronariopatias podem induzir tais alterações, é importante avaliar qual o risco que o aumento de peso induzido pela Olanzapina traz para o paciente esquizofrênico.

Os níveis plasmáticos analisados neste trabalho não apresentaram diferenças importantes entre os grupos. Valores ligeiramente menores (máximo 3 unidades de medida), e não significantes, foram evidenciados para os animais não submetidos ao tratamento com a Olanzapina (SC e TC) (Figuras 9, 10 e 11). Esses achados concordam com as informações constadas na bula do medicamento, que relatam pesquisas prévias em humanos adultos que não apresentaram alterações

significativas para esses parâmetros bioquímicos, com exceção de pacientes com prévia desregulação lipídica.

Já outros trabalhos apresentam alterações estatisticamente significantes para tais medidas bioquímicas, durante o uso da Olanzapina (DIEHL, 1991; PUCCINI et al., 1996; COLLAZO-CLAVELL, 1999; SIMPSON et al., 2001), o que evidencia a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto. Acredita-se que o tempo de 8 semanas, estabelecido neste trabalho, possa ter sido insuficiente para demonstrar alterações significativas nesses marcadores. Nesse contexto, em que o uso do medicamento em longo prazo podem trazer alterações importantes das concentrações plasmáticas de glicose, triglicérides e colesterol total, o exercício físico continua sendo importante candidato para controle dessas alterações.

O metabolismo dos carboidratos tem sido alvo de estudos envolvendo indivíduos com algum tipo de patologia ou em situações de estresse. O exercício físico exige do corpo adaptações diversas para a manutenção da homeostase, assim como o suprimento de substratos metabólicos necessários para a continuidade do exercício. Algumas dessas adaptações envolvem o aumento da glicogenólise nos músculos e a elevação da captação de glicose (HAYASHI, 1997).

O exercício físico causa redução da glicemia, como uma resposta aguda ao estímulo (GUYTON; HALL, 2002).

Segundo Santos (2006), a intensidade é uma variável determinante para a resposta glicêmica, uma vez que exercícios extenuantes e por período prolongado podem aumentar a resistência periférica à insulina devido a eventos mediados por lesão celular e respostas inflamatórias. Isso justifica a escolha do protocolo de baixa intensidade e longa duração, selecionada para esse trabalho, o que evitaria o aumento da resistência insulínica e, conseqüentemente os aumentos da glicemia plasmática.

Em pacientes tratados com a olanzapina, que desenvolvem hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, existe o aumento de risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, aterosclerose e cardiopatia isquêmica. Já a hiperglicemia pode induzir a uma possível elevação do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo II. Como ambas alterações acompanham o ganho de peso, nossos resultados corroboram para a utilização do exercício físico na redução do ganho de peso e na prevenção de doenças cardiovasculares, em pacientes esquizofrênicos medicados com a Olanzapina.

Além do importante controle na redução da morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares, o exercício físico proporciona recreação, condicionamento e estimulação psicomotora, o que pode auxiliar o desenvolvimento da percepção da autoimagem, socialização, inserção de regras, autoestima, dentre outros aspectos, que se encontram comprometidos no indivíduo com esquizofrenia. Nesse contexto, a natação buscará contribuir na retomada de consciência da realidade pessoal do indivíduo, possibilitando-o em assumir o seu próprio crescimento psíquico, em valorizar a disponibilidade corporal, a perfeição de ajustamento, a autonomia e o investimento relacional (FIGUEIREDO, 2005).

Desde o início do século XXI, os benefícios da prática de atividade física para indivíduos com esquizofrenia são abordados. Embora os resultados ainda não sejam esclarecedores quanto à ação fisiológica precisa do exercício físico no comportamento total do doente mental, pesquisas apontam consequências positivas na relação entre a atividade física e a esquizofrenia. Sabe-se que os exercícios aeróbicos interferem em, além da dopamina, importantes neurotransmissores envolvidos no humor e na ansiedade (SLOBODA, 2003).

A literatura reporta resultados positivos encontrados em relação ao exercício físico em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em que se podem observar mudanças significativas no funcionamento psicológico, na comunicação, no interesse pessoal, na animação e na motivação do indivíduo analisado, além de melhoras na condição cardiorrespiratória e na diminuição da lentidão motora e tensão muscular (BORGES, 2004).

As evidências experimentais deste trabalho sugerem que a natação, como exercício físico, parece adequada para o controle do ganho de peso causado pelo uso de Olanzapina, bem como para controle das alterações bioquímicas que podem surgir pelo uso do medicamento, porém estudos complementares fazem-se necessários, devido à complexidade dos efeitos do medicamento, das possibilidades de dosagens e da grande possibilidade combinatória de protocolos de exercícios físicos.

Considerando as características acima mencionadas, verificamos propriedades relevantes do emprego do exercício físico moderado e de média duração neste estudo, uma vez que se evidenciou potencial capacidade de controle de alterações de peso e medidas bioquímicas por parte do treinamento. Essas características favoráveis contribuem para a indicação do exercício físico como

alternativa não medicamentosa para o controle de efeitos colaterais causados pelo uso da Olanzapina, com resultados animadores e grandes perspectivas de sucesso em sua aplicação. Futuras pesquisas com metodologia específica para a identificação de outras modalidades de exercícios físicos, que promovam o papel dos neurotransmissores centrais no controle da saciedade e do ganho de peso, além da possibilidade de elucidação de mecanismos centrais da olanzapina interagindo com modalidades de exercícios, poderão complementar os resultados obtidos neste experimento, elucidando melhor a correlação entre exercício físico e o controle dos efeitos colaterais causados pelo medicamento.

7 CONCLUSÃO

Em conformidade com os objetivos propostos, os resultados obtidos, dentro das condições experimentais desta pesquisa, demonstraram que a natação, como exercício físico aeróbico, pode ser sugerida como alternativa não medicamentosa para o controle do ganho de peso e possível controle das alterações plasmáticas da glicose, colesterol e triglicérides, causadas pelo uso da Olanzapina.

REFERÊNCIAS

Akhtar, S.; Gilani, S.T.S.; Hasan, N. Persistence of chlorpyrifos and fenpropathrin alone and in combination with fertilizers in soil and their effect on soil microbes. **Pak. J. Bot.**, 2004. 36(4): 863-870.

Allison, D.; Mentore, J.; Heo, M.; Chandler, L.; Cappelleri, J.; Infante, M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. **The American Journal of Psychiatry**. 1999;156:1686–96.

Allison, D. B.; Newcomer, J.W.; Dunn, A. L.; Blumenthal, J.A.; Fabricatore, A. N.; Daumit, G. L.; et al. Obesity among those with mental disorders: a national institute of mental health meeting report. **American Journal of Preventive Medicine** 2009;36:341–50.

Almeida, B.; Ferreira, S. R. G. **Epidemiologia**. In: Claudino AM, Zanella MT. Transtornos alimentares e obesidade. Barueri, SP: Manole; 2005. p. 185-93.

Álvarez-Jiménez, M.; Hetrick, S. E.; González-Blanch, C.; Gleeson, J. F.; McGorry, P. D. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Psychiatry**. 2008;193(2):101-7.

Aoki, A.; Yoshino, T.; Ohino, J; Bando, K. **The effects of mis-irradiation of the Er: YAG laser on soft and bone tissues**. In: CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR LASERS IN DENTISTRY, 5. Jerusalem, 5-9 May, 1996. p. 27-32.

Barauna, V. G.; B. Junior, M. L.; Costa Rosa, L. F. B. P.; Casarini, D. E.; Krieger, J. E.; Oliveira, E. M. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, vol.32, p. 249-54, 2005.

Bolster, D. R.; Kubica, N.; Crozier, S. J.; Williamson, D. L.; Farrell, P. A.; Kimball, S. R.; Jefferson, L. S. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. **J Physiol**, vol.553, n.1, p. 213–20, 2003.

Borges, K. E. C. Influência da atividade física na qualidade de vida dos sujeitos com transtornos mentais: estudo realizado nos Centros de Convivência do Município de Belo Horizonte. 2004. Tese (**Doutorado em Ciência do Desporto**) – Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física, Universidade do Porto, Porto. 2004.

Bressan, R. A.; Erlandsson, K.; Jones, H. M.; Mulligan, R. M.; Flanagan, R.; Eil, P.J.; et al. Selective D2/D3 dopamine receptor occupancy is sufficient for atypical antipsychotic effect. An in vivo quantitative [123I]-epidepride single photon emission tomography (SPET) study of amisulpride treated patients. **Am J Psychiatry**. 2003;160(8):1413-20.

Buckley, P. F.; Stahl, S. M. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or Cul de sac? **Acta Psychiatrica Scandinavica**. 2007;115(2):93-100.

Carvalho, J. F.; Masuda, M. O.; Pompeu, F. A. M. S. Method for diagnosis and control of aerobic training in rats based on lactate threshold. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part A, v.140, p. 409-413, 2005.

Casey, D. E. Dislipidemia e medicamentos antipsicóticos atípicos. **J Clin Psychiatry**. de 2004; 65. (Suppl 18):27-35

Choi, S.; DiSilvio, B.; Unangst, J.; Fernstron, J.D. Effect of chronic infusion of olanzapine and clozapine on food intake and body weight gain in male and female rats. **Life Sciences**, 81:1024-1030. 2007.

Coffey, V. G.; Hawley, J. A. The molecular bases of training adaptation. **Sports Med**. 37: 737–763. 2007.

Coccarello, R.; Moles, A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. **Pharmacology & Therapeutics**. 2010;127:210–51.

Coggan, R. A.; Williams, B. D. **Metabolic adaptations to endurance training: substrate metabolism during exercise**. In: HARGREAVES, M. (Ed.). Exercise Metabolism. 1º ed. United States of America: Human Kinetics Publishers, 1995.

Cortright, R. N.; Dohm, G. L. Mechanisms by which insulin and contraction stimulate glucose transport. **Canadian Journal Applied Physiology**, 22, 519-530. 1997.

Deng, C.; Weston-Green, K.; Huang, X. F. **The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain?** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2010;34:1–4.

Elkis, H.; Gama, C.; Suplicy, H.; Tambascia, M.; Bressan, R.; Lyra, R. et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Rev Bras Psiquiatr**. 30 (1):77-85. 2008.

Elkis, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Rev Bras Psiquiatr**. 22(Supl 1):23-6. 2000.

Faulkner, G.; Soundy, A. A.; Lloyd, K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. Faculty of Physical Education and Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. **Acta Psychiatr Scand**. Nov;108(5):324-32. 2003.

Figueiredo, I. C. B. **A importância do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças de 2 a 4 anos**. Rio de Janeiro, 2005.

- Freire, T. O. et al. Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. **Rev Bras Med Esp** - Vol. 14, 2008.
- Gobatto, C. A.; Rostomde Melo, M. A.; Sibuya, C. Y.; Azevedo, J. R.; Santos, L. A.; Kokubun, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology**. Part A, v.130, p. 21-27, 2001.
- Gokcel, A.; Gumurdulu, Y.; Karakose, H.; Melek-Ertorer, E.; Tanaci, N.; Basciltutuncu, N.; Guvener, N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. v. 4, p.49-55, 2002.
- Goldberg, I. J.; Elliot, D. L. The effect of exercise on lipid metabolism in men and women. **Sports Med.**, v 4, p. 307-21, 1987.
- Gorenstein, Clarice; Scavone, Cristóforo. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol. 21 n.1 São Paulo Jan./Mar. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000100012> Acesso em: 20 out. 2013.
- Graham, K. A.; Perkins, D. O.; Edwards, L. J.; Barrier Jr, R. C. et al. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. **The American Journal of Psychiatry**. 162:118. 2005.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Han, M.; Deng, C.; Burne, T. H. J.; Newell, K. A.; Huang, X. F. Short and long term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. **Psychoneuroendocrinology**. 33:569-580. 2008.
- Hanson, P.; Kochan, R. **Exercise and Diabetes**. *Prim care*, v. 10, p.653-62, 1983.
- Hansen, A. K.; Fischer, C.P.; Plomgaard, P.; Andersen, J.L.; Saltin, B.; Pedersen, B.K. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. **J. Appl. Physiol**. 98: 93–99, 2005.
- Haro, J. M.; Novick, D.; Suarez, D.; Roca, M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. **Journal of Psychiatric Research**. 43:265–73. 2009.
- Harvey, P. D.; Keefe, R. S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. **Am J Psychiatry**. 158:176-84. 2001.
- Hayashi, T.; Wojtaszewski, J. F. P.; Goodyer, L.J. Exercise regulation of glucose transportin skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. v.273, p.1039-1051, 1997.

Holt, R. I.; Peveler, R. C.; Byrne, C. D. A esquizofrenia, síndrome metabólica e diabetes. Sub-divisão Endocrinology & Metabolism, Fetal Origins do Adulto Divisão de Doenças, da Escola de Medicina da Universidade de Southampton, Southampton, Reino Unido. **Diabet Med.** 21 (6):515-23. Jun 2004.

Houmard, J.A. et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. **J. Appl Physiol.** v. 96, p.101-106, 2004.

Hegarty, J. D.; Baldessarini, R. J.; Tohen, M.; Waternaux, C.; Oepen, G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. **Am J Psychiatry.** 151:1409-16. 1994.

Hippius, H. A historical perspective of clozapine. **J Clin Psychiatry.** 60 (Suppl 12): 22-3. 1999;

Huang, X. F.; Han, M.; Huang, X.; Zavitsanou, K.; Deng, C. Olanzapine differentially affects 5-HT_{2A} and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. **Behavioural Brain Research.** 171:355-62. 2006;

Huang, X. F.; Deng, C.; Zavitsanou, K. Neuropeptide Y mRNA expression levels following chronic olanzapine, clozapine and haloperidol administration in rats. **Neuropeptides.** 40:213-9. 2006.

Kalinichev, M.; Rourke, C.; Daniel, A. J.; Grizzle, M. K.; Britt, C. S.; Ignar, D. M.; Jones, D. N. C. Characterisation of olanzapine induced weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight and prolactin secretion in female rats. **Psychopharmacology,** 182:220-231. 2005.

