

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

MARIA GONÇALVES DA CRUZ

**EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBICO SOBRE O PESO CORPORAL
E HEPÁTICO EM RATOS TRATADOS COM OLANZAPINA**

UBERABA – MG
2014

MARIA GONÇALVES DA CRUZ

**EFEITO DO TREINAMENTO AERÓBICO SOBRE O PESO CORPORAL
E HEPÁTICO EM RATOS TRATADOS COM OLANZAPINA**

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Elisângela Ribeiro da Silva

Catálogo elaborado pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

Cruz, Maria Gonçalves da.
C889e Efeito do treinamento físico sobre o aumento do peso corporal e do fígado em ratos tratados com olanzapina / Maria Gonçalves da Cruz. – Uberaba, 2014.

43 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Mestrado em Odontologia. Área de Biopatologia, 2014.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elisângela Ribeiro da Silva

1. Farmacologia. 2. Animais - Experimentação. 3. Medicamentos – Efeitos colaterais. I. Universidade de Uberaba. Programa de Mestrado em Odontologia. Área de Biopatologia. II. Título

CDD 615.1

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 a aluna Maria Gonçalves da Cruz – matrícula 6102990, orientada pelo Prof^o. Elisângela Ribeiro da Silva.

Ao primeiro dia do mês de abril do ano de dois mil e quatorze, às treze horas e trinta minutos, na sala 2C06 na Universidade de Uberaba, reuniu-se a Comissão Julgadora da defesa em epígrafe indicada pelo Colegiado do Programa de Mestrado em Odontologia da Universidade de Uberaba, composta pelos Professores Doutores: Elisângela Ribeiro da Silva - **Presidente**, Álvaro Ribeiro Barale e Elizabeth Uber Bucek para julgar o trabalho da candidata Maria Gonçalves da Cruz, apresentado sob o título: **“EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE O AUMENTO DO PESO CORPORAL E DO FÍGADO EM RATOS TRATADOS COM OLANZAPINA”**. A Presidente declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros da Comissão Julgadora. A seguir a candidata dissertou sobre o seu trabalho e foi arguida 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, corrigida na totalidade das sugestões oferecidas documentalmente pelos membros da banca, considerada aprovada, 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, primeiro dia do mês de abril de dois mil e quatorze.

Prof^a. Dr^a. Elisângela Ribeiro da Silva _____

Prof. Dr. Álvaro Ribeiro Barale _____

Prof^a. Dr^a. Elizabeth Uber Bucek _____

Prof. Dr. Cesar Penazzo Lepri _____

Coordenador do Programa de Mestrado em Odontologia

Flávia Michele da Silva _____

Secretária do Programa de Mestrado em Odontologia da UNIUBE

Ciência do Aluno: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS criador que, com seu amor infinito, me concedeu o privilégio de realizar o sonho de ser mestre.

Ao Prof. Dr. José Bento Alves pela confiança em mim depositada, pela orientação e por acreditar na minha capacidade de realizar a pesquisa.

À Professora Dra. Elisângela Ribeiro da Silva pelo incentivo e apoio.

Aos meus pais José Gonçalves e Alzira Maria Gonçalves (*in Memoriam*).

Aos meus filhos Davidson Bruno e Ana Carolina pelo amor e parceria.

À minha irmã Raquel pelo carinho e pelas orações.

Às minhas amigas Neide da Silva Gomes e Maria Aparecida Knychala pelos incentivos e orações.

Ao Técnico do Biotério, Luiz Fernando Vaz de Oliveira, pela colaboração com os animais.

Aos professores do Mestrado que, durante esse dois anos, passaram pelo meu caminho e deixaram marcas importantes.

À secretária do Mestrado Poliana Gomes Alves Marques pela atenção dispensada.

Aos demais funcionários que contribuíram direta e indiretamente.

Os momentos de alegria me serviram para acreditar na beleza da vida e os de sofrimento serviram para um crescimento pessoal único. Sou eternamente grata a todas as pessoas imprescindíveis para a realização deste trabalho.

O homem não pode compreender a obra que se faz debaixo do sol; pois, por mais que o homem trabalhe para a descobrir, não a achará; embora o sábio queira conhecê-la, nem por isso a poderá compreender.

Eclesiastes (8: 17)

RESUMO

A esquizofrenia – doença mental grave e incapacitante, que se inicia na adolescência e adultos jovens – é caracterizada por sintomas positivos: delírios alucinações, comunicação desorganizada e distorções da realidade. O tratamento da esquizofrenia baseia-se em medicamentos e acompanhamento psicoterápico. Os antipsicóticos de segunda geração têm apresentado melhores resultados quando comparados aos de primeira geração, apesar de ainda serem portadores de alguns efeitos colaterais indesejáveis, tais como: ganho de peso, hiperglicemia, dislipidemia e alterações hepáticas. O objetivo deste estudo é de investigar os efeitos do exercício crônico de natação em ratos Wistar machos, após o desenvolvimento de obesidade exógena pela administração de olanzapina, sobre a evolução do peso corporal e hepático. Foram utilizados 32 ratos machos wistar tratados com olanzapina, distribuídos em 4 grupos: treinado olanzapina (TO), sedentário olanzapina (SO), treinado controle (TC) e sedentário controle (SC). Os animais foram pesados no início e final do protocolo experimental. A olanzapina foi administrada uma vez ao dia, por gavagem, na dose de 2mg/kg a partir do início do protocolo natação. A água destilada foi administrada pela mesma via, nos animais controle, o tempo de administração do fármaco e água destilada foi de 8 semanas. Os animais treinados, (TO) e (TC), foram submetidos ao protocolo de natação progressiva uma vez ao dia, suportando sobre carga do peso corporal, 5 dias na semana ao final do experimento. Após o período experimental, todos os animais foram eutanasiados e tiveram seus fígados excisados e pesados. O uso da medicação induziu o aumento do peso corporal dos animais, bem como o peso do fígado. O treinamento físico foi capaz de diminuir o quadro de obesidade exógena e diminuir o peso hepático. O treinamento físico aplicado neste estudo pode ser utilizado como estratégia no controle de peso, diminuindo as doenças associadas à obesidade causada pelo uso de neurolépticos, o experimento proposto foi realizado em animais, podendo ser indicado ao homem.

Palavras-chave: Obesidade. Antipsicóticos. Fígado.

ABSTRACT

Schizophrenia - severe and disabling mental illness that begins in adolescence and young adults - is characterized by positive symptoms: delusions hallucinations, disorganized communication and distortions of reality. The treatment of schizophrenia is based on psychotherapeutic drugs and monitoring. The second-generation antipsychotics have shown better results when compared to the first generation, despite still suffering from some undesirable side effects such as weight gain, hiperglicemic, dislipidemic and liver changes.

The present study aims to investigate the effects of the systematic exercise of swimming in Wistar male rats after the development of exogenous obesity, by the administration of olanzapine on the evolution of body weight and hepatic. It was used 32 wistar male rats treated with olanzapina, distributed in 4 groups: trained olanzapine (TO), sedentary olanzapine (SO), trained control (TC) and sedentary control (SC). The animals had been weighed in the beginning and in the end of the experimental protocol. Olanzapine was administrated once a day, through gavage, in the dosage of 2mg/kg, from the beginning of the swimming protocol. The volume of distilled water was administrated through the same via, in the control animals. The period of administration of the medication and of the distilled water was 8 weeks. The trained animals (TO) and (TC) were submitted to the protocol of progressive swimming once a day, bearing the overburden of body weight for 5 days a week, at the end of the experiment. After the experimental period, all the animals were euthanized and they had their livers excised and weighed. The use of the medication had increased body weight of the animals, as well as their livers weight. The physical training was able to lessen the exogenous obesity framework and decrease the hepatic weight. The physical training used in this study could be used as a strategy in the weight control, decreasing the diseases associated to obesity caused by the use of neuroleptics, the proposal experiment was performed in animals and it can be indicated to human beings.

