

MARIELY BARCELOS

**A ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE OLANZAPINA ALTERA
PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS EM RATOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alexandra Ioppi Zugno.

CRICIÚMA, OUTUBRO DE 2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

*Dedico este trabalho ao meu pai, com muito
carinho.*

AGRADECIMENTOS

À minha “sempre” professora Alexandra Ioppi Zugno pelos conhecimentos e amizade em “todos os momentos” da minha vida.

Ao professor Emílio Streck, meu maior incentivador ao ingresso no mestrado.

À minha mãe querida, que mesmo “não entendendo” o que eu estava pesquisando, sempre me ajudou nos momentos mais difíceis.

À minha cunhada, Graci, umas das maiores incentivadoras a não desistir.

Ao meu “amor”, que me deu coragem para encarar isso tudo.

Às minhas eternas amigas (Pruvi), pelos momentos que não estive presente, devido a correria dos experimentos durante a semana e inclusive finais de semana.

Às minhas novas amigas e companheiras de laboratório, que tanto me ensinaram e me ajudaram, as alunas e bolsistas, Leila, Larissa, Renata e Daiane.

Aos demais professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), pelo conhecimento e amizade que serão levados ao longo da vida.

Muito Obrigada a todos!!!

RESUMO

A esquizofrenia é uma das mais intrigantes e também estudadas condições psiquiátricas, sendo encontrada em igual prevalência em homens e mulheres. Evidências têm indicado anormalidades estruturais no cérebro de esquizofrênicos, como aumento do volume ventricular e diminuição de volume cortical, atrofia focal, diminuição de estruturas do hipocampo, ausência de gliose e outras estruturas neuronais. Um dos antipsicóticos mais utilizados na atualidade é a olanzapina, um antipsicótico atípico (AA) que possui afinidade pelos sítios de ligação dopaminérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos. Este AA parece estar associado a um aumento importante de peso e alterações metabólicas, como dislipidemias, diabetes e todos os problemas que envolvem a síndrome metabólica. Todos estes problemas têm sido verificados mesmo na presença de níveis presentes e elevados do hormônio sintetizado no tecido adiposo, a leptina. Parece que os AA podem reduzir a sensibilidade do hipotálamo a ação desse hormônio. Os AAs, também, parecem estar associados na alteração da atividade dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial. O objetivo deste estudo foi avaliar o ganho de peso e alterações metabólicas de ratos tratados com o AA olanzapina e dieta hipercalórica. Para esta pesquisa foram utilizados 40 ratos, sendo subdivididos em 4 grupos. A dosagem de olanzapina foi de 3 mg/Kg e fornecida através de gavagem. A dieta hipercalórica foi utilizada e fabricada do tipo de cafeteria. O experimento teve duração de 9 semanas. Os resultados encontrados para os níveis de colesterol não foram significativos para nenhum grupo. Os níveis de glicose sofreram aumento no grupo 3, tratado com dieta hipercalórica, na quarta semana de tratamento. Os triglicerídios foram alterados significativamente, ao final do experimento, no grupo 2, tratados com olanzapina. Os níveis de leptina estavam diminuídos, nos grupos 2 e 4. A atividade do complexo II, no músculo e fígado, foram alterados nos grupos 2 e 2,3 e 4 respectivamente. A atividade no complexo IV houve alteração somente no fígado, no grupo 2, não havendo alteração significativa no músculo. Esses resultados permitem hipotetizar que a olanzapina está associada e interfere no ganho de peso de ratos e nos riscos associados a este mecanismo.

Palavras-chaves: esquizofrenia; olanzapina; dieta hipercalórica; metabólica; leptina.

ABSTRACT

Schizophrenia is the most studied psychiatric condition. It has been found in both male and female prevalence. Many evidences show brain structural abnormalities in the brain of the patients such as an increase of ventricular volume and decrease of cortical volume, focal atrophy and alterations in hippocampus. One of the most used antipsychotics is olanzapine that have affinity by dopaminergic, serotonergic and histaminergic system. It seems to be associated by gain of weight and metabolic alterations such as dislipidemias, diabetes and metabolic syndrome. These events are found even in the presence of high levels of leptin, an important hormone related with satiety. Atypical antipsychotics may reduce sensitivity by leptin in hypothalamus and seems to be associated with alteration in complexes from respiratory chain activity. Considering that, the objective of this study was evaluate the gain of weight and metabolic alterations in chronic olanzapine treatment plus hyper caloric diet in rats. Forty animals were used and divided in 4 groups (saline, olanzapine, saline plus hyper caloric diet and olanzapine plus hyper caloric diet). We observed that glucose have a significant increase in the 4th week of treatment in the hyper caloric group. Triglycerides have increased in the last week of treatment in the olanzapine group. Levels of leptin were decrease in the groups treated by olanzapine and olanzapine plus hyper caloric diet and the complexes II and IV activity are altered in muscle and liver. These results suggest the association of olanzapine use and metabolic alteration and consequent risks of gain of weight.