Keefe, R. S. E.; Young, C. A.; Rock, S. L.; Purdon, S. E.; Gold, J. M.; Breier, A. One-year doubleblind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. **Schizophrenia Research.** 81:1-15. 2006.

Kluge, M.; Schuld, A.; Schacht, A.; Himmerich, H.; Dalal, M. A.; Wehmeier, P. M. et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. **Psychoneuroendocrinology.** 34:118-28. 2009.

Koro, C. E.; Fedder, D. O.; L'Italien, G. J.; Weiss, S. S.; Magder, L. S.; Kreyenbuhl, J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes mellitus among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. **BMJ.** 2002;325(7358):243. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-81082006000200011&script=sci_arttext> Acesso em: set. 2013.

Krall, L.D.; Joslin, A.P. **General plan of treatment and diet regulation.** In: JOSLIN'S diabetes mellitus. 11 ed. Philadelphia, Lea & fabiger, 1973. p. 255-85.

Kroeze, W.; Hufeisen, S.; Popadak, B.; Renock, S.; Steinberg, S. P.; Ernsberger et al. Afinidade do receptor H1-histamínico prevê ganho de peso a curto prazo para medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. **Neuropsychopharmacology.** 2003,28 : 519-526.

Leucht, S.; Komossa, K.; Rummel-Kluge, C.; Corves, C.; Fome, H.; Schmid, F.; Asenjo, L. C.; Schwarz, S.; Davis, J. M. Uma meta-análise de comparações cabeça-de-cabeça de antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. **Am J Psychiatry**. 2009b; 166:152-163.

Li, Z.;Reinisch, L.; Van de Merwe, W. Ablação óssea com Er: YAG e laser de CO 2: estudo dos efeitos térmicos e acústicos. **Lasers Surg Med**. 1.992; 12:79-85.

Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; Perkins, D. O., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **The New England Journal of Medicine**. 2005;353:1209–23.

Lindenmeyer, A. et al. Interventions to improve adherence to medication in people with type-2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [S.I.], v. 31, p. 409-419, 2006.

Liu, J. L.; Kulakofsky, J.; Zucker, I. H. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. **J Appl Physiol**, vol.92,p. 2403–8, 2002.

Luciano, E.; Carneiro, E. M.; Carvalho, C. R.; Car-valheira, J. B. C.; Peres, S. B.; Reis, M. A.; Velloso, L. A. (2002). Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology**, 147, 149-157. doi: 10.1530/eje.0.1470149

McEvoy, J. P.; Lieberman, J.A.; Stroup, T. S.; Davis, S. M.; Meltzer, H. Y.; Rosenheck, R. A. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. **American Journal of Psychiatry**. 2006;163(4):600.

Matsui-Sakata, A.; Ohtani, H.; Sawada, Y. A análise baseada em ocupação Receptor das contribuições de vários receptores para antipsicóticos induzida por ganho de peso e diabetes mellitus. **Drogas Metab Pharmacokinet**. 2005, 20: 368-378.

Medeiros, A.; Gianolla, R. M.; Kalil, R. M. P.; Bacurau, R. F. P.; Rosa, L. F. B. C.; Negrão, C. E.; Brum, P. C. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Rev. Paul. Educ. Fís**, vol.14, n.1, p. 7-15, 2000.

Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamineD-1, D-2 and serotonin-2 pKi values. **J Pharmacol Exp Ther**.1989; 51:238-46.

Meltzer, H. Y. Putting metabolic side effects into perspective risks: versus benefits of atypical antipsychotics. **J Clin Psychiatry**, 62(27): 35-9, 2001.

McGrath, J.; Saha, S.; Welham, J.; Saadi, O. E.; MacCauley, C.; Chant, D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the

influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC. Med.** 2004;2:13-35.

McGrath, J.; Saha, S.; Chan, D.; Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiol Rev.** 2008;30:67–76

Möller, H. J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. **World J Biol Psychiatry.** 2000;1:75-91.

Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. **Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas.** Medicina, Ribeirão Preto. 2007;40:63-71.

Minet-Ringuet, J.; Even, P. C.; Goubern, M.; Tomé, D. De Beaurepaire, R. **Long term treatment with olanzapine mixed with the food in male rats induces body fat deposition with no increase in body weight and no thermogenic alteration.** Appetite 2006;46:254–62.

Miyasaka, K.; Ichikawa, M.; Kawanami, T.; Kanai, S.; Ohta, M.; Sato, N.; Ebisawa H.; Funakoshi, A. Physical activity prevented age-related decline in energy metabolism in genetically obese and diabetic rats, but not in control rats. **Mechanisms of Ageing and Development**, vol.124, p. 183-90, 2003.

Nasrallah, H.A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. **Psychoneuroendocrinology.**2003; 28:83-96.

Neto, P. R. O. et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on coronary heart disease risk in elderly diabetican hypertensive patients. **J. Pharmaceut. Sci.**, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 249-263, 2011.

Newcomer, J. W.; Haupt, D. W. The metabolic effects of antipsychotic medications. **Can J Psychiatry.** 2006.

NICE - National Institute for Clinical Excellence - Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. **Technology Appraisal Guidance.** 43, Londres (www.nice.org.uk), 2002.

Noakes, T. D. The limits of endurance exercise. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 101, p. 408-417, 2006.

Novelli, M.; Pocai, A.; Skalicky, M.; Viidik, A.; Bergamini, E.; Masiello, P. Effects on long-life exercise on circulating free fatty acids and muscle triglyceride content in aging rats. **Experimental Gerontology**, vol.39, p. 1333-40. 2004.

Oliveira, C. A. M.; Luciano, E.; Mello, M. A. R. The role of exercise on long-term effects of alloxan administered in neonatal rats. **Experimental Physiology.** n. 90, p. 79-86, 2005.

Pereira, B.; Costa, R. L. F. B.; Safi, D. A.; Medeiros, M. H. G.; Curi, R.; Bechara, E. J. H. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in muscle

and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. **Physiol. Behav.** n. 56, p. 1095-1099, 1994.

Reynolds, G. P.; Kirk, S. L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. **Pharmacology & Therapeutics.** 2010; 125:169–79.

Robinson, D. G.; Woerner, M. G.; Alvir, J. M.; Geisler, S.; Koreen, A.; Sheitman, B.; Chakos, M.; Mayerhoff, D.; Bilder, R.; Goldman, R.; Lieberman, J. A. Predictors of relapse following response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. **ArchGenPsychiatry.** 1999;56:241-7.

Roeder, M. A. **Atividade física, saúde mental e qualidade de vida.** Rio de Janeiro: Shape; 2003.

Rummel-Kluge, C.; Komossa, K.; Schwarz, S.; Hunger, H.; Schmid, F.; Kissling, W.; Davis, John M.; Leucht, S. **Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons.** The Author 2010. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center. Schizophrenia Bulletin Advance Access published May 31, 2010.

Saha, S.; Chant, D.; Welham, J.; McGrath, J.A systematic review of the prevalence of schizophrenia. **PLOS Medicine.** 2005;2(5).

Santos, R. V. T.; Caperuto, E. C.; Rosa, L. F. B. C. Efeitos do aumento na sobrecarga de treinamento sobre parâmetros bioquímicos e hormonais em ratos. **Revista Brasileira Med.** Esp. v. 12, n. 3, p.145, 2006.

Sartorius, N. **One of the last obstacles to better mental health care: the stigma of mental illness.** In: Guimón J, Fischer W, Sartorius N, editors. The image of madness: the public facing mental illness and psychiatric treatment. Geneva: Karger. 1999. p. 96-104.

Schultz, P. W.; Nolan, J. M.; Cialdini, R. B.; Goldstein, N. J.; Griskevicius, V. The Constructive, Destructive, and Reconstructive Power of Social Norms. **Psychological Science.** California state university, San Marco. 2007.

Schleimer, S. B.; Johnston, G. A. R; Henderson, J. M. Novel oral drug administration in an animal model of neuroleptic therapy. **Journal of Neuroscience Methods.** 2005;146:159-64.

Shona, L. Kirk; Glazebrook, John; Grayson, Ben; Neill, Joanna C.; Reynolds, Gavin P. Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5HT2C and histamine H1 receptors. **Journal: Psychopharmacology,** vol. 207, no. 1, pp. 119-125, 2009.

Simpson, S. W.; Baldwin, R. C.; Burns, A.; Jackson, A. Regional cerebral volume measurements in late-life depression: relationship to clinical correlates, neuropsychological impairment and response to treatment. **International Journal of Geriatric Psychiatry,** 16(5), 469-476. 2001.

SLOBODA, R. Atividade física e esquizofrenia: percepção dos pais ou responsáveis. 2003. Dissertação (**Mestrado em Educação Física**) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina. 2003.

Smith, R. C.; Lindenmayer, J.; Bark, N.; Warner-Cohen, J.; Vaidhyanathaswamy, S.; Khandat, A. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.8, p.183-94, 2005.

Stefanidis, A.; Verty, A. N. A.; Allen, A. M.; Owens, N. C.; Cowley, M. A.; Oldfield B. J. **The role of thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain.** *Obesity* 17:16-24. 2008.

Stip, E. **Happy birthday neuroleptics! 50 years later:** la folie du doute. *Eur Psychiatry*. 2002;17:115-9.

Tandon, R.; Keshavan, M. S.; Nasrallah, H. A. **Schizophrenia, “Just the Facts”:** what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res*. 2008;100(1):4-19.

Teixeira, P. J. R.; Rocha, F. L. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. 28: 186-196. 2006.

Thornicroft, G.; Brohan, E.; Rose, D.; Sartorius, N.; Leese, M. Padrão global de discriminação experimentada e antecipada contra pessoas com esquizofrenia: estudo transversal. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**. 2009;12(1):141-60.

Van der Zwaal, E. M.; Luijendijk, M. C. M.; Evers, S. S.; laFleur, S. E.; Adan, R. A. H. Olanzapine affects locomotor activity and meal size in male rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. 2010;97(1):130-7.

Vestri, H. S.; Maianu, L.; Moellering, D. R.; Garvey, W. T. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. **Neuropsychopharmacology**. 2007; 32:765-72.

Vidarsdottir, S.; Roelfsema, F.; Streefland, T.; Holst, J. J.; Rehfeld, J. F.; Pijl, H. Short-term treatment with olanzapine does not modulate gut hormone secretion: olanzapine disintegrating versus standard tablets. **European Journal of Endocrinology**. 2010;162:75–83.

Weston-Green, K.; Huang, X. F.; Han, M.; Deng, C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in the dorsal vagal complex of rats: implications for olanzapine-induced weight gain. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**. 2008;11:827–35.

Weston-Green, K.; Huang, X. F.; Deng, C. Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. **Behavioural Brain Research**. 217 (2011) 337–346.

Wirshing, D. A.; Boyd, J. A.; Meng, L. R.; Ballon, J. S.; Marder, S. R.; Wirshing, W. C. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. **J Clin Psychiatry**. 63 (10): 856-865, 2002.

Yang, L. H.; Chen, T. M.; Yu, S. T.; Chen, Y. H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Pharmacological Research**. 2007;56:202–8.

Zipursky, R. B.; Gu, H.; Green, A. I.; Perkins, D. O.; Tohen, M. F.; McEvoy, J. P. et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. **British Journal of Psychiatry**. 2005;187:537–43.

UNIVERSIDADE DE UBERABA
PROPEPE – PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
MESTRADO EM ODONTOLOGIA

OLDAIR DONIZETE GALENI

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DOSAGEM DO
COLESTEROL TOTAL, GLICOSE E TRIGLICÉRIDES, APÓS ADMINISTRAÇÃO
DE OLANZAPINA ASSOCIADA A EXERCÍCIO FÍSICO
EM RATOS *Wistar***

UBERABA- MG
2013

OLDAIR DONIZETE GALENI

**ANÁLISE DA VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL E DOSAGEM DO
COLESTEROL TOTAL, GLICOSE E TRIGLICÉRIDES, APÓS ADMINISTRAÇÃO
DE OLANZAPINA ASSOCIADA A EXERCÍCIO FÍSICO
EM RATOS *Wistar***

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade de Uberaba - UNIUBE, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração biopatologia.

Orientador: Prof. Dr. José Bento Alves
Coorientadora: Profa. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva

UBERABA-MG
2013

Galení, Oldair Donizete

G132a Análise da variação do peso corporal e dosagem do colesterol total, glicose e triglicérides após administração de olanzapina associada a exercício físico em ratos wistar / Oldair Donizete Galeni. - 2013.

49 f., il. -

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade de Uberaba, 2013.

Orientador: Prof. Dr. José Bento Alves

Co-orientadora: Profa. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva

1. Metabolismo. 2. Síndrome metabólica. 3. Glicose. 4. Glicemia.
5. Colesterol total. 6. Triglicérides. 7. Exercício físico. 8. Olanzapina.
II. Alves, José Bento. III. Silva, Elisângela Ribeiro da. IV. Título.

CDD 612.39

Ata da Sessão Pública de defesa de dissertação para obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Biopatologia, a que se submeteu o aluno Oldair Donizete Galeni – matrícula 6102985, orientado pelo Prof. José Bento Alves

Aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e treze, às 09 horas, na sala 2C02 da na Universidade de Uberaba, reuniu-se a Comissão Julgadora da defesa em epígrafe indicada pelo o Colegiado do Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade de Uberaba, composta pelos Professores Doutores: José Bento Alves - **Presidente**, Tony de Paiva Paulino e Álvaro Ribeiro Barale, para julgar o trabalho do candidato Oldair Donizete Galeni, apresentado sob o título: **“Análise da variação do Peso Corporal e Dosagem do Colesterol Total, Glicose e Triglicérides após Administração de Olanzapina Associável a Exercício Físico em Ratos Wistar”**. O Presidente declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros da Comissão Julgadora. A seguir o candidato dissertou sobre o seu trabalho e foi arguido pela Comissão Julgadora, tendo a todos respondido às respectivas arguições. Terminada a exposição, a Comissão reuniu-se e deliberou pelo seguinte resultado:

APROVADO

REPROVADO (anexar parecer circunstanciado elaborado pela Comissão Julgadora)

Para fazer jus ao título de MESTRE EM ODONTOLOGIA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO BIOPATOLOGIA, a versão final da dissertação, considerado aprovado devidamente conferida pela Secretaria do Mestrado em Odontologia, deverá ser entregue à Secretaria dentro do prazo de 30 dias, a partir da data da defesa. O aluno Aprovado que não atender a esse prazo será considerado Reprovado. Após a entrega do exemplar definitivo, o resultado será homologado pela Universidade de Uberaba, conferindo título de validade nacional aos aprovados. Nada mais havendo a tratar, O Senhor Presidente declara a sessão encerrada, cujos trabalhos são objeto desta ata, lavrada por mim, que segue assinada pelos Senhores Membros da Comissão Julgadora, pelo Coordenador do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE, com ciência do aluno. Uberaba, aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e treze.