Keywords: Obesity. Antipsychotics. Liver.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Efeitos colaterais dos antipsicóticos nos diferentes sistemas de neurotransmissão	13
Figura 1	Estrutura química da olanzapina	14
Figura 2	Acondicionamento dos animais	20
Figura 3	Pesagem dos animais	21
Figura 4	Ratos em sessão de exercícios físicos	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Progressão do treinamento em natação	21
Tabela 2	Pesagem dos animais	22
Tabela 3	Ratos em sessão de exercícios físicos	24

LISTA DE ABREVIATURAS

CEEA	-	Comitê de Ética em Experimentação Animal
GL	-	Grau de liberdade
H1	-	Histamínico
PC	-	Peso corporal
PF	-	Peso do fígado
SC	-	Sedentário controle
SO	-	Sedentário olanzapina
TC	-	Treinado controle
TO	-	Treinado olanzapina
UNIUBE	-	Universidade de Uberaba

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	12
2 - OBJETIVOS	20
2.1 – Objetivo Geral	20
2.2 – Objetivo Específico.....	20
3- MATERIAIS E MÉTODOS	21
3.1 – Aspectos Éticos.....	21
3.2 – Seleção dos Animais.....	21
3.3 – Administração da Olanzapina.....	22
3.4 – Pesagem dos Animais.....	22
3.5 – Protocolo de Treinamento Físico.....	23
3.6 – Análise Estatística	26
4 - RESULTADOS.....	27
4.1 – Peso Inicial dos Ratos.....	27
4.2 – Peso Final dos Ratos	27
4.3 – Peso Rato Final Menos Peso Rato Inicial	28
4.4 – Peso Absoluto do Fígado do Rato.....	30
5 - DISCUSSÃO	32
6 – CONCLUSÃO.....	35
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
APÊNDICE	42

1 – INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é doença mental grave e incapacitante, que se inicia na adolescência e adultos jovens – é caracterizada por sintomas positivos: delírios alucinações, comunicação desorganizada e distorções da realidade. Dentre as alucinações, as auditivas são as mais comuns e a hiperatividade dopaminérgica parece ser a base dessa ocorrência. Já os sintomas negativos estão relacionados às emoções e sentimentos: depressão, mau planejamento, dificuldade de concentração, redução da motivação e isolamento social. A incidência é de aproximadamente 15,2 por 100.000 pessoas por ano no mundo (AFONSO, 2002; McGRATH *et al.*, 2004; TANDON; NASRALLAH; KESHAVA, 2009).

O início do tratamento medicamentoso da esquizofrenia remonta a década de 50 do século passado, e sem dúvida trouxe grandes melhorias para os portadores dessa doença. A terapêutica iniciou-se com os antipsicóticos de primeira geração, também denominados típicos, que apesar de eficientes para o tratamento sintomatológico não são capazes de abordar todos os sintomas, além de causarem efeitos colaterais extrapiramidais. Já na década de 80 do mesmo século, surgiu o primeiro antipsicótico de segunda geração, atípico, que trouxe melhores expectativas em relação aos efeitos colaterais dessa classe de medicamentos, sendo a olanzapina pertencente a essa classe (BUCKLEY; STAHL, 2007; McEVOY *et al.*, 2006).

A olanzapina é um antipsicótico de segunda geração, capaz de atuar nos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, além de causar menos efeitos colaterais extrapiramidais (como distonia e acatisia) e propiciar melhores perspectivas em relação ao uso dessa classe de medicamentos. A olanzapina tem apresentado grande eficácia no tratamento da esquizofrenia e, por isso, usada em grande escala com esse propósito. As doses e formas de administração da droga variam de acordo com o tipo de esquizofrenia e com a característica da doença, ficando na dependência das fases agudas, crônicas e de manutenção. Apesar da eficiência da olanzapina para o tratamento dessa doença, as reações adversas que acompanham o uso do medicamento são importantes (BUCKLEY; STAHL, 2007). Dentre os efeitos colaterais indesejáveis, estão relacionados o ganho de peso,

dislipidemias e resistência insulínica, sintomas estes que caracterizam a síndrome metabólica (HARO *et al.*, 2009; KEEFE *et al.*, 2006).

De maneira geral, a obesidade é considerada problema de saúde pública, sendo um fator de risco para várias doenças. Além disso, esse importante efeito colateral parece ser responsável por grande parte da descontinuidade do tratamento medicamentoso com psicotrópicos, deixando o paciente a mercê da doença mental (LEUCHT *et al.*, 2009; LIEBERMAN *et al.*, 2005; RUMMEL-KLUGE *et al.*, 2010).

O antagonismo em receptores histamínicos é uma dos caminhos pelo qual a olanzapina promove o aumento de peso, além de alterações no metabolismo, o que pode acarretar o desenvolvimento de doenças como diabetes, dislipidemias e todos os problemas que envolvem a síndrome metabólica (ELKIS *et al.*, 2008). Essas doenças aumentam o risco de morte por doenças crônicas como as cardiovasculares e hepáticas, consideradas grande causadoras de mortalidade em pacientes esquizofrênicos (AZEVEDO *et al.*, 2007). Além de favorecer o aparecimento de doenças relacionadas à síndrome metabólica, foram identificados efeitos colaterais relacionados ao estresse oxidativo e/ou a diminuição de energia em pacientes submetidos ao uso de olanzapina (SZASZ *et al.*, 2007; MARTINS *et al.* 2008).

A utilização de modelos animais para o embasamento científico deve ser considerada uma etapa fundamental no processo de pesquisa. Dentre os diversos modelos animais, é notório afirmar que os ratos são os mais utilizados (WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011). A pesquisa aqui apresentada vai ao encontro com as reflexões de Karaharju-Suvanto (1994), o qual afirma os ratos são animais de baixo custo, fácil manutenção, ao mesmo tempo em que enquadram-se nos conceitos de bioética.

A correlação entre o tratamento com a olanzapina e o aumento do peso corporal tem sido largamente relatada na literatura, bem como a associação desses medicamentos com o aumento dos níveis plasmáticos da glicemia, colesterol, triglicérides e surgimento de doenças crônicas relacionadas à síndrome metabólica (KORO *et al.*, 2002; SMITH *et al.*, 2005, TEIXEIRA; ROCHA, 2006).

A escolha da droga é de suma importância para o sucesso do tratamento. Para esse fim, os antipsicóticos de segunda geração têm apresentado melhores

resultados quando comparados aos de primeira geração, apesar de ainda serem portadores de alguns efeitos colaterais indesejáveis, tais como: ganho de peso, hiperglicemia, dislipidemia e alterações hepáticas (MEYER, 2007; TANDON *et al.*, 2008; ELKIS *et al.*, 2008; BUCKLEY; STAHL, 2007).

Os efeitos adversos são os principais responsáveis pela descontinuidade, baixa adesão e redução de qualidade de vida (HILL; BILLINGTON, 2002). O equilíbrio entre a melhora dos sintomas psicóticos positivos e negativos, pertinentes à doença, e o acometimento do paciente pelos efeitos colaterais, causados pelo medicamento, tem sido alvo de estudos que tem por objetivo a otimização do tratamento farmacológico da esquizofrenia.

O fígado é o segundo maior órgão do corpo humano, pesando entre 1,4 Kg e 1,5 Kg e perfazendo cerca de 2% do peso corporal no adulto. Em ratos e ratinhos ele representa aproximadamente 3,5% do peso corporal. A sua fisionomia externa é muito semelhante em todas as espécies. O fígado localiza-se no quadrante superior direito da cavidade abdominal, abaixo do diafragma. O fígado é formado por unidade estruturais e funcionais, designadas por hepatócitos formam 90% do volume total do fígado adulto. Esse órgão desempenha funções vitais como síntese de proteínas, carboidratos, lipídeos, bem como a excreção de medicamentos e toxinas (SHERLOCK; DOOLEY, 2002; NORTH-LEWIS, 2008). Interferências morfofisiológicas dessas células são responsáveis por desequilíbrios homeostáticos do organismo.

Desde o início do século XXI, os benefícios da prática de atividade física para indivíduos com esquizofrenia vem sendo abordados. Embora os resultados ainda não sejam esclarecedores quanto à ação fisiológica 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 atingem, além da dopamina em pequenas quantidades, outros importantes neurotransmissores envolvidos no humor e na ansiedade (SLOBODA, 2003).

Estudos prévios evidenciam que o exercício aeróbio, praticado de maneira crônica e regular, reduz fatores de riscos metabólicos e, por isso, a modificação do estilo de vida (no que diz respeito à prática regular de atividade física) parece ser uma estratégia eficiente para diminuir a progressão dos riscos desta doença,

minimizando, assim, a necessidade de terapias farmacológicas (RITTER *et al.*, 2012). Sob esse prisma, o objetivo do estudo aqui apresentado é o de avaliar os efeitos crônicos do exercício físico por natação sobre o ganho de peso corporal e hepático em ratos, submetidos à utilização de 2 mg\Kg de olanzapina. Sua meia-vida (t1/2b) é cerca de 33 horas (ELI LILLY, 2013).