Key words: schizophrenia, olanzapine, hyper caloric diet, metabolism, leptin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Liberação do NO e sua interferência no sistema dopaminérgico	17
Figura 2 - Comportamento dos neurotransmissores mediante a ação da leptina.....	23
Figura 3 – Cadeia respiratória mitocondrial.....	25
Figura 4 – Disfunção mitocondrial e desordens psiquiátricas	27
Figura 5 – Níveis de colesterol encontrados nos grupos nas semanas de tratamento	50
Figura 6 – Níveis de glicose encontrados nos grupos nas semanas de tratamento..	51
Figura 7 – Níveis de triglicerídios encontrados nos grupos nas semanas de tratamento	52
Figura 8 – Níveis de leptina encontrados nos grupos após o experimento	53
Figura 9 – Atividade do complexo II no músculo encontrado nos grupos após o experimento	54
Figura 10 – Atividade do complexo II no fígado encontrado nos grupos após o experimento.....	55
Figura 11 – Atividade do complexo IV no músculo encontrado nos grupos após o experimento.....	56
Figura 12 – Atividade do complexo IV no fígado encontrado nos grupos após o experimento.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - <i>Components of the cafeteria diet</i>	48
Tabela 2 – Ganho de peso dos ratos nas 10 semanas de tratamento.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMPK – AMP-cinase hipotalâmica
- AGRP – Agouti-related peptide
- ATP – Adenosina trifosfato
- CART – Cocaine and amphetamine-regulated
- CO₂ – Gás carbônico
- Ca⁺² – Íon cálcio
- CoQ – Coenzima Q
- RD₁ – Receptor dopaminérgico tipo 1
- RD₂ – Receptor dopaminérgico tipo 2
- D₄ – Receptor dopaminérgico tipo 4
- DA – Dopamina
- DM 2 – Diabete melito tipo 2
- FAD – Flavina adenina
- FADH₂ – Flavina adenina dinucleotídeo
- GLU – Glutamato
- H-ARG – N-hidroxi-L-arginina
- RH₁ – Receptor histaminérgico
- H₂O – Água
- LSD – Dietilamida do ácido lisérgico
- NMDA – N-metil-D-aspartato
- NPY – Neuropeptídeo Y
- NADH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo
- Na⁺ - Íon sódio

NO – Óxido nítrico

NOS – Óxido nítrico sintase

PCP – Psicotomimético fenciclidina

POMC – Proopiomelano cortina

PET - Pósitron

QH₂ – Ubiquinol

SDH – Succinato desidrogenase

sOB-R – Receptor de leptina

7-NI – 7-Nitroindazole

5HT₂ – Receptor serotoninérgico tipo 2

5HT₃ – Receptor serotoninérgico tipo 3

5HT₆ – Receptor serotoninérgico tipo 6

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Esquizofrenia: conceito, sintomas e epidemiologia	11
1.2 Mecanismos neuropatológicos da esquizofrenia.....	14
1.3 Tratamento da esquizofrenia.....	17
1.4 Antipsicóticos atípicos, olanzapina e seus efeitos adversos	18
1.5 Obesidade x Leptina	21
1.6 Metabolismo Energético: cadeia respiratória mitocondrial	24
2 OBJETIVOS	28
2.1 Objetivo geral	28
2.2 Objetivos específicos	28
3 ARTIGO	29
4 DISCUSSÃO	58
REFERÊNCIAS	64
ANEXO 1 – Dieta de cafeteria	75

1 INTRODUÇÃO

1.1 Esquizofrenia: conceito, sintomas e epidemiologia

A esquizofrenia é uma das mais intrigantes e também estudadas condições psiquiátricas. A riqueza psicopatológica e as características clínicas, tais como o seu início na adolescência e o curso deteriorante sem grandes alterações neurológicas, despertam curiosidade e geram um número considerável de pesquisas sobre os processos neurofisiológicos envolvidos na doença (Araripe Neto et al., 2007).

Segundo Tandon et al. (2008), a esquizofrenia tem sido descrita como “a pior doença que afeta a humanidade”, pois está associada a déficit que frequentemente irá permanecer por toda a vida e está entre as dez principais doenças que proporcionam a invalidez ou a incapacidade humana no mundo.

O comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia promove deficiências neuropsicológicas em atenção, memória de trabalho, aprendizagem verbal e solução de problemas. Esses prejuízos têm mostrado relação com o comprometimento funcional, como o comportamento social, o desempenho no trabalho e as atividades da vida diária (Sá Junior & Souza, 2007).

É um transtorno que apresenta alterações cerebrais e distúrbios comportamentais de fisiopatologia, ainda não plenamente conhecida, com terapêutica curativa e/ou preventiva ineficiente (Faulker et al., 2003).