Prof. Dr. José Bento Alves _____

Prof. Dr. Tony de Paiva Paulino _____

Prof. Dr. Álvaro Ribeiro Barale _____

Prof. Dr. Cesar Penazzo Lepri _____
Vice-Coordenador do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE

Flávia Michele da Silva _____
Secretária do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE

Ciência do Aluno: _____

Dedico aos meus pais, que me ensinaram a perseguir meu ideal com dedicação e coragem: minhas referências!

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por me amparar nos momentos difíceis, dando-me força interior para superar as dificuldades, mostrando os caminhos nas horas incertas e suprindo-me todas as necessidades.

Modificamo-nos a cada tentativa de buscar respostas às nossas aflições de 'pesquisador'. Para aqueles que compartilham conosco desse momento, que parece interminável e enigmático, que só se torna realizável graças a muitas pessoas que participam, direta ou indiretamente, mesmo sem saber realmente o que e para que nos envolvemos em pesquisa. E é a essas pessoas que gostaria de agradecer:

Ao meu orientador Prof. Dr. José Bento Alves, pela confiança referente ao presente trabalho, além da indiscutível amizade e compreensão em momentos difíceis. Obrigado pela oportunidade e privilégio que me foi dado quando aceitou este trabalho, e pelas suas orientações que contribuíram para o enriquecimento da minha formação acadêmica e científica.

Um agradecimento especial à minha coorientadora Dra. Elisangela Ribeiro da Silva, pela dedicação e disponibilidade no apoio, na partilha do saber e nas valiosas contribuições para o trabalho. Sua sabedoria foi essencial para que eu chegasse ao fim deste trabalho com um enorme sentimento de satisfação.

Aos meus pais, Helena e Antônio, pelos momentos de plenitude e apoio familiar incondicionais. Obrigado pela generosidade e simplicidade, por acreditarem em mim, mesmo quando eu mesmo não acreditava. Vocês são minha fortaleza e por isso dedico minha eterna gratidão!

Às minhas irmãs, Ângela e Angélica, pelo amor, cumplicidade e incentivo constante em minha vida. Obrigado por estarem ao meu lado sempre!

À Lucélia Santos, agradeço o olhar único e verdadeiro, apoiando-me indiscutivelmente!

Ao bioterista e amigo Luiz Fernando pelo apoio técnico excepcional.

A todos os colegas de mestrado e professores pelo convívio e aprendizado.

E, por fim, a todos aqueles que, por um lapso, não mencionei, mas que colaboraram para esta pesquisa: abraços fraternos a todos!

*Como é feliz o homem que acha a sabedoria,
o homem que obtém entendimento,
pois a sabedoria é mais proveitosa do que a prata e rende mais
do que o ouro.
É mais preciosa do que rubis;
nada do que você possa desejar se compara a ela.*

RESUMO

A obesidade nos pacientes com esquizofrenia pode levar à perda da autoestima, ao isolamento social e à estigmatização; além de estar fortemente associada à *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e consequente doença cardiovascular. O impacto econômico da obesidade também é considerável. Estimativas de países desenvolvidos apontam os custos com obesidade como um dos mais altos, em torno de 6% ou mais das despesas totais com saúde. A Olanzapina está relacionada a alguns efeitos colaterais indesejáveis como os distúrbios de utilização da glicose (metabólicos), do metabolismo de lipídios e ganho de peso. Nesse cenário, intervenções não farmacológicas têm sido pleiteadas, e o exercício físico é apontado, há pelo menos uma década, como importante para a perda e/ou o controle de peso e seus fatores associados, em curto prazo. O objetivo desse trabalho foi avaliar a influência do exercício físico no controle do ganho de peso, glicemia e valores plasmáticos de colesterol total e triglicérides em ratos *Wistar*, tratados com Olanzapina. Foram coletados dados referentes ao peso corporal e às concentrações plasmáticas da glicose, colesterol total e triglicérides, a partir do sangue de animais, divididos em 4 grupos: SC – sedentários controle (n=08); TC – treinados controle (n=08); SO – sedentários Olanzapina (n=08) e TO - treinados Olanzapina (n=08). Os animais treinados foram submetidos à natação como exercício físico durante 8 semanas, 5 vezes por semana. Os resultados demonstraram que o uso do medicamento aumenta o peso corporal em aproximadamente 21%, porém não proporciona alterações significativas nas concentrações de glicemia, colesterol total e triglicérides, quando administrado durante 8 semanas. O presente estudo, pelo que foi exposto e evidenciado através dos resultados obtidos, demonstrou também que o exercício físico aeróbico em ratos *Wistar* é capaz de reduzir o ganho de peso causado pelo uso do medicamento.

Palavras-chave: Glicose, Natação, Neuroléptico, Padrões bioquímicos, Síndrome metabólica.

ABSTRACT

Obesity in patients with schizophrenia can lead to loss of self-esteem, social isolation and stigmatization, as well as being strongly associated with diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and consequent cardiovascular disease. The economic impact of obesity is also considerable. Estimates from developed countries show costs obesity as one of the highest, around 6 % or more of total spending on health. olanzapine is related to some undesirable side effects such as disorders of glucose utilization, lipid metabolism and gain weight. In this scenario, non-pharmacological interventions have been pled, and exercise is pointed out, at least a decade ago, as important for the loss and / or weight control and associated factors in the short term. The aim of this study was to evaluate the influence of exercise in controlling weight gain, glycemia and plasma cholesterol and triglyceride levels in *Wistar* rats treated with olanzapine. Data on body weight and plasma concentrations of glucose, cholesterol and triglycerides were collected from the blood of animals divided into 4 groups: SC - sedentary control (n = 08), CT - trained control (n = 08), SO - sedentary olanzapine (n = 08) and TO - trained olanzapine (n = 08). Trained rats were subjected to swimming exercise for 8 weeks, 5 times a week. Comparative values of body weight, glycemia, total cholesterol and triglycerides showed that the drug increases the body weight and the concentrations of the markers analyzed. The present study, which was exposed and evidenced throughout results obtained, also established that aerobic exercises are able to reduce weight gain caused by drug use in *Wistar* rats

Keywords: Biochemistry standard, Glucose, Metabolic syndrome, Neuroleptic, Swimming.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT _{2c}	-	Receptores serotoninérgicos
CEEA	-	Comitê de Ética em Experimentação Animal
D ₂	-	Receptor dopaminérgico
GABA _A	-	Ácido Gama-Aminobutírico A
H ₁	-	Histamínico
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade
LDL	-	Lipoproteína de baixa densidade
MAO	-	Monoaminaoxidase
MFEL	-	Máxima fase estável do lactato
SC	-	Sedentário controle
SO	-	Sedentário Olanzapina
TC	-	Treinado controle
TO	-	Treinado Olanzapina
UNIUBE	-	Universidade de Uberaba

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica.....	18
Figura 2	Animais acondicionados em gaiolas plásticas/maravalha.....	23
Figura 3	Distribuição dos animais nos grupos experimentais.....	24
Figura 4	Animal submetido à gavagem.....	25
Figura 5	Pesagem dos animais.....	25
Figura 6	Animais em treinamento.....	27
Figura 7	Análise estatística da evolução do peso corporal para os grupos SC, TC, SO e TO.....	29
Figura 8	Análise qualitativa comparativa entre os valores percentuais do ganho de peso ao final do protocolo de treinamento.....	30
Figura 9	Análise qualitativa comparativa da concentração de triglicerídeos plasmáticos ao final do protocolo de treinamento.....	31
Figura 10	Análise qualitativa comparativa da concentração de colesterol total plasmático ao final do protocolo de treinamento	31
Figura 11	Análise qualitativa comparativa da glicemia ao final do protocolo de treinamento	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo Geral.....	22
3.2	Objetivos Específicos.....	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	Aspectos Éticos.....	23
4.2	Seleção dos Animais.....	23
4.3	Administração da Olanzapina.....	24
4.4	Pesagem dos Animais.....	25
4.5	Protocolo de Exercício Físico.....	26
4.6	Análise Bioquímica.....	27
4.7	Análise estatística.....	28
5	RESULTADOS	29
5.1	Peso Corporal.....	29
5.2	Análise Bioquímica.....	30
5.2.1	Colesterol total e triglicérides.....	30
5.2.2	Glicemia.....	31
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A Esquizofrenia é uma doença mental grave, que normalmente atinge as pessoas na adolescência ou no início da idade adulta, deixando a maioria delas incapaz de retomar a sua vida normal. Calcula-se que a sua prevalência mundial se situe entre 0,5 e 1%, e que a sua incidência alcançará índices de 15,2 por 100.000 pessoas anualmente (SAHA et al., 2005). Apesar de ser uma patologia de causas desconhecidas, existe um consenso em afirmar que suas origens estão ancoradas em fatores culturais, psicológicos e genéticos.

Até o início dos anos 50, o tratamento dos portadores dessa doença mental consistia em assegurar-lhes um ambiente seguro e acolhedor, nos internamentos de longo prazo, em hospitais psiquiátricos, e então esperar por uma ilusória remissão espontânea (THORNICROFT et al., 2009).

No início dos anos 50 foi idealizado o tratamento medicamentoso da esquizofrenia. O primeiro antipsicótico utilizado com esse fim foi a Clorpromazina, que tornou possível o controle da sua sintomatologia (TANDON; KESHAVAN; NASRALLAH, 2008). Os primeiros antipsicóticos foram chamados de anti-*psicóticos* de primeira geração, também conhecidos como *típicos*, que apesar de eficientes para o tratamento dos sintomas da doença, não são capazes de abordar todos eles, além de causarem efeitos colaterais bastante desagradáveis (BUCKLEY; STAHL, 2007). Surgiram então, na década de 80, os primeiros antipsicóticos de segunda geração ou *atípicos*, como a Clozapina, que trouxe uma nova esperança para o tratamento dos sintomas da esquizofrenia, bem como melhores expectativas em relação aos efeitos colaterais dessa classe de medicamentos (BUCKLEY; STAHL, 2007). Em seguida outros antipsicóticos atípicos surgiram no mercado, como a Olanzapina (MCEVOY et al., 2006).

Mesmo possuindo uma melhor tolerabilidade por parte do paciente, redução do risco de efeitos colaterais extrapiramidais e maior eficácia no tratamento da esquizofrenia, quando comparados aos antipsicóticos típicos, os antipsicóticos atípicos ainda estão associados a efeitos colaterais indesejáveis, como a síndrome metabólica (HARO et al., 2009; KEEFE et al., 2006).

Efeitos colaterais metabólicos, tais como ganho de peso, dislipidemias e alterações na glicemia, podem levar a consequências importantes no que se refere à

saúde pública, como a obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes tipo II e ainda à descontinuidade do tratamento medicamentoso, deixando o paciente a mercê da doença mental. Além disso, o estilo de vida sedentário predominante em pacientes com esquizofrenia pode agravar a síndrome metabólica (LEUCHT et al., 2009; LIEBERMAN et al., 2005; RUMMEL-KLUGE et al., 2010).

O mecanismo relacionado ao ganho de peso proporcionado pelo uso de antipsicóticos tem sido largamente estudado (COCCURELLO; MOLES, 2010; HUANG et al., 2006; KLUGE et al., 2009; REYNOLDS; KIRK, 2010; WESTON-GREEN et al., 2008; YANG et al., 2007), no entanto, mais estudos fazem-se necessários devido a sua complexidade.

O ganho de peso em indivíduos submetidos ao uso de Olanzapina pode estar relacionado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento do influxo calórico e à diminuição da atividade física. Esses fatores foram observados durante o uso de Olanzapina em ratos (MINET-RINGUET et al., 2006; VAN DER ZWAAL et al., 2010).

O ganho de peso causado pela Olanzapina pode chegar a valores de 4,2 Kg após 10 semanas de tratamento (ALLISON et al., 1999), e 15,5 kg após 1 ano, para alguns pacientes (ZIPURSKY et al., 2005). Esse ganho de peso está relacionado ao aumento de gordura subcutânea e intra-abdominal (WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011), sem efeito sobre a massa corporal magra (GRAHAM et al., 2005).

O tratamento com a Olanzapina altera o metabolismo, tanto em humanos como em cobaias. Após o uso do medicamento pode-se constatar alterações nos níveis plasmáticos da glicose (VIDARSDOTTIR et al., 2010; WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011), triglicérides e colesterol (MELTZER, 2001). Em vista dessas marcadas evidências, ressalta-se a importância de se auxiliar o paciente no controle dessas alterações, estimulando modificações no estilo de vida.

Além da importância em se entender os mecanismos moleculares que levam os pacientes tratados com Olanzapina às disfunções no metabolismo, o estudo de possíveis intervenções para manejo desses efeitos indesejáveis é de grande importância na Saúde Pública. Programas de prevenção de ganho de peso, que atendam às especificidades dos pacientes, adequando exercício físico e orientações nutricionais às limitações impostas pela doença, são cada vez mais necessárias. Nesse contexto, além de auxiliar no controle do peso e no controle das alterações metabólicas provocadas pelo uso da Olanzapina, o exercício físico pode contribuir também para integração social e melhor desempenho funcional dos pacientes

portadores de esquizofrenia nas atividades do cotidiano (ROEDER, 2003). Vale ressaltar que, além da supressão dos sintomas psicóticos, o tratamento da esquizofrenia visa a melhorar qualidade de vida para o paciente e sua inserção familiar e social, e a prevenir o estigma da doença (ÁLVAREZ-JIMÉNEZ et al., 2008; BRESSAN et al., 2003).