As teorias neurobiológicas defendem que a esquizofrenia é essencialmente causada por alterações bioquímicas estruturais do cérebro, em especial por uma disfunção dopaminérgica, embora alterações em outros neurotransmissores estejam também envolvidas, conforme exemplificado no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Efeitos colaterais dos antipsicóticos nos diferentes sistemas de neurotransmissão

Neurotransmissor	Efeitos
Dopamina	Extrapiramidais e endócrinos (disfunção sexual, galactorréia, ginecomastia, hiperglicemia e alterações menstruais)
Histamina	Sedação e aumento de peso
Noradrenalina	Hipotensão postural, vertigem e taquicardia reflexa
Acetilcolina	Redução de sintomas extrapiramidais, boca seca, visão turva, obstipação intestinal, retenção urinária, distúrbio de memória, exacerbação de glaucoma de ângulo fechado e arritmias cardíacas
Serotonina	Aumento de apetite, aumento de peso, redução de sintomas extrapiramidais, efeito antiemético, aumento da atenção e da capacidade de fazer planos

Fonte: Adaptada da bula da olanzapina de ELI LILLY (2013).

A olanzapina é um antipsicótico de segunda geração e, como tal, capaz de atuar nos sintomas positivos e negativos da doença, além de causar menos efeitos colaterais extrapiramidais, propiciando assim melhores perspectivas em relação ao uso dessa classe de medicamentos. Apesar da eficiência da olanzapina para o

tratamento da esquizofrenia, as reações adversas que acompanham o uso do medicamento são importantes (BUCKLEY; STAHL, 2007).

A literatura relata que a dosagem de 2mg/Kg causa significativa hiperfagia e ganho de peso já após 8 dias de tratamento, resultados que podem ser parcialmente atribuídos à letargia causada pelo medicamento (STEFANIDIS *et al.*, 2009; COCCURELLO *et al.*, 2009). Estudos relatam ainda que a olanzapina aumenta a quantidade de tecido adiposo em aproximadamente 30% com doses de 2mg/Kg, (FELL; MARSHALL; WILLIAMS; NEILL, 2004.) Uma vez que existe uma forte relação entre a quantidade de tecido adiposo e o ganho de peso, estudos sugerem que a olanzapina induz a esse ganho de peso graças ao aumento de deposição de gordura (WESTON-GREEN; HUANG; DENG, 2011.) Ao mesmo tempo, esse medicamento também aumenta a diferenciação de pré adipócitos em adipócitos e o acúmulo de triglicérides *in vitro* (YANG; CHEN; YU; CHEN, 2007).

Por apresentar afinidade por receptores histamínicos (H1) (**Figura 1**), a olanzapina causa um aumento importante de peso, além de alterações metabólicas como as dislipidemias, diabetes e todos os problemas que envolvem a síndrome metabólica (ELKIS *et al.*, 2008). Essas doenças aumentam o risco de morte por doença cardiovascular, apontada como a principal causa de mortalidade dos pacientes com esquizofrenia (AZEVEDO *et al.* 007). Além de favorecer o aparecimento de doenças relacionadas à síndrome metabólica, efeitos colaterais relacionados ao estresse oxidativo e/ou à diminuição de energia foram identificados em pacientes submetidos ao uso de olanzapina (SZASZ *et al.*, 2007; MARTINS *et al.*, 2008).

No **Quadro 1**, observa-se os efeitos colaterais dos antipsicóticos nos diferentes sistemas de neurotransmissão. O mecanismo relacionado ao ganho de peso proporcionado pelo uso de antipsicóticos, bem como seus efeitos, tem sido largamente estudado (COCCURELLO; MOLES, 2010; HUANG *et al.*, 2006; RUMMEL-KLUGE *et al.*, 2009; REYNOLDS; KIRK, 2010). No entanto, mais estudos se fazem necessários devido à complexidade dos mecanismos de ação dos antipsicóticos. No mercado desde o final da década de 1990, a olanzapina é uma tienobenzodiazepina de estrutura química 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil) -10H-tieno-[2,3-b] -[1,5] -benzodiazepina (**Figura 1**) com afinidade por vários receptores como

histaminérgicos, muscarínicos, alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos (ELI LILLY, 2013).

A olanzapina é amplamente distribuída por todo o corpo, com um volume de distribuição de aproximadamente 1.000 L onde 93% apresenta-se ligada às proteínas do plasma ao longo do intervalo de concentrações de 7-1100 mg/ml, ligando-se principalmente a albumina e glicoproteína ácida $\alpha 1$ (ELI LILLY, 2013).

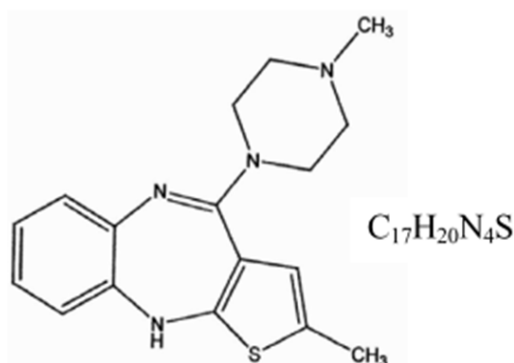


Figura 1: Estrutura química da olanzapina.
Fonte: ELI LILLY, (2013).

O ganho de peso em indivíduos submetidos ao uso de olanzapina pode estar relacionado à diminuição da taxa metabólica, ao aumento de peso do influxo calórico e à diminuição da atividade física. Esses fatores foram observados durante o uso de olanzapina em ratos (DENG *et al.*, 2010; MINET-RINGUET *et al.*, 2006; VAN DER ZWAAL *et al.*, 2010). O ganho de peso é causado pelo aumento de gordura subcutânea e intra-abdominal (WESTON-GREEN *et al.*, 2011) sem que haja efeito sobre a massa corporal magra (GRAHAM *et al.*, 2005).

O acúmulo de gordura devido ao uso de medicamentos pode atingir, além de adipócitos, células metabolicamente importantes para a homeostase do organismo, o que pode prejudicar seu funcionamento (NORTH-LEWIS, 2008); (LUPSOR; BADEA, 2005); (BAXTER; ALLAN; MORLEY, 1999). Os hepatócitos são células que ocupam até 90% do volume total do fígado e, juntamente com outras células desse órgão, desempenha funções vitais como síntese de proteínas e regulação da energia homeostática, o que garante o bom funcionamento do organismo. O fígado humano, pesando em torno de 1,5 Kg, assume tarefas como degradação de aminoácidos, carboidratos, lipídios e vitaminas, bem como seu subsequente

estoque, conversão metabólica e liberação para o sangue e bile. Além disso, realiza a excreção de medicamentos e toxinas ao mesmo tempo em que providencia uma barreira a agentes antigênicos e patogênicos transportados pela veia portal (SHERLOCK; DOOLEY, 2002) ;(NORTH-LEWIS, 2008).

Além da importância de se entender os mecanismos moleculares que levam os pacientes tratados com olanzapina às disfunções no metabolismo, ganho de peso e consequentes doenças sistêmicas, o estudo de possíveis intervenções – para manejo desses efeitos indesejáveis – é de grande importância na saúde pública.

Programas de prevenção do aumento de peso que atendam às especificidades dos pacientes, respeitando as limitações impostas pela doença, são cada vez mais necessários. Nesse contexto, além de auxiliar no controle do peso e das alterações metabólicas provocadas pelo uso da olanzapina, o exercício físico pode contribuir para a 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 melhorar a qualidade de vida do paciente e sua reinserção familiar e social, além de prevenir os estigmas da doença (ÁLVAREZ-JIMÉNEZ *et al.*, 2008; BRESSAN *et al.*, 2003).

Exercícios físicos realizados regularmente são reconhecidos como componente importante na manutenção da saúde e tem o potencial em interferir em alterações metabólicas, (HANSON; KOCHAN, 1983). Atuando na prevenção de doenças como a aterosclerose. Além disso, o exercício físico realizado de forma regular é capaz de produzir modificações no metabolismo lipoprotéico e prevenir doenças cardiovasculares (ZANELLA; SOUZA; GODOY, 2007).

As alterações moleculares e celulares, relacionadas ao exercício físico, resultam também do aumento da oxidação de gorduras e do transporte e utilização da glicose (COFFEY; HAWLEY, 2007; HANSEN *et al.*; 2005). A relação entre exercício físico e nível de lipídios no sangue tem sido reportada e proporciona altos níveis de HDL-colesterol – quando comparados aos níveis de colesterol total e LDL-colesterol (GOLDBERG; ELLIOT, 1987).

Assim, a periodização do treinamento físico deve ser adequada às condições fisiológicas, bem como às necessidades específicas do indivíduo

(THOMPSON, 2009). Por ser a obesidade uma desordem metabólica crônica, associada geralmente aos altos índices de morbidade e mortalidade em indivíduos que a possui, a diminuição do excesso de peso reduz fatores de risco como dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial, dentre outros relacionados à doenças crônicas sistêmicas (POIRIER; DESPRÉS, 2001).