A esquizofrenia tem sido considerada predominantemente de origem genética, mas os fatores ambientais também agravam o surgimento desta psicose (Mcguffin et al., 1995).

O conceito do desenvolvimento da demência na esquizofrenia foi proposto por Clouston, em 1891, e o conceito da neuropatologia, mais recentemente, no século XX (Harrison, 1999).

Segundo Harrison (1999), evidências têm indicado anormalidades estruturais no cérebro de esquizofrênicos, como aumento do volume ventricular e diminuição de volume cortical (dando início aos sintomas); atrofia focal; diminuição de estruturas do hipocampo; ausência de gliose e de estruturas neuronais. Têm sido encontradas outras evidências, como o risco ambiental em complicações obstétricas e crianças destinadas a desenvolver na idade adulta problemas neuromotores, comportamentais e deterioração intelectual. Uma grande proporção (~50%) dos cérebros de pacientes esquizofrênicos não contém uma área específica com uma degeneração ou anormalidades específicas afetadas.

A esquizofrenia é um transtorno mental complexo que se caracteriza por sintomas positivos (alucinações, delírios e catatonia), negativos (distúrbios afetivos e de interação social) e sintomas desorganizados (comportamento bizarro, desorganização do pensamento e afeto inapropriado). A frequência e a severidade do transtorno caracterizam-na como heterogênea e de difícil tratamento (Bowie & Harvey, 2006).

A doença é classificada basicamente em cinco subtipos, conforme a predominância dos sintomas: a) Paranóide (predominância dos delírios e alucinações auditivas); b) Catatônica (perturbações em nível de psicomotricidade e vontade, podendo haver estupor, inibição, rigidez muscular, negativismo, estereotípicos, maneirismos, negativismo, agitação, e outras alterações da área da vontade); c) Desorganizada ou Hebefrênica (caracterizada por início precoce, antes dos 20 anos, com alterações de pensamento, comportamento grosseiramente

desorganizado, embotamento afetivo, podendo haver alucinações e delírio não sistematizados); d) Indiferenciada (sintomas psicóticos proeminentes sem classificação em outro tipo ou que preencham critérios para mais de um tipo); e) Residual (quadro degenerativo, demencial e sintomatologia negativa). (Kapczinski et al, 2004).

Os estudos de prevalência realizados nos últimos anos sugerem aproximadamente 1% de casos de esquizofrenia. As diferentes estimativas de incidência da esquizofrenia sugerem a ocorrência de aproximadamente quatro casos novos por ano para uma população de 10.000 habitantes. A incidência real deve estar em 1 a 7 casos novos para 10.000 habitantes por ano. Os estudos epidemiológicos no Brasil originam estimativas de incidência e prevalência compatíveis com as observadas em outros países (Mari & Leitão, 2000).

A prevalência é encontrada em igual nível para homens e mulheres, mas diferem quanto ao início do transtorno. A doença aparece mais precocemente nos homens, quando comparado com as mulheres. Metade dos homens e um terço das mulheres internam pela primeira vez antes dos 25 anos. O pico do início da doença em homens e mulheres é de 10 a 25 e 25 a 35 anos respectivamente. As mulheres apresentam um curso mais brando da esquizofrenia, e portanto um prognóstico e uma melhor possibilidade de adaptação social (Mari & Leitão, 2000). O aparecimento é extremamente raro antes dos 10 e depois dos 60 anos (Mari & Leitão, 2000).

1.2 Mecanismos neuropatológicos da esquizofrenia

As dificuldades metodológicas inerentes aos estudos neuropatológicos, os achados inconsistentes e o advento dos antipsicóticos na década de 50, fizeram com que as pesquisas passassem a focar os neurotransmissores como elementos centrais na gênese da esquizofrenia (Araripe Neto et al., 2007).

As teorias dos neurotransmissores são classificadas em: dopaminérgica, serotoninérgica e glutamatérgica (Kapczinski et al., 2004).

A teoria dopaminérgica se baseia na idéia de que a esquizofrenia esteja associada a um estado de hiperatividade dopaminérgica. As evidências que sustentam tal hipótese mostram que fármacos que aumentam a atividade dopaminérgica, como anfetaminas, são capazes de induzir os sintomas positivos da doença em pessoas previamente saudáveis (Kapczinski et al., 2004; Araripe Neto et al., 2007).

A teoria serotoninérgica levanta a possibilidade de que um déficit de serotonina está envolvido na patogênese da esquizofrenia. Sabe-se que o uso de LSD causa sintomas semelhantes ao da esquizofrenia, principalmente os sintomas negativos, sugerindo que estes efeitos se dão por intermédio do antagonista de receptores serotoninérgicos (Kapczinski et al., 2004; Araripe Neto et al., 2007).