Diante do exposto, o presente estudo analisou o ganho de peso, os níveis plasmáticos da glicose, triglicérides e colesterol total em ratos *Wistar*, após a ingestão de 2mg/Kg de Olanzapina em dosagem única/dia, bem como os efeitos do exercício físico nesses parâmetros analisados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Conhecida inicialmente como Demência Precoce, e denominada esquizofrenia a partir do início do século XX, esse grave transtorno psiquiátrico acomete o ser humano em uma incidência de 15,2 para cada 100.000 indivíduos e em uma prevalência de 7,2 para cada 1.000 indivíduos. Os indivíduos são acometidos em proporções específicas ao sexo, existindo um risco 1,42 vez maior para os homens. Além de maior risco para desenvolvimento da doença, os homens apresentam idade de início dos sintomas mais precoce e formas mais graves do transtorno, com mais sintomas negativos, menor probabilidade de remissão e, geralmente, pior prognóstico, quando comparado às mulheres (ELKIS, 2000; MCGRATH, 2004).

A esquizofrenia é caracterizada por sintomas positivos (alucinação) e negativos (alterações sociais) (SCHULTZ et al., 2007). Os esquizofrênicos apresentam ainda um risco de mortalidade de duas a três vezes maiores que a população geral, sendo o suicídio a principal causa dessa estatística. Esses dados colocam a esquizofrenia como um problema de saúde pública, pois demonstram os riscos que ela oferece tanto para vida dos pacientes quanto para a sociedade (MCGRATH et al., 2008).

O tratamento dessa psicopatologia era inicialmente limitado, consistindo de hospitalizações em instituições psiquiátricas e práticas terapêuticas sem eficácia, como castração precoce, imunização com vacinas estreptocócicas ou ablação parcial da tireóide. Uma maior eficácia terapêutica somente foi observada a partir de 1930, com a introdução de tratamentos biológicos, tais como a terapia convulsiva e o coma insulínico (HEGARTY et al., 1994).

A partir de 1950, o tratamento da esquizofrenia sofreu um profundo e revolucionário impacto, com a descoberta da clorpromazina, dando início a era da psicofarmacologia. Apesar de evidentes os benefícios dos antipsicóticos, naquela época o mecanismo de ação da droga era totalmente desconhecido. Somente no final do século XX, quando a dopamina foi descoberta como um neurotransmissor, reconheceu-se que o bloqueio de receptores de dopamina era uma das principais ações dos antipsicóticos (STIP, 2002).

Apesar da eficiência medicamentosa, a droga antipsicótica apresentou grande quantidade de efeitos colaterais. Ensaios clínicos realizados na década de 70 com uma nova droga, a clozapina, apresentava ao mundo um medicamento eficaz no controle de sintomas psicóticos e livre dos efeitos colaterais extrapiramidais. A estes chamaram de drogas atípicas (HIPPIUS, 1999; MOREIRA; GUIMARÃES, 2007; STIP, 2002).

Outros medicamentos foram desenvolvidos tendo como modelo a clozapina. Esses medicamentos representaram, portanto, o segundo grande avanço da psiquiatria para o tratamento da esquizofrenia. A expectativa era de que esses medicamentos estariam associados a um perfil de efeitos colaterais melhor, quando comparados aos antipsicóticos típicos, além de uma maior eficácia no tratamento dos sintomas (HARVEY; KEEFE, 2001; MOLLER, 2000).

Após o desenvolvimento e utilização da olanzapina, foram descritos alguns efeitos colaterais indesejáveis, como os distúrbios de utilização da glicose, do metabolismo de lipídios e ganho de peso. Tais efeitos colaterais já eram conhecidos em relação a alguns dos antipsicóticos típicos, porém podem ser ainda mais pronunciados com alguns antipsicóticos de segunda geração. O ganho de peso induzido pela Olanzapina é um dos grandes problemas desse medicamento, chegando a mais de 20% além do ideal (ELKIS et al., 2008).

Mesmo com o inconveniente dos efeitos colaterais, o tratamento agudo, crônico e de manutenção (longo prazo) com antipsicóticos é extremamente necessário na prevenção de recaída e melhor prognóstico da doença (ROBINSON et al., 1999). Com base nessas condições, alterações do metabolismo e suas consequências se tornam alvos de elucidação e tratamento, para possibilitar um maior conforto ao paciente (ELKIS et al., 2008; NICE, 2002; SHONA et al., 2009).

A ação dos antipsicóticos está relacionada ao bloqueio de receptores celulares. O bloqueio do receptor histamínico H1 está envolvido no aumento do apetite e excesso de ingestão de comida, com conseqüente ganho de peso (DENG; WESTON-GREEN; HUANG, 2010). O bloqueio dopaminérgico também acarreta efeitos indesejáveis orexígenos (AKHTAR et al., 2004; HOLT; PEVELER; BYRNE, 2004; DENG; WESTON-GREEN; HUANG, 2010), assim como o bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}.

Estudos demonstraram que o grau de resposta clínica desse tipo de medicamento é diretamente proporcional ao grau de ocupação dos receptores D₂, o

que classifica o medicamento em alta e baixa potência, de acordo com a maior ou menor afinidade por esses receptores, respectivamente. Quando essa ocupação é alta (maior que 72%), existe a indução de efeitos colaterais motores e depressivos (BRESSAN, 2002).

Os antipsicóticos típicos atuam predominantemente pelo bloqueio do receptor dopaminérgico D2, controlando efetivamente os sintomas positivos da doença, mas provocando efeitos colaterais extrapiramidais como parkinsonismo, distonia e afasia. Já os antipsicóticos atípicos controlam os sintomas positivos e influenciam grandemente os efeitos negativos, não apresentando efeitos colaterais extrapiramidais, bloqueando além de receptores dopaminérgicos, receptores histamínicos e serotoninérgicos (MELTZER et al., 1989).

Drogas antipsicóticas com pouco efeito no ganho de peso atuam em receptores D2. Já os medicamentos responsáveis por grande ganho de peso atuam além de em D2, em vários outros receptores como 5-HT_{2c} e receptor histamínico H1 (KROEZE et al., 2003; MATSUI-SAKATA et al., 2005; REYNOLDS, 2004). Trabalhos mostram que o antagonismo de H1 parece ser de grande importância no acúmulo de peso após a utilização da Olanzapina (HAN et al., 2008).

A Olanzapina tem sido indicada para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses, nas quais os sintomas positivos (ex.: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (ex.: afeto diminuído, isolamento emocional e social, pobreza de linguagem) são proeminentes. Após o tratamento inicial, para aqueles pacientes que responderam adequadamente, faz-se a opção de manutenção com o uso continuado do medicamento, com evidente melhora clínica.

A obesidade nos pacientes com esquizofrenia pode levar à perda da autoestima, ao isolamento social e à estigmatização (SARTORIUS, 1999), além de estar fortemente associada à *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia e conseqüentemente doenças cardiovasculares (ELKIS et al., 2008). O impacto econômico da obesidade também é considerável. Estimativas de países desenvolvidos apontam os custos com obesidade como um dos mais altos, em torno de 6% ou mais das despesas totais com saúde (ALMEIDA; FERREIRA, 2005).

De acordo com Gorenstein e Scavone (1999), os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neurolépticos bloqueiam receptores, o lítio inibe a liberação e interfere

com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA-A (Ácido Gama Aminobutírico-A), potencializando a ação desse transmissor. Essa abordagem levou ao que se conhece atualmente sobre o mecanismo sináptico de ação dos psicofármacos (figura 1).

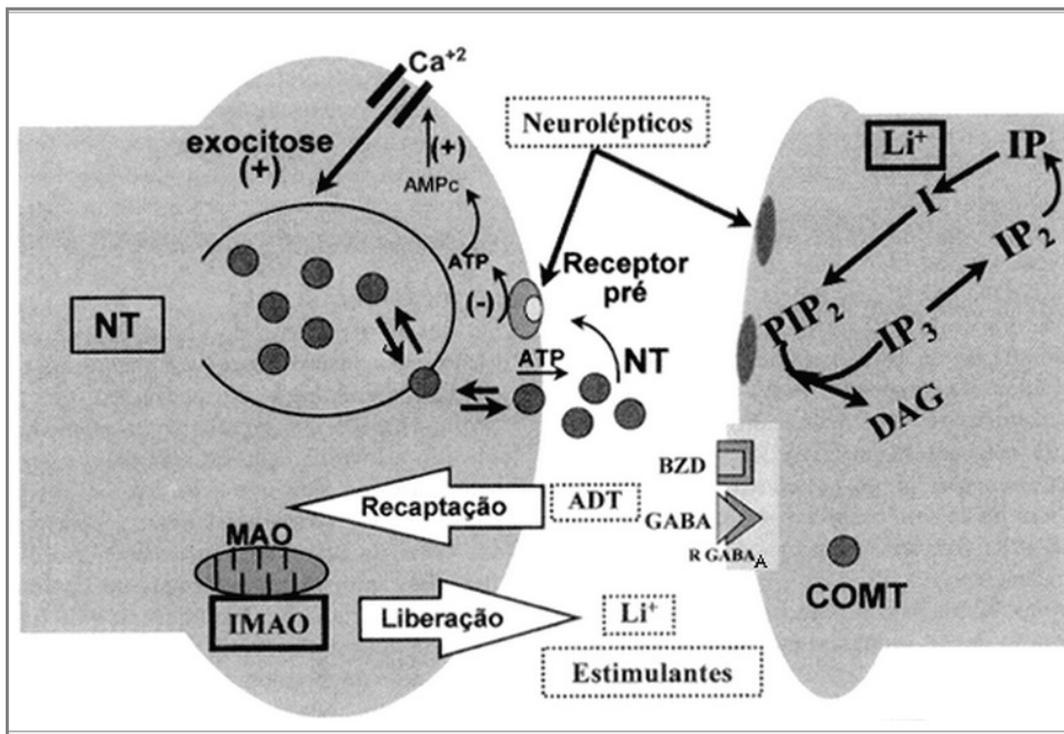


Figura 1: Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica. Os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neurolépticos apresentam ação agonista ou antagonista aos neurotransmissores endógenos, sendo a especificidade e afinidade aos receptores as responsáveis pela natureza e característica do medicamento, o lítio inibe a liberação e interfere com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA_A, potencializando a ação desse transmissor. Adaptado de Gorenstein & Scavone (1999).

O ganho de peso está ligado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento do influxo calórico e à diminuição da atividade física, todos comuns em pacientes esquizofrênicos submetidos à terapia medicamentosa. A obesidade pode ser avaliada por meio de exames laboratoriais como a glicemia, colesterol total e frações e triglicérides (GOKCEL et al., 2002). As dislipidemias podem ser classificadas, do ponto de vista laboratorial, em hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e/ou da fração LDL – colesterol), hipertrigliceridemia isolada (aumento dos triglicérides), hiperlipidemia mista (aumento do colesterol total e dos triglicérides) e

diminuição isolada do HDL-colesterol ou associada ao aumento dos triglicerídeos ou LDL-colesterol (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001), e a Olanzapina está fortemente relacionada com os maiores aumentos no colesterol total, LDL-colesterol (LDL) e triglicerídeos e com maior diminuição do HDL-colesterol (HDL) em humanos (CASEY, 2004), além de estimular uma maior deposição de lipídeos em adipócitos (VESTRI et al., 2007).

Recentemente estudos também reportaram que os antipsicóticos induzem a biossíntese de colesterol e ácidos graxos em cultura de células humanas como células gliais, hepatócitos e adipócitos (VESTRI et al., 2007; YANG et al., 2007). Nesse cenário, intervenções não farmacológicas para controle do ganho de peso desses pacientes têm sido pleiteadas, e o exercício físico apontado, a pelo menos uma década, como importante para a perda e/ou o controle de peso e seus fatores associados, em curto prazo (FAULKNER; SOUNDY; LLOYD, 2003).

A prática de exercício físico pode aumentar a oxidação de gorduras (COFFEY; HAWLEY, 2007; HANSEN et al. 2005). A relação entre exercício físico e níveis de lipídios no sangue tem sido reportada, e proporciona altos níveis de HDL-colesterol, quando comparados aos níveis de colesterol total e LDL-colesterol (GOLDBEG; ELLIOT, 1987).

Estudos demonstram a relação entre o ganho de peso proporcionado pela Olanzapina e alterações na homeostasia da glicose (WIRSHING et al., 2002), evidenciando que o uso desse antipsicótico pode aumentar a concentração plasmática desse monossacarídeo, porém apenas em alguns indivíduos, estando esse efeito ausente em outros (NEWCOMER; HAUPT, 2006).

Exercícios físicos realizados regularmente são reconhecidos como componente importante na manutenção da saúde, e há muito se estuda como podem interferir nas alterações metabólicas (HANSON; KOCHAN, 1983; KRALL; JOSLIN, 1973). Técnicas de biologia molecular mostram que o exercício físico induz aumento da atividade da tirosina-quinase dos receptores de insulina, aumento da translocação dos transportadores de glicose do músculo esquelético (GLUT-4), aumento da fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRS-1 e IRS-2) e de sua associação à PI3-kinase independente da insulina, demonstrando que a contração muscular não necessita desse hormônio para absorver glicose circulante e promover melhora da homeostase glicêmica (CORTRIGHT; DOHM, 1997; LUCIANO et al., 2002).

Outras alterações moleculares e celulares estão relacionadas ao exercício físico, como o aumento da disponibilidade de oxigênio, aumento da densidade mitocondrial (biogênese mitocondrial), da atividade de enzimas oxidativas e transporte de substratos metabólicos, como por exemplo, a melhora da cinética do lactado (COFFEY; HAWLEY, 2007; HANSEN et al. 2005).