Além de importante controle de padrões bioquímicos corporais, o exercício físico proporciona recreação, condicionamento e estimulação psicomotora, o que auxilia o desenvolvimento da percepção da autoimagem, socialização, inserção de regras, autoestima, dentre outros aspectos que se encontram comprometidos nos indivíduos com esquizofrenia. Nesse contexto, a natação visa contribuir para a retomada da consciência da realidade pessoal do indivíduo, possibilitando-o assumir o seu próprio crescimento psíquico, valorizar a disponibilidade corporal, a perfeição de ajustamento, a autonomia e o investimento relacional (FIGUEIREDO, 2005).

Os efeitos dos exercícios são intrínsecos à maneira como o programa é elaborado (intensidade, frequência, duração), bem como à fatores que dizem respeito ao indivíduo, inclusive a genética (CARVALHO *et al.*, 2005.) Atualmente os exercícios aeróbicos como por exemplo a natação, cuja prática tem-se acentuado, tem sido prescrita como tratamento não-farmacológico da obesidade. Além disso, é utilizada como protocolo de exercício físico envolvendo modelos experimentais para comprovações de seus benefícios (NETO *et al.*, 2011); (MIYASAKA *et al.*, 2003). O trabalho experimental com animais revela-se um procedimento para a observação do organismo frente ao esforço físico, utilizando metodologias com a finalidade de simular exercício físico (OLIVEIRA *et al.*, 2005).

Partindo-se do pressuposto de que o treinamento físico regular induz à diversas adaptações homeostáticas em diferentes sistemas fisiológicos (COGGAN; WILLIAMS, 1995). O presente estudo analisou a relação entre o ganho de peso corporal e peso hepático em ratos, após a ingestão de 2mg/Kg de olanzapina em dosagem única/dia, bem como os efeitos do exercício físico nesses parâmetros analisados.

2 - OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Avaliar a influência do exercício físico e da olanzapina no peso corporal e hepático em ratos.

2.2 – Objetivo Específico

Quantificar a influência do:

- exercício físico aeróbico no peso corporal em ratos não tratados e tratados com olanzapina;
- exercício físico aeróbico no peso do fígado de ratos não tratados e tratados com olanzapina.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 – Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais 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.

3.2 – Seleção dos Animais

Para realização do estudo proposto, foram utilizados 32 ratos *Wistar (Rattus norvegicus, var. albinus)* machos, pareados por peso e idade. Os animais de aproximadamente 16 semanas de idade e cerca de 405 gramas, procedentes da mesma linhagem do Biotério da Universidade de Uberaba, foram mantidos em gaiolas coletivas (ZOOTECH 405) de polipropileno autoclavável (414 x 344 x 168 mm) forradas por maravalha, com tampa (grade) em aço galvanizado com separadores em aço inox contendo 4 animais por gaiola (**Figura 2**).

Todos os animais foram mantidos no biotério em temperatura ambiente de 22-23° C, umidade de 40-70% e foto período de 12 horas claro/escuro, onde tiveram livre acesso à água e ração (Labina, Purina).

Foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos experimentais, de acordo com o tratamento recebido: sedentários controles (SC, n=08), sedentários que receberam a olanzapina (SO, n=08), treinados controles (TC, n=08), e treinados que receberam a olanzapina (TO, n=08).



Figura 2: Acondicionamento dos animais

3.3 – Administração da Olanzapina

Neste estudo, selecionou-se a dosagem de 2mg/Kg baseada na literatura (NEMEROFF, 1997) a qual afirma ser possível o ganho de peso significativo com essa dosagem. A escolha do período experimental de 8 semanas mostrou-se adequada, posto que a literatura relata que o ganho de peso somente se torna significativo após o decorrer de seis semanas (NASRALLAH, 2003).

As doses de olanzapina foram administradas diariamente no período de sessenta dias (uma vez ao dia) no período de sessenta dias, pelo método de gavagem na dose de 2 mg/Kg/ml, Volumes 0,2ml de água destilada foram administrados, pela mesma via, no mesmo período, nos animais controle (WESTON-GREEN *et al.*, 2011).

3.4 – Pesagem dos Animais

Os animais foram pesados individualmente, utilizando-se balança digital (CF balanças, modelo P.3, com divisões de 1g): inicialmente, semanalmente e ao

término do experimento (**Figura 3**). As pesagens diárias foram realizadas antes da execução do protocolo de treinamento físico.



Figura 3: Pesagem dos animais

3.5 – Protocolo de Treinamento Físico

Antes do início do protocolo de natação, foi realizada uma adaptação dos animais ao meio aquático. Os animais de todos os grupos foram colocados 3 vezes/semana, durante 2 semanas, em tanque com água aquecida em 30°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) a uma profundidade na qual eles molhassem apenas as patas por um período de 10 minutos.

Após esse período de adaptação ao meio aquático, os animais dos grupos treinados foram submetidos às sessões de treinamento físico por natação, com uma frequência semanal de cinco vezes durante um período de oito semanas, com início na 3ª semana do experimento. O treino de natação, propriamente dito, seguiu os parâmetros validados por Gobatto *et al.*, (2001). O tanque apresentava repartições individuais, totalizando 6 baias, evitando assim que os animais apoiassem uns nos outros. Os animais do grupo sedentário foram colocados no tanque de natação e lá permaneceram por um período de 2 minutos diariamente, na intenção de efetivar o protocolo de treinamento físico conforme descrito na **Tabela 1**, sendo esse um protocolo de leve intensidade e de longa duração (aeróbico). O método escolhido

para obter o incremento de sobrecarga de chumbo preso na cauda de acordo com o peso de cada animal.

Tabela 1 – Progressão do treinamento em 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 *et al* (2001).

*sobrecarga calculada sob o peso corporal de cada animal.

O treinamento físico eleito foi o de leve intensidade e longa duração (natação), realizado cinco vezes semanalmente ao longo de oito semanas consecutivas, com tempo de treinamento progressivo (GOBATTO *et al.*, 2001). Esse treinamento foi realizado em um tanque de dimensões 100cm x 50cm x 60cm, contendo água aquecida em 30°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) a uma profundidade de 45cm, suficiente para evitar que os animais encostassem a cauda no fundo do mesmo. O tanque apresentava repartições individuais, totalizando 6 baias, evitando assim que os animais apoiassem uns nos outros. Os animais do grupo sedentário foram colocados no tanque de natação e lá permaneceram por um período de 2 minutos diariamente, na intenção de efetivar o protocolo de treinamento físico. Em cada sessão de treinamento, seis ratos foram colocados simultaneamente para nadar no mesmo

tanque, sendo que cada animal permaneceu individualmente em uma repartição (**Figura 4**).

Ao final das oito semanas de protocolo experimental, todos os animais foram pesados e posteriormente eutanasiados por decapitação. Imediatamente após a eutanásia, os fígados foram extraídos, pesados e imersos em formalina tamponada a 10%.

Os parâmetros abordados no presente estudo foram analisados qualitativamente (peso absoluto do fígado do rato) e quantitativamente (peso corporal).

O protocolo de natação foi realizado em um tanque de dimensões 100 cm x 50 cm x 60 cm, contendo água aquecida em 30°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), com uma profundidade de 45 cm, suficiente para evitar que os animais encostassem a cauda no fundo do mesmo. Em cada sessão de treinamento, seis ratos foram colocados simultaneamente para nadar no mesmo tanque, sendo que cada animal permaneceu individualmente em uma repartição (TANNO, 2002). (**Figura 4**).



Figura 4: Ratos em sessão de exercícios físicos

Os animais dos grupos sedentários foram colocados no tanque de natação e permaneceram por um período de 2 minutos, diariamente, para efetivar o efeito do treinamento físico e concretizar que as alterações não fossem decorrentes de um possível estresse aquático.

Após o protocolo de treinamento físico, os pesos eram retirados das caudas dos animais, os quais eram posteriormente secados com papel toalha por um período de 5 minutos. Feito esse procedimento, retornavam para as respectivas gaiolas e, em seguida, levados de volta ao biotério.