A teoria glutamatérgica surgiu a partir da evidência de níveis de glutamato diminuídos em esquizofrênicos, mas esse resultado não foi consistentemente replicado em estudos posteriores. No entanto, a hipótese ganhou um novo impulso quando se descobriu que o fármaco psicotomimético, a fenciclidina (PCP), que gerava tanto sintomas positivos quanto negativos, bloqueava o canal iônico do receptor NMDA (Kapczinski et al., 2004; Araripe Neto et al., 2007).

A hiperfunção do sistema ascendente dopaminérgico é a teoria mais amplamente aceita para se explicar o mecanismo patológico da esquizofrenia. Esta hipótese é baseada em duas principais observações: o antagonismo de receptores dopaminérgico do tipo D₂ é um pré-requisito essencial para a eficácia terapêutica dos antipsicóticos e surtos psicóticos podem ser induzidos em indivíduos sadios por drogas que facilitam ou aumentam a neurotransmissão dopaminérgica (Seeman & Kapur, 2000). Adicionalmente, a administração aguda de agonistas dopaminérgicos pode precipitar surtos psicóticos em pacientes esquizofrênicos (Salum et al., 2008).

Evidências recentes obtidas com tomografia por emissão de pósitron (PET) confirmam que uma hiperatividade da neurotransmissão dopaminérgica está presente em esquizofrênicos. A liberação de dopamina (DA) induzida por anfetamina, a atividade de DOPA descarboxilase e a densidade de receptores D₂ no estriado de esquizofrênicos parecem estar elevadas em comparação aos de voluntários sadios, dados estes que se confirmam em pacientes livres de tratamentos com antipsicóticos (Salum et al., 2008).

Além das alterações dopaminérgicas, o glutamato (GLU) também apresenta um papel importante na neuropatologia da esquizofrenia. Estudos indicam uma redução da expressão de receptores de GLU (não N-metil-D-aspartato, NMDA) no hipocampo e um aumento da expressão de algumas subunidades dos receptores NMDA no córtex (Eastwood, Kerwin & Harrison, 1997).

Recentemente, a participação do NO (óxido nítrico) na esquizofrenia tem sido evidenciada por meio de investigações "*post-mortem*", exames laboratoriais e, em maior escala, através de avaliações comportamentais em modelos animais. A distribuição alterada de NADPH em cérebros de indivíduos esquizofrênicos aponta

para a possibilidade de que alterações no sistema nitrérgico estejam envolvidas nesta patologia. Tais alterações na expressão de NOS neuronal podem influenciar os padrões corticais de neurotransmissores e receptores, e assim, interferir em circuitos neuronais alterados na esquizofrenia (Bernstein et al., 2005). Há evidências de que a formação excessiva de NO possa ser neurotóxica. Uma série de estudos tem demonstrado que a estimulação da produção de NO, através dos substratos de NOS, N^G-hidroxi-L-arginina (H-ARG) ou L-arginina, produz um aumento da liberação de DA e de GLU no estriado e em outras regiões cerebrais. Por sua vez, a inibição da NOS por meio de inibidores enzimáticos como o 7-nitroindazole (7-NI) produz efeito oposto. Desta forma, diversos trabalhos têm mostrado que o NO exerce funções mediadoras atuando como modulador no controle de atividades comportamentais. Trabalhos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o NO endógeno desempenha um efeito inibitório sobre os transportadores de monoaminas. Assim, o NO parece agir inibindo a recaptção de DA e aumentando a liberação deste neurotransmissor (Kiss & Vizi, 2001; Rocchitta et al., 2005), como observado na Figura 1. A atuação do NO pode representar uma nova forma de comunicação interneuronal, ou seja, uma interação não-sináptica independente de receptores. Tendo em vista a interação entre os sistemas dopaminérgico, glutamatérgico e nitrérgico, evidências de um provável envolvimento do NO e a esquizofrenia têm sido obtidas (Salum et al., 2008).