Estudos dos efeitos metabólicos do exercício em ratos são frequentemente questionados devido à falta de informação sobre a intensidade do esforço executado pelos animais durante o exercício. São escassas na literatura informações sobre qual o melhor protocolo de exercício a ser empregado para controle não farmacológico dos efeitos colaterais causados pelo uso de neurolépticos. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos de um protocolo individual de natação, em intensidade equivalente a 90% da MFEL (máxima fase estável do lactato), sobre a glicemia, concentração plasmática de triglicérides e colesterol total, em ratos *Wistar* submetidos ao uso de Olanzapina. O protocolo escolhido padroniza a natureza do exercício físico com base na determinação da intensidade de esforço equivalente à MFEL, padronizado por Gobatto e colaboradores (2001).

Os efeitos do exercício são influenciados por muitos fatores incluindo a intensidade, a frequência, a duração, a genética e o tipo de programa de treinamento, assim como a modalidade do exercício escolhido e a manutenção dos efeitos deste programa (CARVALHO et al., 2005).

A natação é um exercício aeróbico, cuja prática tem-se acentuada, sendo prescrita, inclusive, como tratamento não farmacológico da obesidade. Além disso, atualmente é utilizada como protocolo de exercício físico envolvendo modelos experimentais. A atividade física pode ser conceituada como uma condição, na qual ocorre uma elevação da exigência de diversos sistemas orgânicos, com subsequente ativação de mecanismos de mobilização de substratos energéticos, através das vias aeróbias ou anaeróbias. A atividade física não é um sinônimo de exercício físico, sendo este, definido como toda atividade física planejada, estruturada e regular, que tem por objetivo a melhoria e a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física (NOAKES, 2006). Os benefícios do treinamento regular à saúde humana são inúmeros. Sabe-se que o treinamento regular induz a diversas adaptações homeostáticas em diferentes sistemas fisiológicos (COGGAN; WILLIAMS, 1995).

Tem sido cada vez mais investigada a forma pela qual o exercício físico atua e interage de maneira a induzir adaptações estruturais e funcionais que aprimorem o desempenho físico e propiciem resultados desejáveis à aquisição e manutenção de bons níveis de aptidão física, relacionada à saúde. Dessa forma, o homem nem sempre pode ser utilizado para tais investigações, e as pesquisas experimentais de laboratório quase sempre lançam mão do estudo da prática de exercícios em modelos animais, mais especificamente em ratos (MIYASAKA et al., 2003).

Encontram-se atualmente na literatura inúmeras possibilidades de exercícios físicos utilizados para o treinamento de ratos em laboratório, desde exercícios voluntários em ambiente de confinamento mais amplo ou rodas para caminhada voluntária (NOVELLI et al., 2004), caminhadas e corridas com o uso de esteiras (CARVALHO et al., 2005; LIU et al., 2002), natação em piscina funda com ou sem uso de sobrecarga (MEDEIROS et al., 2000) até protocolos de levantamento de peso com estimulação elétrica (BARAUNA et al., 2005) ou métodos de estimulação elétrica da contração muscular simulando o exercício (BOLSTER et al., 2003). O trabalho experimental com animais revela-se um importante instrumento para a observação do organismo frente ao esforço físico, elaborado para simular aplicações em exercício físico (OLIVEIRA et al., 2005).

Considerando o exposto acima, relacionado ao controle do peso corporal e regulação de parâmetros metabólicos, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do exercício físico durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina em ratos *Wistar*.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência do exercício físico aeróbico no controle do ganho de peso, glicemia e valores plasmáticos de colesterol total e triglicérides em ratos *Wistar* tratados com Olanzapina.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a alteração do peso durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração da glicemia durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração dos valores plasmáticos de colesterol total durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.
- Avaliar a alteração dos valores plasmáticos de triglicérides durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo exercício físico aeróbico a esses valores.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo CEEA (Comitê de Ética em Experimentação Animal) da Universidade de Uberaba (UNIUBE), sob o número de protocolo 034/2012. Todos os procedimentos experimentais empregados neste estudo estão de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

4.2 Seleção dos Animais

Foram utilizados 32 animais, *Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar*, adultos machos, com idade média de 04 meses, provenientes do Biotério da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Campus Aeroporto. Durante o período experimental, os animais foram mantidos em biotério apropriado, acondicionados em gaiolas plásticas contendo um número máximo de 04 animais, sob temperatura ambiente e controle de luz automatizada, com período claro de 07h às 19h (Figura 2). Os animais foram alimentados com ração comercial granulada para roedores (Labina, Purina®) e água *ad libitum*.



Figura 2: Animais acondicionados em gaiolas plásticas/maravalha.
Fonte: Do Autor, (2013).

Os animais foram distribuídos em 4 grupos experimentais, com 8 animais em cada grupo, de acordo com o tratamento recebido: sedentários controles (SC), sedentários tratados com Olanzapina (SO), treinados controles (TC) e treinados tratados com Olanzapina (TO), segundo o esquema a seguir (Figura 3):

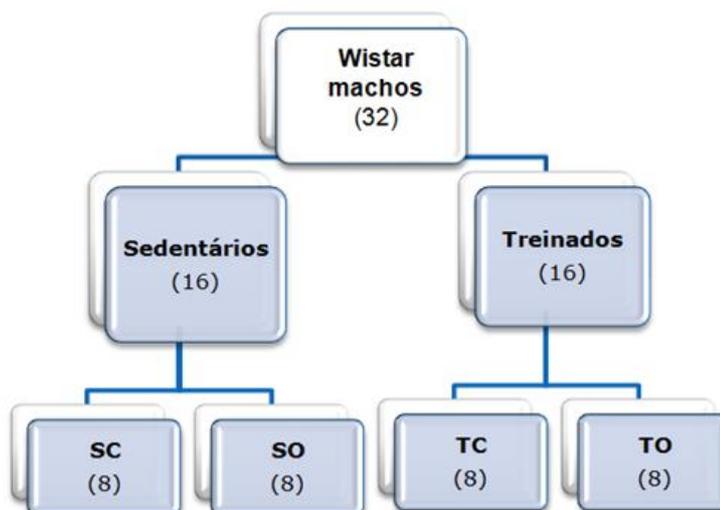


Figura 3 - Distribuição dos animais nos grupos experimentais.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.3 Administração da Olanzapina

Foram administrados 2mg/Kg de Olanzapina por animal tratado (Zapina[®]/SANDOZ), uma vez ao dia durante 60 dias, por gavagem (Figura 4), em volume final de 1 ml, tendo como veículo a água destilada. Os animais controle receberam o mesmo volume de água destilada, para validar o protocolo. Os animais pertencentes aos grupos treinados foram submetidos a exercício físico aeróbico (natação), de acordo com protocolo estabelecido por Gobatto e colaboradores (2001).



Figura 4: Animal submetido à gavagem.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.4 Pesagem dos Animais

Os animais foram pesados diária e individualmente, em uma balança digital (C&F® balanças, modelo P.3, com divisões de 1g) verificada pelo Inmetro (Figura 5).



Figura 5: Pesagem do animal.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.5 Protocolo de Exercício Físico

Antes do início do protocolo de exercício físico, os animais passaram por período de adaptação ao meio aquático. Durante 2 semanas (3 vezes/semana) os ratos foram colocados em tanque com água aquecida ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$), em profundidade insuficiente para exercício físico, durante 10 minutos.

Após o período de adaptação, os animais dos grupos treinados foram submetidos às sessões de exercício físico (natação), com uma frequência de cinco vezes por semana (8 semanas consecutivas). O treinamento, propriamente dito, seguiu os parâmetros validados por Gobatto e colaboradores (2001), e estão descritos no Quadro I, sendo este um protocolo de baixa intensidade e longa duração (aeróbico). O método escolhido para obter o incremento de sobrecarga foi por meio de peso preso à cauda do animal (esferas de chumbo acondicionadas em amarras), em que o aumento de peso foi gradual e iniciou-se com 1% do peso corporal na segunda semana de treinamento, conforme protocolo. Ao término do protocolo (semana 8) a carga alcançou 6% do peso corporal.

Quadro 1- Progressão do exercício físico (natação).

Semana	Sobrecarga	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
1 ^a	0 %	10 min	15 min	25 min	35 min	45 min
2 ^a	1%	40 min	50 min	60 min	60 min	60 min
3 ^a	2%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
4 ^a	3%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
5 ^a	4%	60 min	60 min	60 min	60 min	60 min
6 ^a	5%	30 min	30 min	35 min	40 min	40 min
7 ^a	6%	30 min	30 min	30 min	30 min	30 min
8 ^a	6%	30 min	30 min	30 min	30 min	30 min

Fonte: adaptado de Gobatto e colaboradores (2001). Sobrecarga calculada com base no peso corporal de cada animal.

Para execução do protocolo de treinamento foi utilizado um tanque de vidro, medindo 100 cm x 50 cm x 60 cm, dividido em seis baias, contendo água aquecida a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, em uma profundidade de 45 cm, suficiente para evitar que os animais encostassem a cauda no fundo dele (Figura 6). Após o treinamento, os animais

foram colocados sobre tecido absorvente para secagem, e então retornaram às gaiolas.



Figura 6: Animais em treinamento.

Fonte: Do Autor, (2013).

Os animais dos grupos sedentários (SC e SO) foram colocados no tanque de natação diariamente, durante 2 minutos. Esse procedimento teve o intuito de efetivar o efeito do exercício físico e sedimentar a não interferência do estresse aquático na pesquisa.

4.6 Análise Bioquímica

Ao final do protocolo, foi obtido um volume de 10 ml de sangue para cada grupo (*pool*), totalizando 4 amostras. Para tal, os animais foram eutanasiados por decapitação, conforme protocolo padrão do comitê de ética. O sangue coletado foi submetido a exames bioquímicos, realizados com Kits específicos: kit glicose – (ANALISA[®]); kit triglicérides (GOLD ANALISA[®]); kit colesterol (GOLD ANALISA[®]), para análise da glicemia, triglicérides e colesterol respectivamente. Em seguida foram retirados os órgãos internos, fixados por 48 horas à temperatura ambiente em solução de formalina neutra tamponada a 10%. Em seguida, os órgãos foram lavados em água corrente e processados para futuras análises histológicas, histomorfométrica e imunohistoquímica.

4.7 Análise estatística

Os parâmetros analisados no presente estudo foram comparados qualitativamente (dados bioquímicos) e quantitativamente (peso corpóreo) entre os grupos. Para os dados quantitativos foi utilizado o teste ANOVA, seguido do teste de TUKEY. Todos os parâmetros avaliados foram expressos como média \pm desvio-padrão da média (\pm dpm). A diferença entre os parâmetros foi considerada significativa quando $p < 0,05$. As análises foram conduzidas utilizando-se o software SPSS.

5 RESULTADOS

5.1 Peso Corporal

Todos os animais tiveram um acompanhamento diário na obtenção de pesos corporais, no início da tarde, antes da realização do protocolo de exercício físico. Alterações de peso com significância estatística ($p < 0,05$) foram evidenciadas intergrupos (peso inicial X peso final) para aqueles tratados com o medicamento (SO e TO). Entre os grupos tratados com o medicamento, o grupo TO apresentou redução estatística significativa ($p < 0,05$) no ganho final de peso, sugerindo a eficácia do exercício físico no controle do ganho de peso corporal (Figura 7). Neste estudo, observaram-se que os animais tratados com Olanzapina apresentaram maior valor percentual de ganho de peso (SO e TO) ao final do período experimental, sendo que o ganho maior de peso proporcional ao peso inicial foi observado no grupo sedentário Olanzapina (Tabela 1) (Figura 8).

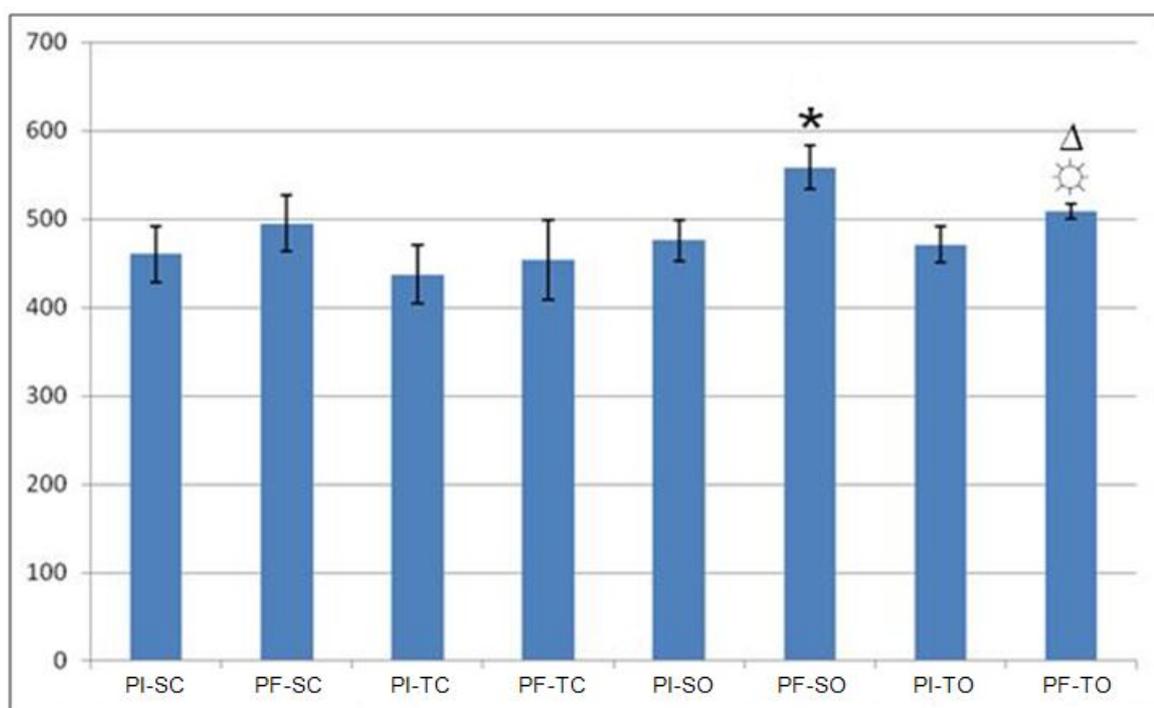


Figura 7: Dados estatísticos da evolução do peso corporal para os grupos SC, TC, SO E TO.
Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** PI – Peso inicial; PF - Peso final; Grupos: SC – Sedentário Controle; TC – Treinado controle; SO – Sedentário Controle; TO – Treinado Olanzapina. (*) - significância estatística entre período inicial e final para o grupo SO; (☀) - significância estatística entre período inicial e final para o grupo TO; (Δ) - significância estatística entre grupos SO e TO. Peso em gramas (g).