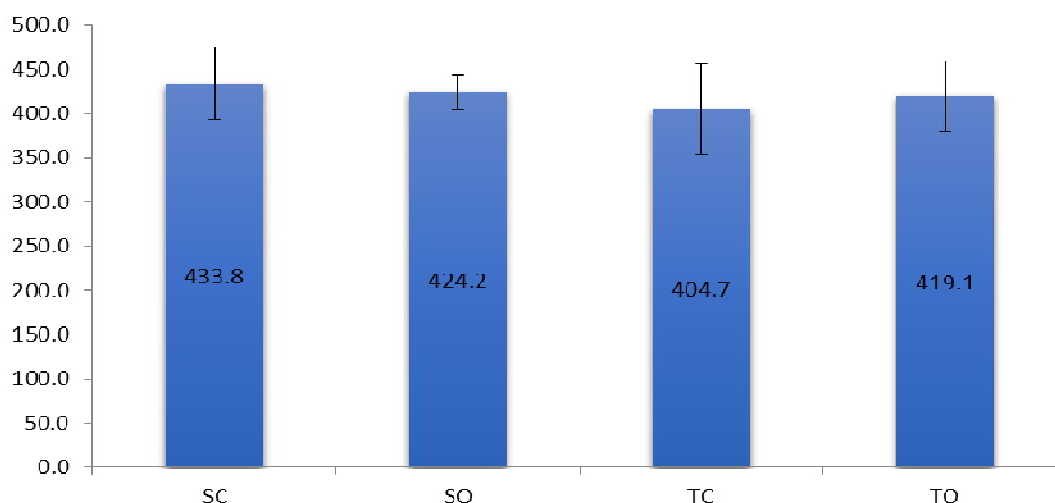
3.6 – Análise Estatística

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 e desvio-padrão. As análises foram conduzidas utilizando-se o *software Estatística Package for the Social Science* (SPSS versão 17.0, IBM Inc., Chicago, IL, EUA, 2008). O nível de significância estatística adotada foi de 0,05. Todos os parâmetros avaliados foram expressos como média e desvio padrão (BANZATO; KRONKA, 1989). Inicialmente, foi verificada as pressuposições do modelo como a normalidade dos resíduos. Essa normalidade foi avaliada por meio de gráficos de distribuição e também pelo teste de normalidade de Anderson Darling dos resíduos. Quando da aplicação da análise de variância, ocorreu rejeição da hipótese de igualdade de médias, sendo utilizado para comparação das estimativas de médias dos grupos o teste de Tukey. Todos os testes foram realizados considerando um nível nominal de significância de 0,05.

4 - RESULTADOS

4.1 – Peso Inicial dos Ratos

A análise de variância apresentada na **Tabela 1** mostra que os grupos não diferiram estatisticamente entre si com relação ao peso inicial dos ratos, pois o p -valor do teste-F da análise da variância foi maior que 0,05. Esse resultado demonstra a homogeneidade dos animais em cada um dos grupos.



Comparações	P-valor	Comparações	P-valor	Comparações	P-valor
SO-SC	0,9618	TO-SC	0,8794	TO-SO	0,9939
TC-SC	0,4679	TC-SO	0,7586	TO-TC	0,8846

Figura 1. Gráfico das estimativas de médias e representação do desvio padrão para o peso corporal dos grupos e os p-valores (valores em negrito foram considerados estatisticamente diferentes ao nível de significância de 0,05) das comparações entre cada um dos grupos por meio do teste Tukey.

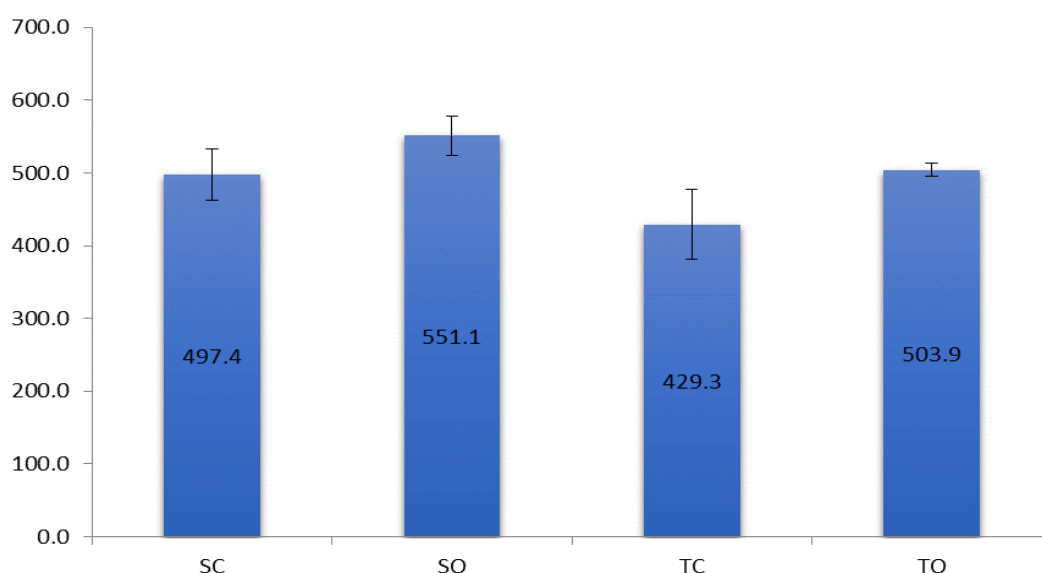
4.2 – Peso Final dos Ratos

Foi constatado um aumento significativo estatisticamente do peso corporal dos grupos SO e TO, após a ingestão de 2 mg/Kg de olanzapina. Na análise de variância apresentada na **Tabela 2**, verifica-se que um dos grupos diferem estatisticamente entre si, pois o p -valor do teste F da análise de variância foi menor do que 0,05. Dessa forma, os grupos analisados apresentaram pesos finais de ratos

que foram diferentes. As estimativas de média e representação do desvio padrão de cada um dos grupos, para o peso final dos ratos, estão apresentadas na **Figura 2**, com os respectivos p-valores das comparações entre os grupos.

Foi verificado que somente os grupos TO e SC não diferiram estatisticamente entre si, pois o p-valor foi de 0,9782, maior do que 0,05. Já nas outras comparações o p-valor comparativo entre os grupos sempre foi menor do 0,05 (**Figura 2**), demonstrando a ocorrência de diferenças significativas.

Ao comparar os grupos dos animais treinados com os sedentários sem uso de olanzapina (TC - SC), observou-se o grupo que fizeram exercícios físicos apresentaram perda de peso estatisticamente significativa ($p < 0,05$).



<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>	<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>	<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>
SO-SC	0,0149	TO-SC	0,9782	TO-SO	0,0378
TC-SC	0,0016	TC-SO	0,0000	TO-TC	0,0006

Figura 2. Gráfico das estimativas de médias e representação do desvio padrão para o peso corporal dos grupos e os p-valores (valores em negrito foram considerados estatisticamente diferentes ao nível de significância de 0,05) das comparações entre cada um dos grupos por meio do teste Tukey.

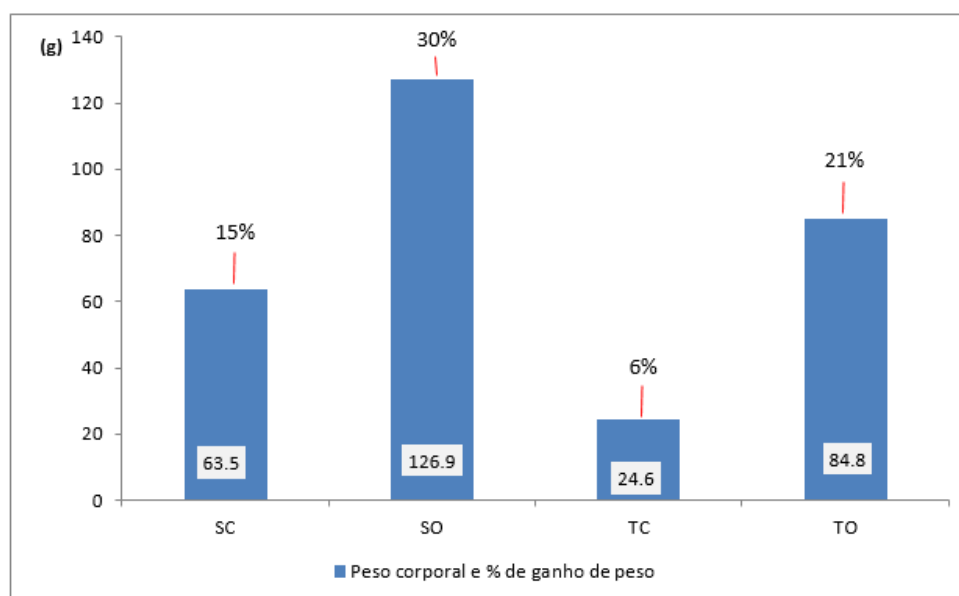
4.3 – Peso Rato Final Menos Peso Rato Inicial

A análise de variância para a diferença entre peso final e inicial dos ratos apresentou um p-valor maior que 0,05 para os grupos: SO-SC, TC-SC, TC-SO, TO-SO, TO-TC, indicando, assim, que os resíduos da análise de variância apresentam distribuição normal (**Tabela 3**).