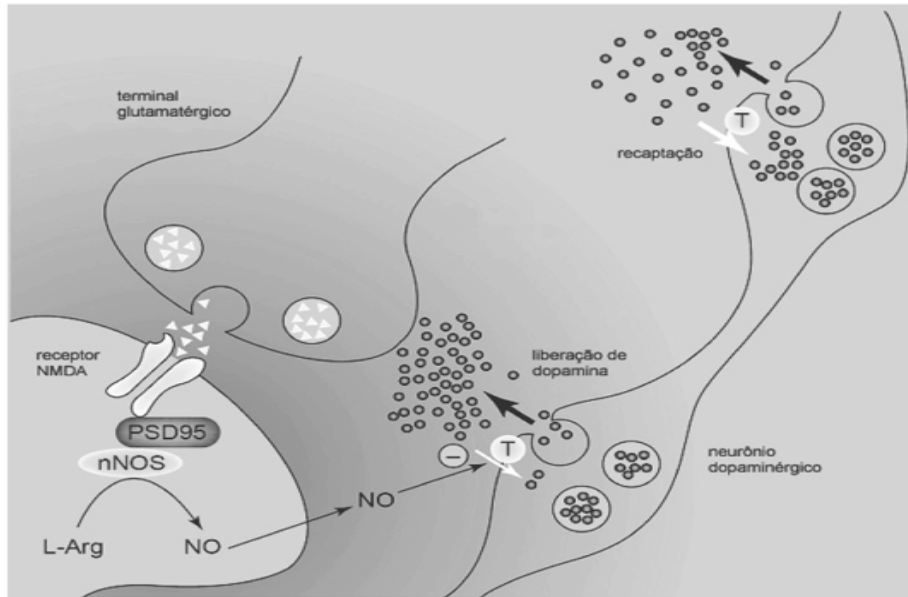


Figura 1. Ilustração da liberação do NO a partir da ativação dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA e sua interferência na terminação dopaminérgica. A liberação do glutamato ativa os receptores glutamatérgicos NMDA pós-sinápticos e promove influxo de Ca^{2+} , que ativa a enzima NOS e estimula a formação do NO, a partir do aminoácido L-arginina. O NO liberado inibe a atividade do transportador de dopamina, diminuindo a sua recaptação e aumentando sua liberação nas terminações dopaminérgicas próximas às sinapses glutamatérgicas. Modificado de Kiss e Vizi (2001).

Figura 1 - Liberação do NO e sua interferência no sistema dopaminérgico. Fonte: Kiss & Vizi (2001).

1.3 Tratamento da esquizofrenia

O surgimento da psicofarmacoterapia nos anos 50 do século passado representou verdadeira revolução na assistência àqueles que padecem de transtornos mentais. Muitos pacientes psicóticos que antes se viam condenados a passar o resto de seus dias na medicação ou em asilos foram reintegrados às suas famílias (Teixeira & Rocha, 2006).

A síntese da clorpromazina por Delay & Deniker, em 1952, seguiu-se a síntese da imipramina por Kuhn, em 1957. Porém, tais avanços, não se fizeram sem ônus. Em um primeiro momento, os efeitos adversos extrapiramidais dos antipsicóticos de primeira geração ou típicos (tradicionais) surgiram como o principal

obstáculo a seu uso, dificultando sobremaneira a tolerância e aderência ao tratamento (Thonnard-Newmann, 1968).

Entre os antipsicóticos típicos encontramos drogas de alta, média e baixa potência. Há uma preferência aos antipsicóticos de alta potência em função de que seus parafeitos principais (extrapiramidais) são geralmente de fácil manejo e de que se pode chegar a doses efetivas em pouco tempo logo após o início do tratamento (Cordioli, 2000).

Em relação aos antipsicóticos típicos, os antipsicóticos de segunda geração, os atípicos, têm a vantagem de causar menos efeitos colaterais extrapiramidais, tais como parkinsonismo, distonias, acatisia e discinesia tardia e, além disso, têm maior efeito nos sintomas negativos da esquizofrenia. Além disso, segundo estudo animal apresentado por Reinke et al (2004), estes antipsicóticos produzem menor dano oxidativo em cérebros de ratos, do que quando induzido por antipsicótico típico (Haloperidol). Os antipsicóticos atípicos são, atualmente, preconizados como tratamento de primeira linha e representam um grande avanço no tratamento medicamentoso da esquizofrenia (Elkis et al., 2008).

1.4 Antipsicóticos atípicos, olanzapina e seus efeitos adversos

Segundo Reinke et al., (2007), os antipsicóticos considerados atípicos, a exemplo da olanzapina, parecem apresentar menor propensão a produzir efeitos colaterais extra-piramidais, embora continuem apresentando boas propriedades antipsicóticas quando comparados aos típicos. Assim, o termo "atípico" foi cunhado e primeiro aplicado para o conceito de eficácia típica com efeitos colaterais atípicos.

Os cientistas pesquisam ativamente a base neurobiológica das ações clínicas desses antipsicóticos. A teoria mais proeminente é a de que o bloqueio simultâneo dos receptores dopaminérgico D₂ e serotoninérgico 5-HT₂ sejam responsáveis pelas propriedades únicas destes antipsicóticos, que são chamados atualmente de Antagonistas de Serotonina-Dopamina (ASD) (Reinke et al., 2004).

A olanzapina, uma tienobenzodiazepina, é um antipsicótico que possui afinidade pelos sítios de ligação dopaminérgicos D₁ e D₄, serotoninérgicos 5-HT_{2,3,6}, muscarínicos (subtipos 1-5), adrenérgicos (alfa₁) e histaminérgicos (H₁). Possui fracas propriedades de bloqueio de receptores D₂, e o seu bloqueio no receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} é cerca de oito vezes mais intenso que o bloqueio dopaminérgico D₂ (Medeiros et al., 2008). Nos ensaios clínicos, sugeriu-se que a olanzapina diminui os sintomas positivos e os negativos da esquizofrenia, e possui baixa incidência de efeitos extrapiramidais (Oliveira, 2000).