GRUPOS				
Treinamento/Tratamento	SC	TC	SO	TO
	(N=8)	(N=8)	(N=8)	(N=8)
Porcentagem ganho de peso	14,6%	9,1%	21,1%	12,4%

Tabela1: Ganho de peso percentual dos animais submetidos ao protocolo experimental.

Abreviaturas: SC-sedentário controle; TC-treinado controle; SO-sedentário Olanzapina; TO-treinado Olanzapina

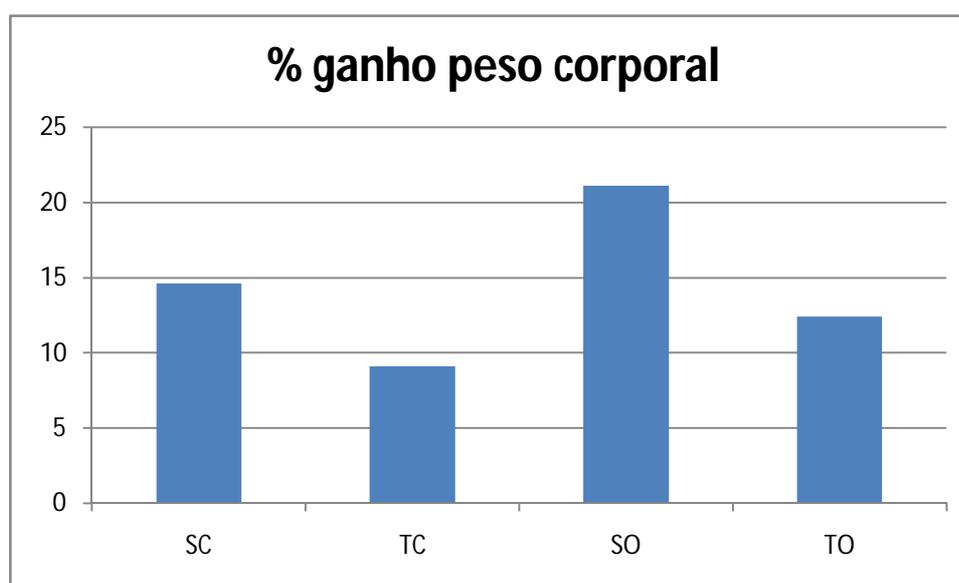


Figura 8: Comparação qualitativa entre os valores percentuais do ganho de peso ao final do protocolo de exercício físico (análise qualitativa). O exercício físico reduziu o ganho de peso em 57,2%.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina. Peso em gramas (g).

5.2 Análise Bioquímica

5.2.1 Colesterol total e triglicérides

Aumentos discretos (3 unidades de medidas) foram evidenciados nos níveis de colesterol total e triglicérides plasmáticos nos animais tratados (SO e TO), quando comparados com os não tratados com a Olanzapina (SC e TC) (análise qualitativa comparativa). Apesar de observada a redução nos valores desses marcadores bioquímicos para o grupo TO, quando comparado com o SO, tal redução não é significativa (Figura 9 e 10).

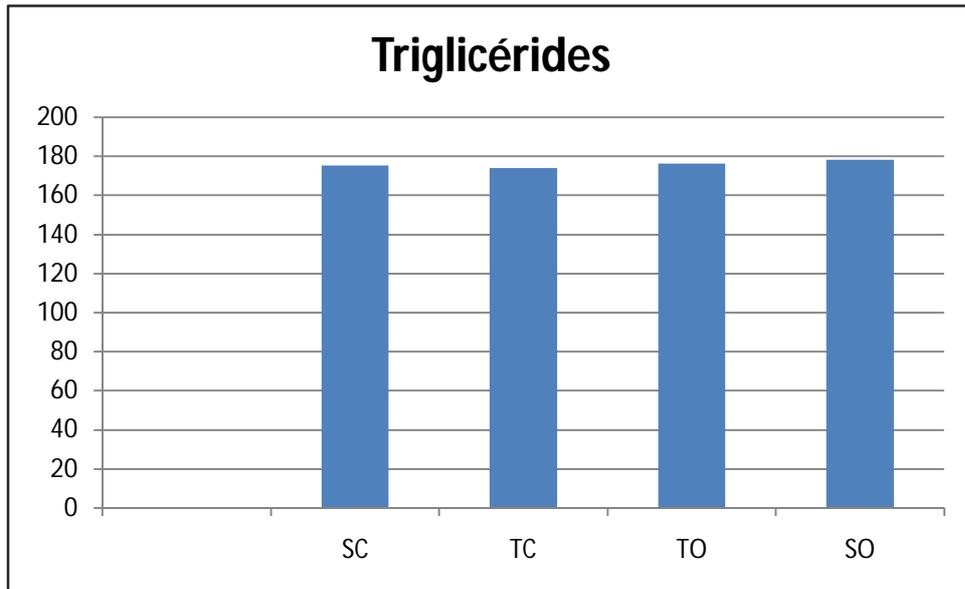


Figura 9: Comparação dos níveis de triglicérides plasmáticos para os grupos. Dados em mg/dl.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina.

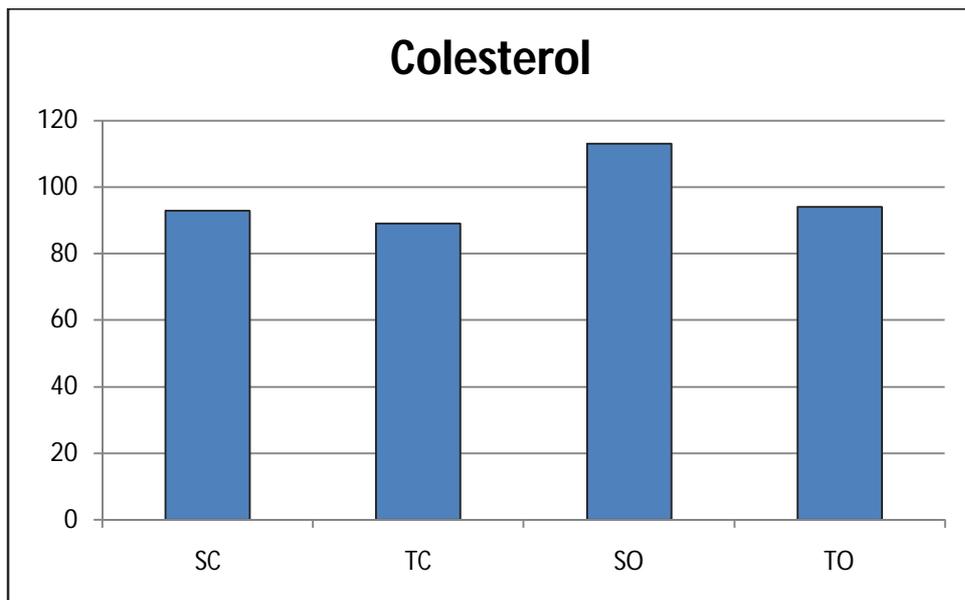


Figura 10: Comparação dos níveis de colesterol total plasmático para os grupos. Dados em mg/dl.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina.

5.2.2 Glicemia

Aumento discreto da concentração plasmática da glicose também foi evidenciado para os grupos SO e TO, quando comparados com os demais grupos

(SC e TC). Quando comparados entre si, os animais do grupo TO apresentaram uma diminuição discreta da glicemia, não considerada significativa (Figura 11).

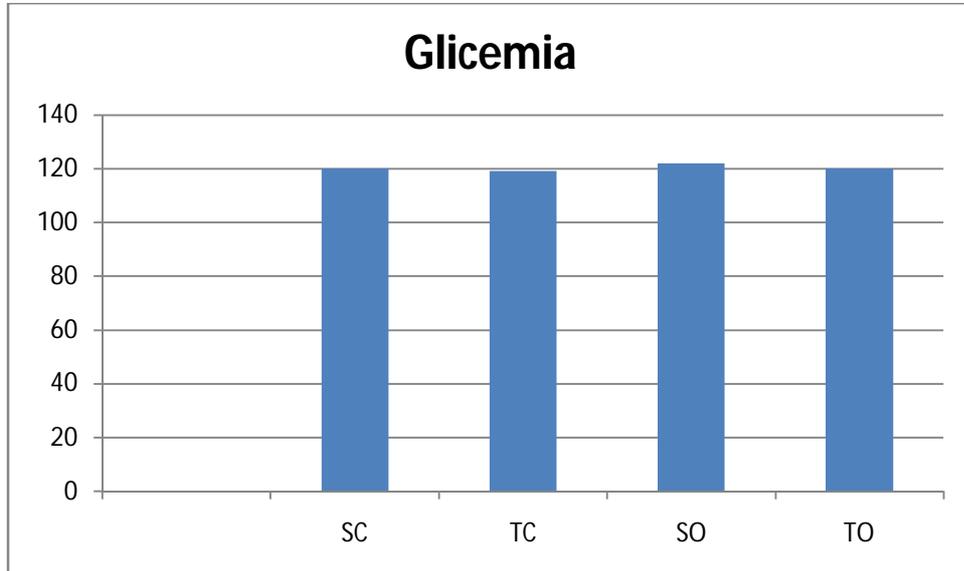


Figura 11: Comparação dos níveis da concentração de glicose plasmática para os grupos.

Fonte: Do Autor, (2013). **Legenda:** Grupos SC – sedentário controle; TC – treinado controle; SO – sedentário Olanzapina e TO – treinado Olanzapina. (mg/dl).

5 DISCUSSÃO

A literatura mostra que apesar de apresentarem efeitos colaterais, as drogas direcionadas ao tratamento da esquizofrenia foram um grande avanço na psiquiatria. Devido à riqueza da contribuição oferecida por essa classe de medicamentos, tratamentos direcionados à remissão de seus efeitos colaterais tornaram-se importantes alvos dos pesquisadores. A Olanzapina tem apresentado grande eficácia para o tratamento da esquizofrenia, e por isso usada em grande escala com esse propósito.

A correlação entre o tratamento com a Olanzapina e o aumento do peso corporal tem sido largamente relatada na literatura, bem como a associação desse medicamento com o aumento da glicemia, níveis plasmáticos de insulina, colesterol e triglicérides (KORO et al., 2002; SMITH et al., 2005; TEIXEIRA; ROCHA, 2006). Koro e colaboradores (2002) avaliaram dados de mais de 18.000 pacientes com esquizofrenia do Sistema de Saúde do Reino Unido e concluíram que aqueles em uso de Olanzapina apresentaram risco aumentado para desenvolvimento de alterações plasmáticas da glicose, triglicérides, colesterol e ganho de peso, quando comparados ao grupo controle ou ao grupo de pacientes em uso de antipsicóticos convencionais.

Alternativas medicamentosas e não medicamentosas têm sido abordadas para o controle da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas com o ganho de peso. O exercício físico é apontado como meio importante para esse controle, por apresentarem rápidos resultados e não interferir com a medicação antipsicótica. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto do exercício físico no controle do ganho de peso e da concentração plasmática do colesterol, triglicérides e glicose, causado pela ingestão diária de 2 mg/Kg de Olanzapina, em ratos *Wistar*.

O modelo experimental utilizado neste trabalho foi selecionado por oferecer condições adequadas para estudos de tratamento medicamentoso e exercício físico, e por se prestar, dessa forma, como ferramenta útil para o entendimento dos processos envolvidos no ganho de peso causados pelo uso de neurolépticos. A utilização de modelos animais para embasamento científico deve ser uma etapa fundamental no processo de pesquisa. Dentre os diversos modelos animais

utilizados, os ratos são os mais utilizados (AOKI et al., 1996). Concordamos com Karaharju-Suvanto (1994), que os ratos são animais de baixo custo, fácil manutenção e enquadram-se nos conceitos de bioética, para serem empregados conforme o protocolo do nosso trabalho.

A escolha do período experimental de 8 semanas mostrou-se adequada, uma vez que a literatura relata que o ganho de peso causado pelo medicamento somente se torna significativo após seis semanas (NASRALLAH, 2003). Nesse estudo selecionou-se a dosagem de 2mg/Kg baseado em trabalhos de Weston-Green, Huang e Deng (2011), que afirmam que o ganho de peso significativo somente é possível a partir dessa dosagem.

Os resultados deste trabalho demonstraram que a dosagem de 2mg/Kg de Olanzapina induziu o aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) de ganho de peso corporal. Esses resultados estão de acordo com a literatura, que reporta ganho de peso e o relaciona com alterações de saciedade e hiperfagia, além da letargia causada pelo medicamento (HAN et al., 2008; CHOI et al., 2007; KALINICHEV et al., 2005; STEFANIDIS et al., 2009). Se o raciocínio for realizado em relação à porcentagem de peso adquirido, entre o início e o final do experimento, o incremento de peso para os animais do grupo SO foi na ordem 21,1%, e do grupo TO na ordem de 12,4%, em média (Figura 8). Tais dados sugerem o potencial do exercício físico em atenuar significativamente (57, 2%) o ganho de peso causado pelo uso do medicamento.

De acordo com Eli Lilly (2008) somente quando acima de 7% em relação ao peso inicial é que o ganho de peso pode ser considerado efeito adverso relacionado ao uso do medicamento. No presente estudo houve ganho de massa acima dos 7% no decorrer da oito semanas, mostrando que o ganho de peso é significativamente maior nos grupos tratados com olanzapina.