Neste estudo, observou-se que os animais dos grupos analisados apresentaram maior valor médio ponderal de peso corporal ao final do período experimental, comparado ao início do protocolo.

A **Figura 3** apresenta as diferenças entre o peso corporal inicial e final dos grupos de tratamentos. Quando comparamos, não houve diferença estatística significativa entre os grupos TO e SC ($p>0,05$).

O grupo SC apresentou peso inicial de 433,8g e peso final de 497,4g, uma diferença de aproximadamente de 63,5g (15%) no final do experimento. Por sua vez, o grupo SO tinha um peso inicial de 424,2g e peso final de 551,1g, constatando-se o ganho de peso de 126,9g (29.9%). O grupo TC apresentou o peso inicial de 404,7g e peso final de 429,3g, ocorrendo o aumento de peso de 24,6g (6%). Por fim, o grupo TO registrou peso inicial de 419,1g e peso final de 503,9g, com um ganho aproximado 84,8g (21%).



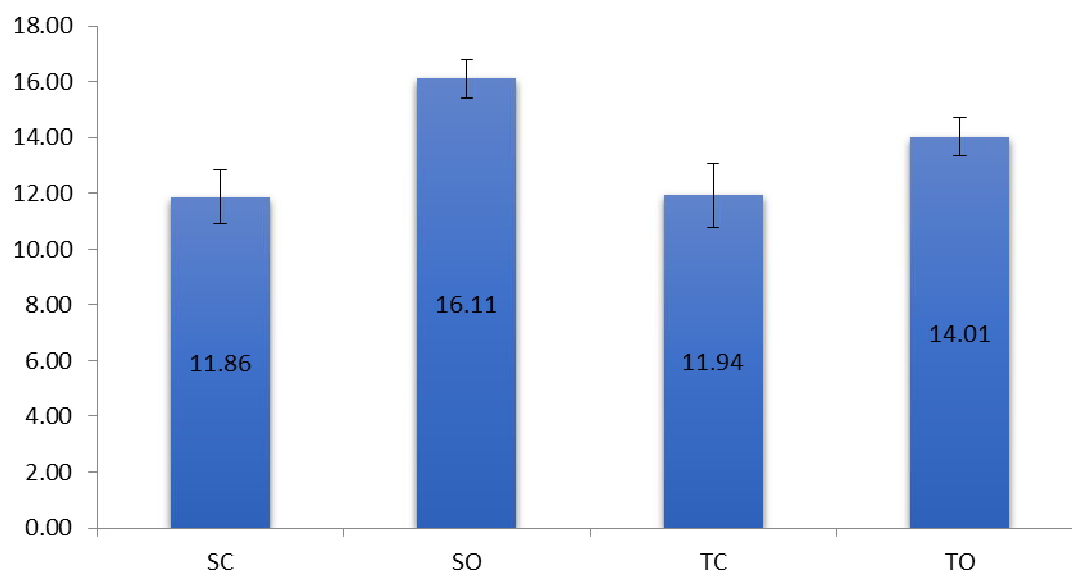
<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>	<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>	<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>
SO-SC	0,0005	TO-SC	0,4255	TO-SO	0,0238
TC-SC	0,0406	TC-SO	0,0000	TO-TC	0,0008

Figura 3. Gráfico das estimativas de médias e representação do desvio padrão para a diferença entre o peso corporal final e peso corporal inicial dos ratos e os p-valores (valores em negrito foram considerados estatisticamente diferentes ao nível de significância de 0,05) das comparações entre cada um dos grupos por meio do teste Tukey.

4.4 – Peso Absoluto do Fígado do Rato

Na figura 4 são apresentadas as estimativas de médias e desvio padrão de cada um dos grupos.

Verifica-se ainda que considerando um nível de significância de 0,05, somente os grupos TC o ganho peso do fígado foi de 11,94g, e SC o ganho de peso foi de 11,86g, não diferiram estatisticamente entre si, pois o p-valor do teste foi maior do que 0,05. Em todas as outras comparações dos grupos foi verificada a ocorrência de diferenças significativas. Ao analisar o peso absoluto do fígado para os grupos, constatou-se (**Gráficos 4**) que ambos os grupos medicados com olanzapina TO o ganho de peso foi de 14,01g, SO o ganho de peso foi 16,11g, apresentaram valores maiores quando confrontados com os animais que não foram medicados.



<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>	<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>	<i>Comparações</i>	<i>P-valor</i>
SO-SC	0,0000	TO-SC	0,0003	TO-SO	0,0004
TC-SC	0,9981	TC-SO	0,0000	TO-TC	0,0004

Figura 4. Gráfico das estimativas de médias e representação do desvio padrão para o peso absoluto do fígado dos grupos e os p-valores (valores em negrito foram considerados estatisticamente diferentes ao nível de significância de 0,05) das comparações entre cada um dos grupos por meio do teste Tukey.

5 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que a olanzapina induz ao aumento de peso corporal quando administrada em doses de 2mg/Kg. O grupo SO apresentou os maiores valores, seguido pelo grupo TO. Esses resultados estão em acordo com a literatura, que reporta o ganho de peso e o relaciona com alterações de saciedade e hiperfagia, associado à redução da atividade motora (HAN *et al.*, 2008; ALBAUGH *et al.*, 2006; CHOI *et al.*, 2007; POUZET *et al.*, 2003; ARJONA, 2004; COOPER *et al.*, 2005; GOUDIE; SMITH; HALFORD, 2002; KALINICHEV *et al.*, 2005).

Houve ganho de peso em todos os grupos no final do experimento. Quando comparamos os grupos TO e SC não houve diferença estatística p-valor = 0,9782, isto mostrou que o treinamento físico aeróbios foi capaz de evitar ganho de peso muito acentuado. O peso corporal mostrou diferença significativa entre os grupos sedentário (SC) e o submetido a treinamento físico (TC) diferentemente de outro estudo que comparou exercícios físicos e ganho de peso com uso de dieta hiperlipídica em ratos (FRANCO, 2007).

O grupo SO apresentou ganho de peso de 126 g no final do experimento de 4 semanas de forma semelhante com Sejima, *et al.* (2011) que em estudo com ratas no período de 02 semanas observou ganho de peso de 67,2 g, assim é possível confirmar que houve ganho de peso significativo mesmo com período de tempo menor.

Os dados do presente estudo demonstraram que o ganho de peso dos animais do grupo TO foi de 84,8g, e, quando comparado com estudo semelhante em ratas o grupo TO apresentou ganho de peso de 29,82g, possivelmente, o aumento de peso foi menor devido ao período de duas semanas e não de quatro semanas como no nosso estudo (DENG *et al.*, 2012). Esses dados mostram o potencial que o exercício físico possui em controlar o ganho de peso causado pelo uso do medicamento. De acordo com Eli Lilly (2008), somente ganhos de peso acima de 7% em relação ao peso inicial podem ser considerados efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento.

Estudos *in vitro*, com microssomas de fígado humano, demonstraram o potencial da olanzapina em inibir isoformas de citocromos, moléculas produzidas em larga escala pelo fígado. Tal fato pode causar danos teciduais no parênquima hepático, com conseqüente diminuição do volume dessa célula (FINN *et al.*, 2009; REILLY; YOST, 2006; ELI LILLY, 2008). Diante do exposto acima, pode-se inferir que o ganho de peso do fígado demonstrado neste trabalho é proveniente do acúmulo de gordura nas células do órgão, ocasionado pela absorção da olanzapina que é metabolizada no fígado.

Os resultados deste estudo mostraram um percentual de ganho de peso corporal nos grupos: (SC) 15%, (TC) 6% e quando comparado esses grupos observou-se diferença estatística. Pode-se afirmar que o protocolo de treinamento utilizado com carga contribuiu para reduzir o peso corporal em ratos significativamente. Esses resultados diferem dos apresentados por Ritter *et al.* (2012) que fez o estudo em natação com ratos, no período de nove semanas, mostrou diferença não significativa treinamento físico.

Em relação ao peso absoluto do fígado do rato, o resultado do trabalho aponta que o uso do medicamento aumenta significativamente ($P < 0,05$) esse valor, o que mostra a possibilidade de associação do uso do medicamento ao ganho de peso do fígado do rato foram considerados diferentes estatisticamente nos grupos (TO, SO), (TO, TC), (TO, SC), (TC, SO), (SO, SC). Quando comparado os grupo (TC, SC), não houve diferença significativa entre eles ($P > 0,05$), possivelmente devido ao fato de os ratos deste grupo não fizeram uso da olanzapina, portanto não há motivo para aumento do fígado desses animais. Os grupos que receberam treinamento juntamente com o medicamento apresentaram valores semelhantes de peso do fígado.