Apesar das vantagens em relação aos antipsicóticos típicos, verificou-se que o uso dos antipsicóticos atípicos, principalmente a olanzapina, está associada a um aumento importante de peso e alterações metabólicas, como as dislipidemias, diabetes e todos os problemas que envolvem a síndrome metabólica (Elkis et al., 2008).

Essas alterações metabólicas aumentam significativamente o risco de morte por doença cardiovascular, que já é a principal causa de mortalidade dos pacientes com esquizofrenia (Azevedo et al., 2007). Conforme relatado por Faulker, Soundy & Lloyd (2003), o incremento da taxa de mortalidade para pessoas com esquizofrenia é alta por causa da sua relação com essas alterações metabólicas citadas acima. Segundo Jacob & Chowdhury (2008), os pacientes esquizofrênicos tem um risco

maior, uma pré – disposição, para desenvolver obesidade, diabetes melitos tipo 2, hipertensão e dislipidemias, quando comparados com a população em geral. Estudos mostram que pacientes esquizofrênicos apresentam uma taxa de mortalidade duas vezes maior do que a população geral, pela maior prevalência e gravidade das condições clínicas, sendo que a expectativa de vida é 20% menor (Newman & Bland, 1991).

Tais alterações metabólicas, não são equivalentes entre os diferentes agentes antipsicóticos. Recentemente, quatro organizações americanas publicaram um relatório de consenso referente ao perfil de riscos metabólicos de diversos antipsicóticos. Dois deles, como a olanzapina e clozapina foram associados a um maior risco de ganho de peso, diabetes e dislipidemias (Wirshing, 2004; Elman et al., 2006). O aumento de peso é um comum e severo efeito adverso da utilização destes antipsicóticos, dessa forma, modelos animais estão sendo utilizados para desvendar os mecanismos pelos quais ocorrem tais alterações.

A prevalência relatada de obesidade na população de pacientes com esquizofrenia, tratados com antipsicóticos atípicos, está em torno de 40 a 75%, superior a prevalência encontrada na população geral, que se situa entre 20 a 30% nos Estados Unidos (Elkis et al., 2008). No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma prevalência de 32% de sobrepeso e 8% de obesidade (Elkis et al., 2008).

Nos anos 60, constatou-se o aumento do número de casos de diabetes melitos tipo 2 (DM tipo 2) em pacientes em uso destes medicamentos (Thonnard-Newmann, 1968). A análise de um ensaio randomizado duplo-cego comparando olanzapina (atípico) e aripiprazol (típico) em pacientes com esquizofrenia evidenciou

piora do perfil lipídico dos pacientes após 26 semanas de uso de olanzapina (Mcquade et al., 2004).

Embora a maior parte dos casos de hiperglicemia e DM tipo 2 provocados por antipsicóticos atípicos esteja associada a ganho importante de peso, um número significativo ocorre em pacientes não obesos. Alguns trabalhos mostram que pacientes no primeiro episódio de esquizofrenia, nunca medicados, têm adiposidade visceral três vezes maior, menor tolerância à glicose e maior resistência à insulina, do que controles sem doença (Thakore et al., 2002; Nasrallah & Newcomer, 2004).

Outros fatores, como a diminuição de atividade física, podem estar, ao menos em parte, associados aos sintomas negativos da doença, bem como pelos efeitos sedativos, principalmente causados pela olanzapina, além de longos períodos em hospitais durante as internações e a recuperação da perda de peso ocasionada pelo transtorno mental, também devem ser considerados (Lindenmayer et al., 2001; Nasrallah & Newcomer, 2004).

1.5 Obesidade x Leptina

O ganho de peso induzido por antipsicóticos atípicos é de etiologia multifatorial. Muitas dessas drogas estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso (Nasrallah & Newcomer, 2004).

Muitos estudos sobre ganho de peso induzido por psicofármacos voltaram-se para os sistemas de neurotransmissores no cérebro. A transmissão mediada por

receptores adrenérgicos parece estimular o apetite, enquanto que aquela mediada por receptores histaminérgicos e dopaminérgicos confere saciedade. A relação com os receptores serotoninérgicos é mais complexa, sendo que a estimulação de alguns subtipos leva à saciedade e a perda de peso (Nasrallah & Newcomer, 2004).

Diversos antipsicóticos bloqueiam receptores histamínicos, e parece existir relação entre a afinidade com esses receptores e o ganho de peso, sendo a olanzapina a droga com maior afinidade (Sena et al., 2003; Wirshing, 2004). Kim et al. (2007) relatou que investigadores mediram a ligação ao receptor histaminérgico H₁ na presença de vários antipsicóticos e verificaram que a magnitude dos atípicos, principalmente olanzapina, no bloqueio dos receptores H₁ estava correlacionada com a sua magnitude de estimularem o apetite, ou seja, os autores demonstraram que a olanzapina estimula seletivamente e de forma potente a AMPK (AMP-cinase hipotalâmica).