Existe uma forte correlação entre quantidade de tecido adiposo e ganho de peso, e estudos anteriores sugerem que a Olanzapina induza ao ganho de peso graças ao aumento de deposição de gordura. A Olanzapina aumenta a quantidade de tecido adiposo em aproximadamente 30%, quando administrada em doses de 2mg/Kg (FELL et al., 2004), além de favorecer a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e o acúmulo de triglicerídeos *in vitro* (YANG et al., 2007; WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011).

Vários mecanismos têm sido propostos para o ganho de peso devido ao uso de Olanzapina, apesar de sua relevância para a indução do aumento de triglicerídeos não estar ainda totalmente esclarecido. O antagonismo dos receptores da histamina H1 é conhecido por causar ganho de peso, provavelmente devido ao aumento do apetite, e a Olanzapina possui alta afinidade por esses receptores (KROEZE et al., 2003).

O antagonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} poderiam exercer papel suplementar na responsabilidade para o ganho de peso causados pelo medicamento, mas esta correlação é fraca, já que outros representantes dessa classe de drogas, alguns inclusive com maior afinidade pelo receptor da serotonina, parecem ser mais inofensivos em relação ao ganho de peso (MEYER; KORO, 2004). Mais recentemente, substâncias endógenas relacionadas aos hábitos alimentares, como o hormônio grelina, foram correlacionados com o ganho de peso induzidos pela Olanzapina, embora a sua correlação ainda não tenha sido completamente elucidada (TOGO et al, 2003, PALIK et al. 2005, SMITH et al., 2005, WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011).

Hábitos alimentares, a expressão gênica de receptores H e substâncias endógenas relacionadas ao apetite, são, portanto, diretamente relacionados ao ganho de peso induzidos pela Olanzapina. Uma completa análise dose-resposta em relação ao ganho de peso induzidos pela Olanzapina, portanto, requer a avaliação de todos esses parâmetros em um estudo prospectivo randomizado. Fatores que alterem os parâmetros farmacocinéticos da Olanzapina, como idade e sexo, devem também ser levados em conta.

Parâmetros bioquímicos como a glicemia e perfil lipídico são relevantes na medida em que representam marcadores importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de riscos ateroscleróticos. Como a obesidade e as coronariopatias podem induzir tais alterações, é importante avaliar qual o risco que o aumento de peso induzido pela Olanzapina traz para o paciente esquizofrênico.

Os níveis plasmáticos analisados neste trabalho não apresentaram diferenças importantes entre os grupos. Valores ligeiramente menores (máximo 3 unidades de medida), e não significantes, foram evidenciados para os animais não submetidos ao tratamento com a Olanzapina (SC e TC) (Figuras 9, 10 e 11). Esses achados concordam com as informações constadas na bula do medicamento, que relatam pesquisas prévias em humanos adultos que não apresentaram alterações

significativas para esses parâmetros bioquímicos, com exceção de pacientes com prévia desregulação lipídica.

Já outros trabalhos apresentam alterações estatisticamente significantes para tais medidas bioquímicas, durante o uso da Olanzapina (DIEHL, 1991; PUCCINI et al., 1996; COLLAZO-CLAVELL, 1999; SIMPSON et al., 2001), o que evidencia a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto. Acredita-se que o tempo de 8 semanas, estabelecido neste trabalho, possa ter sido insuficiente para demonstrar alterações significativas nesses marcadores. Nesse contexto, em que o uso do medicamento em longo prazo podem trazer alterações importantes das concentrações plasmáticas de glicose, triglicérides e colesterol total, o exercício físico continua sendo importante candidato para controle dessas alterações.

O metabolismo dos carboidratos tem sido alvo de estudos envolvendo indivíduos com algum tipo de patologia ou em situações de estresse. O exercício físico exige do corpo adaptações diversas para a manutenção da homeostase, assim como o suprimento de substratos metabólicos necessários para a continuidade do exercício. Algumas dessas adaptações envolvem o aumento da glicogenólise nos músculos e a elevação da captação de glicose (HAYASHI, 1997).

O exercício físico causa redução da glicemia, como uma resposta aguda ao estímulo (GUYTON; HALL, 2002).

Segundo Santos (2006), a intensidade é uma variável determinante para a resposta glicêmica, uma vez que exercícios extenuantes e por período prolongado podem aumentar a resistência periférica à insulina devido a eventos mediados por lesão celular e respostas inflamatórias. Isso justifica a escolha do protocolo de baixa intensidade e longa duração, selecionada para esse trabalho, o que evitaria o aumento da resistência insulínica e, conseqüentemente os aumentos da glicemia plasmática.

Em pacientes tratados com a olanzapina, que desenvolvem hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, existe o aumento de risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, aterosclerose e cardiopatia isquêmica. Já a hiperglicemia pode induzir a uma possível elevação do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo II. Como ambas alterações acompanham o ganho de peso, nossos resultados corroboram para a utilização do exercício físico na redução do ganho de peso e na prevenção de doenças cardiovasculares, em pacientes esquizofrênicos medicados com a Olanzapina.

Além do importante controle na redução da morbi-mortalidade por doenças cardiovasculares, o exercício físico proporciona recreação, condicionamento e estimulação psicomotora, o que pode auxiliar o desenvolvimento da percepção da autoimagem, socialização, inserção de regras, autoestima, dentre outros aspectos, que se encontram comprometidos no indivíduo com esquizofrenia. Nesse contexto, a natação buscará contribuir na retomada de consciência da realidade pessoal do indivíduo, possibilitando-o em assumir o seu próprio crescimento psíquico, em valorizar a disponibilidade corporal, a perfeição de ajustamento, a autonomia e o investimento relacional (FIGUEIREDO, 2005).

Desde o início do século XXI, os benefícios da prática de atividade física para indivíduos com esquizofrenia são abordados. Embora os resultados ainda não sejam esclarecedores quanto à ação fisiológica precisa do exercício físico no comportamento total do doente mental, pesquisas apontam consequências positivas na relação entre a atividade física e a esquizofrenia. Sabe-se que os exercícios aeróbicos interferem em, além da dopamina, importantes neurotransmissores envolvidos no humor e na ansiedade (SLOBODA, 2003).

A literatura reporta resultados positivos encontrados em relação ao exercício físico em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia, em que se podem observar mudanças significativas no funcionamento psicológico, na comunicação, no interesse pessoal, na animação e na motivação do indivíduo analisado, além de melhoras na condição cardiorrespiratória e na diminuição da lentidão motora e tensão muscular (BORGES, 2004).

As evidências experimentais deste trabalho sugerem que a natação, como exercício físico, parece adequada para o controle do ganho de peso causado pelo uso de Olanzapina, bem como para controle das alterações bioquímicas que podem surgir pelo uso do medicamento, porém estudos complementares fazem-se necessários, devido à complexidade dos efeitos do medicamento, das possibilidades de dosagens e da grande possibilidade combinatória de protocolos de exercícios físicos.

Considerando as características acima mencionadas, verificamos propriedades relevantes do emprego do exercício físico moderado e de média duração neste estudo, uma vez que se evidenciou potencial capacidade de controle de alterações de peso e medidas bioquímicas por parte do treinamento. Essas características favoráveis contribuem para a indicação do exercício físico como

alternativa não medicamentosa para o controle de efeitos colaterais causados pelo uso da Olanzapina, com resultados animadores e grandes perspectivas de sucesso em sua aplicação. Futuras pesquisas com metodologia específica para a identificação de outras modalidades de exercícios físicos, que promovam o papel dos neurotransmissores centrais no controle da saciedade e do ganho de peso, além da possibilidade de elucidação de mecanismos centrais da olanzapina interagindo com modalidades de exercícios, poderão complementar os resultados obtidos neste experimento, elucidando melhor a correlação entre exercício físico e o controle dos efeitos colaterais causados pelo medicamento.

7 CONCLUSÃO

Em conformidade com os objetivos propostos, os resultados obtidos, dentro das condições experimentais desta pesquisa, demonstraram que a natação, como exercício físico aeróbico, pode ser sugerida como alternativa não medicamentosa para o controle do ganho de peso e possível controle das alterações plasmáticas da glicose, colesterol e triglicérides, causadas pelo uso da Olanzapina.

REFERÊNCIAS

Akhtar, S.; Gilani, S.T.S.; Hasan, N. Persistence of chlorpyrifos and fenpropathrin alone and in combination with fertilizers in soil and their effect on soil microbes. **Pak. J. Bot.**, 2004. 36(4): 863-870.

Allison, D.; Mentore, J.; Heo, M.; Chandler, L.; Cappelleri, J.; Infante, M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. **The American Journal of Psychiatry**. 1999;156:1686–96.

Allison, D. B.; Newcomer, J.W.; Dunn, A. L.; Blumenthal, J.A.; Fabricatore, A. N.; Daumit, G. L.; et al. Obesity among those with mental disorders: a national institute of mental health meeting report. **American Journal of Preventive Medicine** 2009;36:341–50.

Almeida, B.; Ferreira, S. R. G. **Epidemiologia**. In: Claudino AM, Zanella MT. Transtornos alimentares e obesidade. Barueri, SP: Manole; 2005. p. 185-93.

Álvarez-Jiménez, M.; Hetrick, S. E.; González-Blanch, C.; Gleeson, J. F.; McGorry, P. D. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Psychiatry**. 2008;193(2):101-7.

Aoki, A.; Yoshino, T.; Ohino, J; Bando, K. **The effects of mis-irradiation of the Er: YAG laser on soft and bone tissues**. In: CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR LASERS IN DENTISTRY, 5. Jerusalem, 5-9 May, 1996. p. 27-32.

Barauna, V. G.; B. Junior, M. L.; Costa Rosa, L. F. B. P.; Casarini, D. E.; Krieger, J. E.; Oliveira, E. M. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, vol.32, p. 249-54, 2005.

Bolster, D. R.; Kubica, N.; Crozier, S. J.; Williamson, D. L.; Farrell, P. A.; Kimball, S. R.; Jefferson, L. S. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. **J Physiol**, vol.553, n.1, p. 213–20, 2003.

Borges, K. E. C. Influência da atividade física na qualidade de vida dos sujeitos com transtornos mentais: estudo realizado nos Centros de Convivência do Município de Belo Horizonte. 2004. Tese (**Doutorado em Ciência do Desporto**) – Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física, Universidade do Porto, Porto. 2004.

Bressan, R. A.; Erlandsson, K.; Jones, H. M.; Mulligan, R. M.; Flanagan, R.; Eil, P.J.; et al. Selective D2/D3 dopamine receptor occupancy is sufficient for atypical antipsychotic effect. An in vivo quantitative [123I]-epidepride single photon emission tomography (SPET) study of amisulpride treated patients. **Am J Psychiatry**. 2003;160(8):1413-20.

Buckley, P. F.; Stahl, S. M. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or Cul de sac? **Acta Psychiatrica Scandinavica**. 2007;115(2):93-100.

Carvalho, J. F.; Masuda, M. O.; Pompeu, F. A. M. S. Method for diagnosis and control of aerobic training in rats based on lactate threshold. **Comparative Biochemistry and Physiology**, Part A, v.140, p. 409-413, 2005.

Casey, D. E. Dislipidemia e medicamentos antipsicóticos atípicos. **J Clin Psychiatry**. de 2004; 65. (Suppl 18):27-35

Choi, S.; DiSilvio, B.; Unangst, J.; Fernstron, J.D. Effect of chronic infusion of olanzapine and clozapine on food intake and body weight gain in male and female rats. **Life Sciences**, 81:1024-1030. 2007.

Coffey, V. G.; Hawley, J. A. The molecular bases of training adaptation. **Sports Med**. 37: 737–763. 2007.

Coccarello, R.; Moles, A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. **Pharmacology & Therapeutics**. 2010;127:210–51.

Coggan, R. A.; Williams, B. D. **Metabolic adaptations to endurance training: substrate metabolism during exercise**. In: HARGREAVES, M. (Ed.). Exercise Metabolism. 1º ed. United States of America: Human Kinetics Publishers, 1995.

Cortright, R. N.; Dohm, G. L. Mechanisms by which insulin and contraction stimulate glucose transport. **Canadian Journal Applied Physiology**, 22, 519-530. 1997.

Deng, C.; Weston-Green, K.; Huang, X. F. **The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: a mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain?** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2010;34:1–4.

Elkis, H.; Gama, C.; Suplicy, H.; Tambascia, M.; Bressan, R.; Lyra, R. et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Rev Bras Psiquiatr**. 30 (1):77-85. 2008.

Elkis, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Rev Bras Psiquiatr**. 22(Supl 1):23-6. 2000.

Faulkner, G.; Soundy, A. A.; Lloyd, K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. Faculty of Physical Education and Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. **Acta Psychiatr Scand**. Nov;108(5):324-32. 2003.

Figueiredo, I. C. B. **A importância do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças de 2 a 4 anos**. Rio de Janeiro, 2005.