Além de importante controle de padrões bioquímicos corporais, o exercício físico proporciona recreação, condicionamento e estimulação psicomotora, o que auxilia o desenvolvimento da percepção da autoimagem, socialização, inserção de regras, autoestima, dentre outros aspectos que se encontram comprometidos nos indivíduos com esquizofrenia. Nesse contexto, a natação visa contribuir para a retomada da consciência da realidade pessoal do indivíduo, possibilitando-o assumir o seu próprio crescimento psíquico, valorizar a disponibilidade corporal, a perfeição de ajustamento, a autonomia e o investimento relacional (FIGUEIREDO, 2005).

Embora os resultados ainda não sejam esclarecedores quanto à ação fisiológica 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 atingem, além da dopamina em pequenas quantidades, outros importantes neurotransmissores envolvidos no humor e na ansiedade (SLOBODA, 2003).

6 CONCLUSÃO

Os resultados aqui apresentados indicam que a administração de olanzapina desencadeia aumento de peso corporal e no percentual do peso hepático, o que por si só é um importante fator de risco para o desenvolvimento de obesidade. Em adição, os dados demonstram que o exercício físico aeróbico, realizado de forma crônica, com protocolo individualizado é eficiente em reverter o ganho de peso corporal e do fígado, causado pela utilização do medicamento. Sumarizando, o tratamento não farmacológico, associado ao treinamento físico, pode ser considerado fundamental para colaborar com a proteção contra a obesidade, adquirida com excesso de gordura corporal durante o tratamento com olanzapina.

As evidências experimentais deste trabalho sugerem que o exercício físico é adequado para o controle do ganho de peso corporal e do fígado do rato causado pelo uso de olanzapina, bem como para o controle das doenças sistêmicas causadas pelo acúmulo de gordura. Porém, estudos complementares se fazem necessários devido à complexidade dos efeitos do medicamento e a grande possibilidade combinatória de protocolos de exercícios físicos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFONSO, P. **Esquizofrenia**: conhecer a doença. Lisboa: Climepsi, 2002.129 p.

ALBAUGH, V. *et al.* Hormonal and metabolic effects of olanzapine and clozapine related to body weight in rodents. **Obesity**, v. 14, n. 1, p. 36-50, 2006.

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**; v .2, n. 193, p. 101-107, 2008.

ARJONA, A. A.; ZHANG, S. X.; ADAMSON, B.; WURTMAN, R. J. An animal model of antipsychotic-induced weight gain. **Behavioural Brain Research**, v. 152, n.1, p. 121-127, 2004.

AZEVEDO, C. L. L.; GUIMARÃES, L. R.; LOBATO, M. I.; ABREU, P. B. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n.2, p. 36-38, 2007.

BANZATO, D. A.; KRONKA, S. N. **Experimentação Agrícola**. Jaboticabal: FUNEP, 1989. 247 p.

BAXTER, G. M.; ALLAN, P. L. P.; MORLEY, P. **Clinical diagnostic ultrasound**, UK, Oxford , 1999. 687 p.

BEDOGNI, G.; MIGLIOLI, L.; MASUTTI, F.; TIRIBELLI, C.; MARCHESINI, G.; BELLENTANI, G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. **Hepatology**, v. 42, p. 44-52, 2005.

BRESSAN, R. A. *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**, v. 160, n. 8, p. 1413-1420, 2003.

BUCKLEY, P. F.; STAHL, S. M. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or Cul de sac? **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 115, n. 2, p. 93-100, 2007.

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, n.4 p. 409-413, 2005.

CHOI, S.; DISILVIO, B.; UNANGST, J.; FERNSTROM, J. D. Effect of chronic infusion of olanzapina and clozapine on food intake and body weight gain in male and female rats. **Life Sciences**, Oxford, v. 81, n.12, p.1024-1030, 2007.

COCCURELLO, R. *et al.* Days of continuous olanzapine infusion determines energy imbalance, glucose intolerance, insulin resistance, and dyslipidemia in mice. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n.6 p. 576-83, 2009.

COCCURELLO, R.; MOLES, A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 127, n.3 p. 210-251, 2010.

COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. The molecular bases of training adaptation. **Sports Med**, Auckland, v. 37, n.9 p. 737-763, 2007.

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

COOPER, G.; PICKAVANCE, L.; WILDING, J.; HALFORD, J.; GOUDIE, A. A. Parametric analysis of olanzapine-induced weight gain in female rats. **Psychopharmacology**, v. 181, n.13 p. 80-89, 2005.

CURI, R.; LAGRANHA, C. J.; HIRABARA, S. M.; FOLADOR, A.; TCHAIKOVSKI JR., O.; FERNANDES, L. C.; PELLEGRINOTTI, I. L.; PITHON-CURI, T. C.; PROCOPIO, J. Uma etapa limitante para a oxidação de ácidos graxos durante o exercício aeróbio: o ciclo de Krebs. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 11, n.2 p. 87-94, 2003.

DENG, C.; WESTON-GREEN, K.; F HUANG, X. 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**, Oxford, v. 34, n.1, p. 1-4, 2010

DENG, C.; LIAN, J.; PAI, N.; F HUANG, X. Reducing olanzapine-induced weight gain side effect by using betahistine: a study in the rat model **J Psychopharmacol**, Oxford, v. 26, n.9, 1271-1279, 2012. Originally published online 13 June 2012 disponível em < <http://jop.sagepub.com/content/26/9/1271> >. Acesso em :02 out. 2013.

ELI LILLY. **Zyprexa**, Literature revised July 26, 2013. Disponível em: <<http://pi.lilly.com/us/zyprexapi.pdf>> Acesso em: 15 out. 2013.

ELI LILLY Canada Inc. **Product Monograph. Zyprexa®**. Ontario, 03 Apr. 2008. Disponível em: <www.lilly.ca/searchable/pm/docs/22_Zyprexa%20PM_pristine_03Apr2008_MK.pdf> Acesso em: 28 Nov. 2013.

ELKIS, H. *et al.* Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e mailto: distúrbios metabólicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 30, n, 1, p. 77-85, 2008.

FELL, M.; MARSHALL, K.; WILLIAMS, J.; NEILL, J. Effects of the atypical antipsychotic olanzapine on reproductive function and weight gain in female rats. **Journal of Psychopharmacology**, Oxford, v. 18, n.2, p. 149-55, 2004.

FIGUEIREDO, I.C.B. A importância do desenvolvimento neuropsicomotor em crianças de 2 a 4 anos. Rio de Janeiro, 2005, Disponível em: <http://www.avm.edu.br/monopdf/7/isabel%20cristina%20barreto%20figueiredo.pdf> Acesso em 05 de maio de 2011.

FINN, R.; HENDERSON, C. *et al.* Unsaturated fatty acid regulation of cytochrome P450 expression via a CAR-dependent pathway. **Biochem J**, v. 417, (Pt 1), p. 43-54, Jan. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2605957/>. Acesso em: 23 Nov. 2013.

FRANCO, L.D.P. Dieta hiperlipídica e exercício físico: consequências sobre o metabolismo e a peroxidação lipídica – Estudo em modelo animal. 2007. 107 f. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2007.

FREITAS, J S. *et al.* Treinamento aeróbio em natação melhora a resposta de parâmetros metabólicos de ratos durante teste de esforço. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 16, n. 2, Abr. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922010000200012&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 03 Mar. 2014.

GOBATTO, C. A.; ROSTOM DE 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** New York, Part A, v. 130, n.1, p. 21-27, 2001.

GOLDBERG, L.; ELLIOT, D. L. The effect of exercise on lipid metabolism in men and women. **Sport Med**, Auckland v. 4, n.5, p. 307-321, 1987.

GOUDIE, A.; SMITH, J.; HALFORD, J. Characterization of olanzapine-induced weight gain in rats. **Journal of Psychopharmacology**, v. 16, n.4, p. 291-296, 2002.

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**, v. 162, n.1 p. 118, 2005.

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** Oxford, v. 33, n.5, p. 569-580, 2008.

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** Bethesda, v. 98, n1, p. 93-99, 2005.
HANSON, P.; KOCHAN, R. **Exercise and Diabetes**, Primare Care, v. 10, p. 653-62, 1983.

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**, v. 43, p. 265-73, 2009.