Bear et al. (2002) relataram que fortes evidências indicam que o sistema dopaminérgico tem um importante papel na motivação de comportamentos, inclusive no comportamento alimentar. Assim, se neurônios dopaminérgicos são destruídos, ou se receptores para a dopamina estão bloqueados com drogas, a estimulação elétrica é muito menos efetiva no desencadeamento do comportamento alimentar.

Sabe-se que o ganho de peso provocado por estes antipsicóticos ocorre mesmo na presença de níveis elevados de leptina. Postula-se que tais drogas poderiam reduzir a sensibilidade do hipotálamo à ação desse hormônio (Arranz et al., 2004).

Os mecanismos moleculares de sinalização da leptina e insulina no hipotálamo são responsáveis pelo controle neural da fome (Zhang et al., 1994).

A leptina é um hormônio com características estruturais de citocina, produzida

predominantemente pelo tecido adiposo (Zhang et al., 1994). Pelo menos dois grupos distintos de neurônios, orexigênicos, que são produtores de neurotransmissores como, neuropeptídeo Y (NPY) e AGRP (*agouti-related peptide*) (NPY/AGRPÉrgicos) e anorexigênicos, produtores de neurotransmissores proopiomelanocortina (POMC) e CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*) (POMC/CARTTérgicos), estão presentes no núcleo arqueado, ambos possuindo receptores para leptina. Desta forma, a leptina atua nas vias de estimulação do catabolismo através de POMC, e anabolismo através de NPY (Carvalheira et al., 2001), conforme é demonstrado na Figura 2.

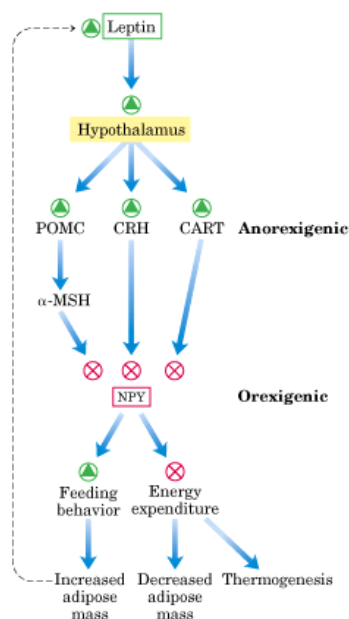


Figura 2 – Comportamento dos neurotransmissores mediante a ação da leptina. Fonte: Nelson & Cox (2000).

Dados da literatura mostram que o ganho de peso causado pela utilização de antipsicóticos na esquizofrenia pode estar relacionado à disfunção nos níveis de leptina (Zhang et al., 2007; Wang et al., 2007) Além disso, anormalidades no metabolismo da glicose já foram descritos em pacientes esquizofrênicos que utilizam

antipsicóticos atípicos (Elias and Hofflich , 2008).

1.6 Metabolismo Energético: Cadeia Respiratória Mitocondrial

A glicose é de suma importância para a função energética e serve de substrato obrigatório para o metabolismo cerebral. No cérebro a glicose é totalmente oxidada a CO_2 e H_2O , através de seqüências pelo ciclo de Krebs e pela fosforilação oxidativa, a qual tem um ganho de ATP por molécula de glicose (WALLACE, 1999; NELSON & COX, 2000; BERG et al., 2004).

É na membrana interna da mitocôndria que ocorre o bombeamento de prótons para a síntese de ATP. A cadeia respiratória mitocondrial é formada por quatro complexos (I, II, III e IV), e pela ATP sintase (Figura 3). O complexo I ou NADH: ubiquinona oxirredutase, forma ubiquinol, através da transferência de elétrons do NADH para ubiquinona, resultando no bombeamento de dois prótons para o espaço intermembrana. O destino dos prótons doados pelo NADH é incerto podendo estar entre os elétrons bombeados através da membrana ou usados na redução da CoQ à sua forma hidroquinona (CoH_2) (VOET & VOET, 1995). O complexo II ou succinato Q (ubiquinona) oxirredutase é formado pela succinato desidrogenase (SDH), única enzima que faz parte do ciclo de Krebs que está presente na mitocôndria, mas não na matriz mitocondrial, a mesma libera FADH_2 na oxidação de succinato a fumarato, como grupo protético a SDH tem FAD, onde se reduz à FADH_2 . Os elétrons derivados do FADH_2 passam por alguns centros tais como Fe-S e o citocromo b560, que também fazem parte do complexo II, antes de serem passados para a coenzima Q. O estado reduzido da ubiquinona é o ubiquinol

(QH₂), que é formado a partir da enzima glicerol fosfato desidrogenase e da Acetil-CoA desidrogenase que transferem seus elétrons do FADH₂ para a coenzima Q. O complexo II, forma menos ATP, comparado ao complexo I. Apesar de os complexos I e II não operarem em série, ambos alcançam o mesmo resultado, que é a transferência de elétrons para a CoQ a partir de substratos reduzidos (NADH ou succinato) (HEALES et al, 1999; NELSON & COX, 2000).