- Freire, T. O. et al. Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. **Rev Bras Med Esp** - Vol. 14, 2008.
- Gobatto, C. A.; Rostomde Melo, M. A.; Sibuya, C. Y.; Azevedo, J. R.; Santos, L. A.; Kokubun, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology**. Part A, v.130, p. 21-27, 2001.
- Gokcel, A.; Gumurdulu, Y.; Karakose, H.; Melek-Ertorer, E.; Tanaci, N.; Basciltutuncu, N.; Guvener, N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. v. 4, p.49-55, 2002.
- Goldberg, I. J.; Elliot, D. L. The effect of exercise on lipid metabolism in men and women. **Sports Med.**, v 4, p. 307-21, 1987.
- Gorenstein, Clarice; Scavone, Cristóforo. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol. 21 n.1 São Paulo Jan./Mar. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000100012> Acesso em: 20 out. 2013.
- Graham, K. A.; Perkins, D. O.; Edwards, L. J.; Barrier Jr, R. C. et al. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. **The American Journal of Psychiatry**. 162:118. 2005.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Han, M.; Deng, C.; Burne, T. H. J.; Newell, K. A.; Huang, X. F. Short and long term effects of antipsychotic drug treatment on weight gain and H1 receptor expression. **Psychoneuroendocrinology**. 33:569-580. 2008.
- Hanson, P.; Kochan, R. **Exercise and Diabetes**. *Prim care*, v. 10, p.653-62, 1983.
- Hansen, A. K.; Fischer, C.P.; Plomgaard, P.; Andersen, J.L.; Saltin, B.; Pedersen, B.K. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. **J. Appl. Physiol**. 98: 93–99, 2005.
- Haro, J. M.; Novick, D.; Suarez, D.; Roca, M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. **Journal of Psychiatric Research**. 43:265–73. 2009.
- Harvey, P. D.; Keefe, R. S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. **Am J Psychiatry**. 158:176-84. 2001.
- Hayashi, T.; Wojtaszewski, J. F. P.; Goodyer, L.J. Exercise regulation of glucose transportin skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. v.273, p.1039-1051, 1997.

Holt, R. I.; Peveler, R. C.; Byrne, C. D. A esquizofrenia, síndrome metabólica e diabetes. Sub-divisão Endocrinology & Metabolism, Fetal Origins do Adulto Divisão de Doenças, da Escola de Medicina da Universidade de Southampton, Southampton, Reino Unido. **Diabet Med.** 21 (6):515-23. Jun 2004.

Houmard, J.A. et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. **J. Appl Physiol.** v. 96, p.101-106, 2004.

Hegarty, J. D.; Baldessarini, R. J.; Tohen, M.; Waternaux, C.; Oepen, G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. **Am J Psychiatry.** 151:1409-16. 1994.

Hippius, H. A historical perspective of clozapine. **J Clin Psychiatry.** 60 (Suppl 12): 22-3. 1999;

Huang, X. F.; Han, M.; Huang, X.; Zavitsanou, K.; Deng, C. Olanzapine differentially affects 5-HT_{2A} and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. **Behavioural Brain Research.** 171:355-62. 2006;

Huang, X. F.; Deng, C.; Zavitsanou, K. Neuropeptide Y mRNA expression levels following chronic olanzapine, clozapine and haloperidol administration in rats. **Neuropeptides.** 40:213-9. 2006.

Kalinichev, M.; Rourke, C.; Daniel, A. J.; Grizzle, M. K.; Britt, C. S.; Ignar, D. M.; Jones, D. N. C. Characterisation of olanzapine induced weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight and prolactin secretion in female rats. **Psychopharmacology,** 182:220-231. 2005.

Keefe, R. S. E.; Young, C. A.; Rock, S. L.; Purdon, S. E.; Gold, J. M.; Breier, A. One-year doubleblind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. **Schizophrenia Research.** 81:1-15. 2006.

Kluge, M.; Schuld, A.; Schacht, A.; Himmerich, H.; Dalal, M. A.; Wehmeier, P. M. et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. **Psychoneuroendocrinology.** 34:118-28. 2009.

Koro, C. E.; Fedder, D. O.; L'Italien, G. J.; Weiss, S. S.; Magder, L. S.; Kreyenbuhl, J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes mellitus among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. **BMJ.** 2002;325(7358):243. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-81082006000200011&script=sci_arttext> Acesso em: set. 2013.

Krall, L.D.; Joslin, A.P. **General plan of treatment and diet regulation.** In: JOSLIN'S diabetes mellitus. 11 ed. Philadelphia, Lea & fabiger, 1973. p. 255-85.

Kroeze, W.; Hufeisen, S.; Popadak, B.; Renock, S.; Steinberg, S. P.; Ernsberger et al. Afinidade do receptor H1-histamínico prevê ganho de peso a curto prazo para medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. **Neuropsychopharmacology.** 2003,28 : 519-526.

Leucht, S.; Komossa, K.; Rummel-Kluge, C.; Corves, C.; Fome, H.; Schmid, F.; Asenjo, L. C.; Schwarz, S.; Davis, J. M. Uma meta-análise de comparações cabeça-de-cabeça de antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. **Am J Psychiatry**. 2009b; 166:152-163.

Li, Z.;Reinisch, L.; Van de Merwe, W. Ablação óssea com Er: YAG e laser de CO 2: estudo dos efeitos térmicos e acústicos. **Lasers Surg Med**. 1.992; 12:79-85.

Lieberman, J. A.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; Perkins, D. O., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **The New England Journal of Medicine**. 2005;353:1209–23.

Lindenmeyer, A. et al. Interventions to improve adherence to medication in people with type-2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, [S.I.], v. 31, p. 409-419, 2006.

Liu, J. L.; Kulakofsky, J.; Zucker, I. H. Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. **J Appl Physiol**, vol.92,p. 2403–8, 2002.

Luciano, E.; Carneiro, E. M.; Carvalho, C. R.; Car-valheira, J. B. C.; Peres, S. B.; Reis, M. A.; Velloso, L. A. (2002). Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. **European Journal of Endocrinology**, 147, 149-157. doi: 10.1530/eje.0.1470149

McEvoy, J. P.; Lieberman, J.A.; Stroup, T. S.; Davis, S. M.; Meltzer, H. Y.; Rosenheck, R. A. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. **American Journal of Psychiatry**. 2006;163(4):600.

Matsui-Sakata, A.; Ohtani, H.; Sawada, Y. A análise baseada em ocupação Receptor das contribuições de vários receptores para antipsicóticos induzida por ganho de peso e diabetes mellitus. **Drogas Metab Pharmacokinet**. 2005, 20: 368-378.

Medeiros, A.; Gianolla, R. M.; Kalil, R. M. P.; Bacurau, R. F. P.; Rosa, L. F. B. C.; Negrão, C. E.; Brum, P. C. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Rev. Paul. Educ. Fís**, vol.14, n.1, p. 7-15, 2000.

Meltzer, H. Y.; Matsubara, S.; Lee, J. C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamineD-1, D-2 and serotonin-2 pKi values. **J Pharmacol Exp Ther**.1989; 51:238-46.

Meltzer, H. Y. Putting metabolic side effects into perspective risks: versus benefits of atypical antipsychotics. **J Clin Psychiatry**, 62(27): 35-9, 2001.

McGrath, J.; Saha, S.; Welham, J.; Saadi, O. E.; MacCauley, C.; Chant, D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the

influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC. Med.** 2004;2:13-35.

McGrath, J.; Saha, S.; Chan, D.; Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiol Rev.** 2008;30:67–76

Möller, H. J. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. **World J Biol Psychiatry.** 2000;1:75-91.

Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. **Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas.** Medicina, Ribeirão Preto. 2007;40:63-71.

Minet-Ringuet, J.; Even, P. C.; Goubern, M.; Tomé, D. De Beaurepaire, R. **Long term treatment with olanzapine mixed with the food in male rats induces body fat deposition with no increase in body weight and no thermogenic alteration.** Appetite 2006;46:254–62.

Miyasaka, K.; Ichikawa, M.; Kawanami, T.; Kanai, S.; Ohta, M.; Sato, N.; Ebisawa H.; Funakoshi, A. Physical activity prevented age-related decline in energy metabolism in genetically obese and diabetic rats, but not in control rats. **Mechanisms of Ageing and Development**, vol.124, p. 183-90, 2003.

Nasrallah, H.A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. **Psychoneuroendocrinology.**2003; 28:83-96.

Neto, P. R. O. et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on coronary heart disease risk in elderly diabetican hypertensive patients. **J. Pharmaceut. Sci.**, [S.I.], v. 14, n. 2, p. 249-263, 2011.

Newcomer, J. W.; Haupt, D. W. The metabolic effects of antipsychotic medications. **Can J Psychiatry.** 2006.

NICE - National Institute for Clinical Excellence - Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. **Technology Appraisal Guidance.** 43, Londres (www.nice.org.uk), 2002.

Noakes, T. D. The limits of endurance exercise. **Basic. Res. Cardiol.**, v. 101, p. 408-417, 2006.

Novelli, M.; Pocai, A.; Skalicky, M.; Viidik, A.; Bergamini, E.; Masiello, P. Effects on long-life exercise on circulating free fatty acids and muscle triglyceride content in aging rats. **Experimental Gerontology**, vol.39, p. 1333-40. 2004.

Oliveira, C. A. M.; Luciano, E.; Mello, M. A. R. The role of exercise on long-term effects of alloxan administered in neonatal rats. **Experimental Physiology.** n. 90, p. 79-86, 2005.

Pereira, B.; Costa, R. L. F. B.; Safi, D. A.; Medeiros, M. H. G.; Curi, R.; Bechara, E. J. H. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in muscle

and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. **Physiol. Behav.** n. 56, p. 1095-1099, 1994.

Reynolds, G. P.; Kirk, S. L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. **Pharmacology & Therapeutics.** 2010; 125:169–79.

Robinson, D. G.; Woerner, M. G.; Alvir, J. M.; Geisler, S.; Koreen, A.; Sheitman, B.; Chakos, M.; Mayerhoff, D.; Bilder, R.; Goldman, R.; Lieberman, J. A. Predictors of relapse following response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. **ArchGenPsychiatry.** 1999;56:241-7.

Roeder, M. A. **Atividade física, saúde mental e qualidade de vida.** Rio de Janeiro: Shape; 2003.

Rummel-Kluge, C.; Komossa, K.; Schwarz, S.; Hunger, H.; Schmid, F.; Kissling, W.; Davis, John M.; Leucht, S. **Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons.** The Author 2010. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center. Schizophrenia Bulletin Advance Access published May 31, 2010.

Saha, S.; Chant, D.; Welham, J.; McGrath, J.A systematic review of the prevalence of schizophrenia. **PLOS Medicine.** 2005;2(5).

Santos, R. V. T.; Caperuto, E. C.; Rosa, L. F. B. C. Efeitos do aumento na sobrecarga de treinamento sobre parâmetros bioquímicos e hormonais em ratos. **Revista Brasileira Med.** Esp. v. 12, n. 3, p.145, 2006.

Sartorius, N. **One of the last obstacles to better mental health care: the stigma of mental illness.** In: Guimón J, Fischer W, Sartorius N, editors. The image of madness: the public facing mental illness and psychiatric treatment. Geneva: Karger. 1999. p. 96-104.

Schultz, P. W.; Nolan, J. M.; Cialdini, R. B.; Goldstein, N. J.; Griskevicius, V. The Constructive, Destructive, and Reconstructive Power of Social Norms. **Psychological Science.** California state university, San Marco. 2007.

Schleimer, S. B.; Johnston, G. A. R; Henderson, J. M. Novel oral drug administration in an animal model of neuroleptic therapy. **Journal of Neuroscience Methods.** 2005;146:159-64.

Shona, L. Kirk; Glazebrook, John; Grayson, Ben; Neill, Joanna C.; Reynolds, Gavin P. Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5HT2C and histamine H1 receptors. **Journal: Psychopharmacology,** vol. 207, no. 1, pp. 119-125, 2009.

Simpson, S. W.; Baldwin, R. C.; Burns, A.; Jackson, A. Regional cerebral volume measurements in late-life depression: relationship to clinical correlates, neuropsychological impairment and response to treatment. **International Journal of Geriatric Psychiatry,** 16(5), 469-476. 2001.

SLOBODA, R. Atividade física e esquizofrenia: percepção dos pais ou responsáveis. 2003. Dissertação (**Mestrado em Educação Física**) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina. 2003.

Smith, R. C.; Lindenmayer, J.; Bark, N.; Warner-Cohen, J.; Vaidhyanathaswamy, S.; Khandat, A. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.8, p.183-94, 2005.

Stefanidis, A.; Verty, A. N. A.; Allen, A. M.; Owens, N. C.; Cowley, M. A.; Oldfield B. J. **The role of thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain.** *Obesity* 17:16-24. 2008.

Stip, E. **Happy birthday neuroleptics! 50 years later:** la folie du doute. *Eur Psychiatry*. 2002;17:115-9.

Tandon, R.; Keshavan, M. S.; Nasrallah, H. A. **Schizophrenia, “Just the Facts”:** what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr Res*. 2008;100(1):4-19.

Teixeira, P. J. R.; Rocha, F. L. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. 28: 186-196. 2006.

Thornicroft, G.; Brohan, E.; Rose, D.; Sartorius, N.; Leese, M. Padrão global de discriminação experimentada e antecipada contra pessoas com esquizofrenia: estudo transversal. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**. 2009;12(1):141-60.

Van der Zwaal, E. M.; Luijendijk, M. C. M.; Evers, S. S.; laFleur, S. E.; Adan, R. A. H. Olanzapine affects locomotor activity and meal size in male rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. 2010;97(1):130-7.

Vestri, H. S.; Maianu, L.; Moellering, D. R.; Garvey, W. T. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. **Neuropsychopharmacology**. 2007; 32:765-72.

Vidarsdottir, S.; Roelfsema, F.; Streefland, T.; Holst, J. J.; Rehfeld, J. F.; Pijl, H. Short-term treatment with olanzapine does not modulate gut hormone secretion: olanzapine disintegrating versus standard tablets. **European Journal of Endocrinology**. 2010;162:75–83.

Weston-Green, K.; Huang, X. F.; Han, M.; Deng, C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in the dorsal vagal complex of rats: implications for olanzapine-induced weight gain. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**. 2008;11:827–35.

Weston-Green, K.; Huang, X. F.; Deng, C. Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. **Behavioural Brain Research**. 217 (2011) 337–346.

Wirshing, D. A.; Boyd, J. A.; Meng, L. R.; Ballon, J. S.; Marder, S. R.; Wirshing, W. C. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. **J Clin Psychiatry**. 63 (10): 856-865, 2002.

Yang, L. H.; Chen, T. M.; Yu, S. T.; Chen, Y. H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Pharmacological Research**. 2007;56:202–8.

Zipursky, R. B.; Gu, H.; Green, A. I.; Perkins, D. O.; Tohen, M. F.; McEvoy, J. P. et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. **British Journal of Psychiatry**. 2005;187:537–43.