HILL, J. O.; BILLINGTON, C. J. It's time to start treating obesity. **Am. J. Cardiology**, New York, v. 89, n.8, p. 969-70, 2002.

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**, Amsterdam, v. 171, n.2, p. 355-362, 2006.

KALINICHEV, M.; *et al.* Characterisation of olanzapine-induced weight gain and effect of aripiprazole vs olanzapine on body weight and prolactin secretion in female rats. **Psychopharmacology**, Berlin v. 182, n.2, p. 220-231, 2005.

KARAHARJU-SUVANTO, T. Cephalometric changes after gradual lengthening of the mandible: an experimental study in sheep. **Dent Maxillofac Radiol**, v. 23, n.3, p.159-162, 1994.

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, isiperidone, and haloperidol in schizophrenia. **Schizophrenia Research**, Amsterdam, v. 81, n.1, p. 1-15, 2006.

KORO, C. E. *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**, v. 325, n. 7358, p. 243, 2002. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-81082006000200011&script=sci_arttext. Acesso em: 17 Set. 2013.

LEUCHT, S.; KOMOSSA, K.; CORVES, C.; FOME, H.; SCHMID, F.; ASENJO, L. C.; SCHWARZ, S.; DAVIS, J. M. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Am J Psychiatry**, Arlington, v. 166, n.2, p. 152-163, 2009.

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**, Boston, v. 353, n.12 p. 1209-1223, 2005.

MARTINS, M. R.; PETRONILHO, F. C.; GOMES, K. M.; DAL-PIZZOL, F.; STRECK, E. L.; QUEVEDO J. Antipsychotic-induced oxidative stress in rat brain. **Neurotoxicity Research**, v. 13, n.1, p. 63-69, 2008.

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**, Arlington, v. 163, n. 4, p. 600, 2006.

McGRATH, J.; SAHA, S.; WELHAM, J.; EL SAADI, O.; 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**, London, v. 2, n.2, p. 13, 2004.

MEYER, J. M. Preocupações antipsicótico de segurança e eficácia. **Departamento de Psiquiatria da Universidade da Califórnia**, San Diego, Etats-UNIS, v. 68, n. 14, 2007.

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**, London, v. 46, n.3, p. 254-62, 2006.

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**, Lausanne, v.124, n.2, p. 183-190, 2003.

NASRALLAH, H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, p. 83-96, 2003.

NEMEROFF, C. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. **Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 58, n.10, p. 45–49, 1997.

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**, Edmonton, v. 14, n. 2, p. 249-263, 2011.

North-Lewis, P. **Drugs and the Liver** - A guide to drug handling in liver dysfunction. London: Penny North-Lewis, 324 p. 2008.

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**, Cambridge, v.90, n.1, p. 79-86, 2005.

POIRIER, P.; DESPRÉS, J. P. Exercise in weight management of obesity. **Cardiol Clin**, Amsterdam, v. 19, n. 3, p. 459-470, 2001 Aug.

POUZET, B.; MOW, T.; KREILGÅRD, M.; VELSCHOW, S. Chronic treatment with antipsychotics in rats as a model for antipsychotic-induced weight gain in human. Pharmacology, **Biochemistry and Behavior**, Tarrytown, v.75, n.1, p. 133-140, 2003.

REILLY, C.; YOST, G. Metabolism of capsaicinoids by p450 enzymes: a review of recente findings on reaction echanisms, bio-activation, and detoxification processes. **Drug Metab Rev.**, v. 38, n. 4, p. 685-706, 2006. Acesso em: <<http://www.pimentadojamal.com.br/artigoselinks/Metabolism%20of%20Capsaicinoids%20by%20P450%20Enzymes.pdf>>. Acesso em: 15 Fev. 2014.

REYNOLDS, G. P.; KIRK, S. L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. **Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 125, n.1, p. 169-179, 2010.

RITTER, L. L. N.; SANTOS, W. L. M. dos; RODRIGUES, J. G.; ALMEIDA, T. R.; BARBOSA NETO, O. Treinamento físico por natação melhora perfil hepático em

ratos wistar tratados com dieta hiperlipídica. **Coleção Pesquisa em Educação Física**, Fontoura Editora Ltda, São Paulo, v. 11, n. 2, p.183-190, 2012.

ROEDER, M. A. **Atividade física, saúde mental e qualidade de vida**. Rio de Janeiro: Editora Shape, p.29-52, 2003.

RUMMEL-KLUGE, M. *et al.* Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. **Psychoneuroendocrinology**, London, v. 34, n.1, p. 118-128, 2009.

RUMMEL-KLUGE, C. *et al.* **Schizophr Res**, Amsterdam, v. 123, n. 2-3, p. 225-233, Nov. 2010.

SEJIMA, E.I. *et al.* A Role for Hypothalamic AMP-Activated Protein Kinase in the Mediation of Hyperphagia and Weight Gain Induced by Chronic Treatment with Olanzapine in Female Rats. **Cell Mol Neurobiol**, New York, v31. n.7, p.985–989, 2011.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. (Eds.). **Diseases of the liver and biliary system**. 11 ed. Oxford: Blackwell, p. 423-52, 2002.

SLOBODA, R. **Atividade física e esquizofrenia: percepção dos pais ou responsáveis**. 128 f. 2003. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade de Santa Catarina, Florianópolis, 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**, Cambridge, v. 8, n.2, p. 183-194, 2005.

SPSS versão 17.0, IBM Inc., Chicago, IL, EUA, 2008.

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**, Malden, v. 17, n. 1, p. 16-24, 2009.

SZASZ, T. S. *et al.* **The Medicalization of Everyday Life: Selected Essays**. Syracuse: Syracuse University Press, p. 369-400, 2007.

TANDON, R.; KESHAVAN, M. S.; NASRALLAH, H. A. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. **Schizophr Res**, Amsterdam, v. 100, n. 1, p. 4-19, 2008.

TANDON, R.; NASRALLAH, H. A.; KESHAVAN, M. S. Esquizofrenia, "apenas os fatos" 4. Características clínicas e conceituação. **Res. Schizophr**, Amsterdam, v. 110, n. 1-3, p. 1, Maio 2009.

TEIXEIRA, P. J. R.; ROCHA, F. L. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 28, n.2, p. 186-196, 2006.

THOMPSON, J. L. Exercise in improving health vs. performance. **Proceedings of the Nutrition Society**. London, v. 68, n. 1, p. 29-33, 2009. Disponível em <http://journals.cambridge.org/abstract_S0029665_108008811>. Acesso em: 29 Out. 2013.

VAN DER ZWAAL, E. M.; LUIJENDIJK, M. C. M.; EVERS, S. S.; LA FLEUR, S. E., ADAN, R. A. H. Olanzapine affects locomotor activity and meal size in male rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 97, n. 1, p. 130-137, 2010.

YANG, L. H.; CHEN, T. M.; YU, S.T.; CHEN, Y. H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Pharmacological Research**, London, v. 56, n.3, p. 202-208, 2007.

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**, Amsterdam, v. 217, n.2, p. 337-346, 2011.

ZANELLA, M. A.; SOUZA, D. S.; GODOY, M. F. Influence of the physical exercise on the lipid profile and oxidative stress. **Arquivo Ciência da Saúde**, Umuarama, v.14, 2, p.107, 2007.

APÊNDICE

Tabela 1. Análise de variância para o peso do inicial do rato.

	<i>G.L.</i>	<i>Soma de Quadrados</i>	<i>Quadrado Médio</i>	<i>Estat. F</i>	<i>P-valor</i>
GRUPO	3	3547,5764	1182,5255	0,7529	0,5299
Resíduos	28	43977,0296	1570,6082		

Tabela 2. Análise de variância para o peso final do rato.

	<i>G.L.</i>	<i>Soma de Quadrados</i>	<i>Quadrado Médio</i>	<i>Estat. F</i>	<i>P-valor</i>
GRUPO	3	60371,6423	20123,8808	18,4334	0,0000
Resíduos	28	30567,7873	1091,7067		

Tabela 3 Análise de variância para a diferença entre peso final e inicial do rato.

<i>Fonte de Variação</i>	<i>G.L.</i>	<i>Soma de Quadrados</i>	<i>Quadrado Médio</i>	<i>Estat. F</i>	<i>P-valor</i>
Grupos	3	43652,36	14550,79	19,18	0,0000
Resíduos	28	21238,89	758,53		

Tabela 4 Análise de variância para o peso absoluto do fígado

	<i>G.L.</i>	<i>Soma de Quadrados</i>	<i>Quadrado Médio</i>	<i>Estat. F</i>	<i>P-valor</i>
GRUPO	3	97,6753	32,5584	40,5360	0,0000
Resíduos	28	22,4895	0,8032		