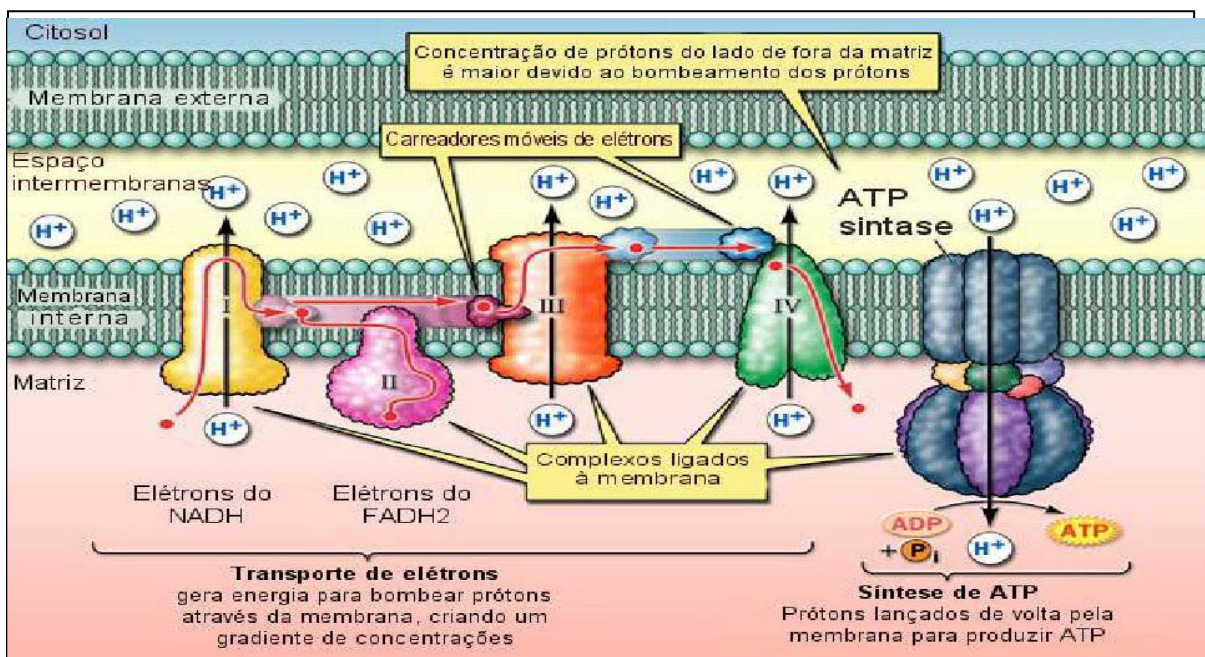


Figura 3 – Cadeia Respiratória Mitocondrial. Fonte: NELSON e COX (2000).

O complexo III, ou citocromo c oxirredutase, tem a função de transferir elétrons do ubiquinol para o citocromo c, bombeia 4 prótons para o espaço intermembrana, este transfere elétrons do ubiquinol para o citocromo c. (NELSON & COX, 2000). A rota do circuito de transferência de elétrons no complexo III é ligada à capacidade de difusão da coenzima Q no centro hidrofóbico da membrana. O complexo IV é responsável por doar O₂, para ligar-se a prótons e convertem-se em água, quatro prótons são consumidos na redução de O₂ pela citocromo c oxidase. Essa redução de O₂ por quatro elétrons para formar água pelo complexo IV também

envolve a captação de quatro prótons da matriz mitocondrial, esta via de captação ainda não está clara. Entretanto, para restabelecer o gradiente de prótons é necessário a remoção de prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembrana (PRATT & CORNELLY, 2006). O bombeamento de prótons forma o gradiente eletroquímico que utiliza a força motriz para a ATPsintase e forma ATP, que é transportado para fora da mitocôndria. Porém a membrana mitocondrial interna é impermeável, é apenas no canal da ATPsintase que os prótons retornam à matriz mitocondrial (CAMPBELL, 2005). Um distúrbio na cadeia respiratória leva ao dano na síntese de ATP, inibe a bomba $\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$, onde altera o influxo dos mesmos e do H_2O , levando ao edema celular o qual induz à toxicidade glutamatérgica e ao aumento dos níveis de Ca^{2+} no citosol (Figura 4). Esse aumento ocasiona o estresse oxidativo e a ativação de fosfolipases, proteases e endonucleases que induz à morte celular e a doenças psiquiátricas bem como neurodegenerativas (REZIN et al, 2008).

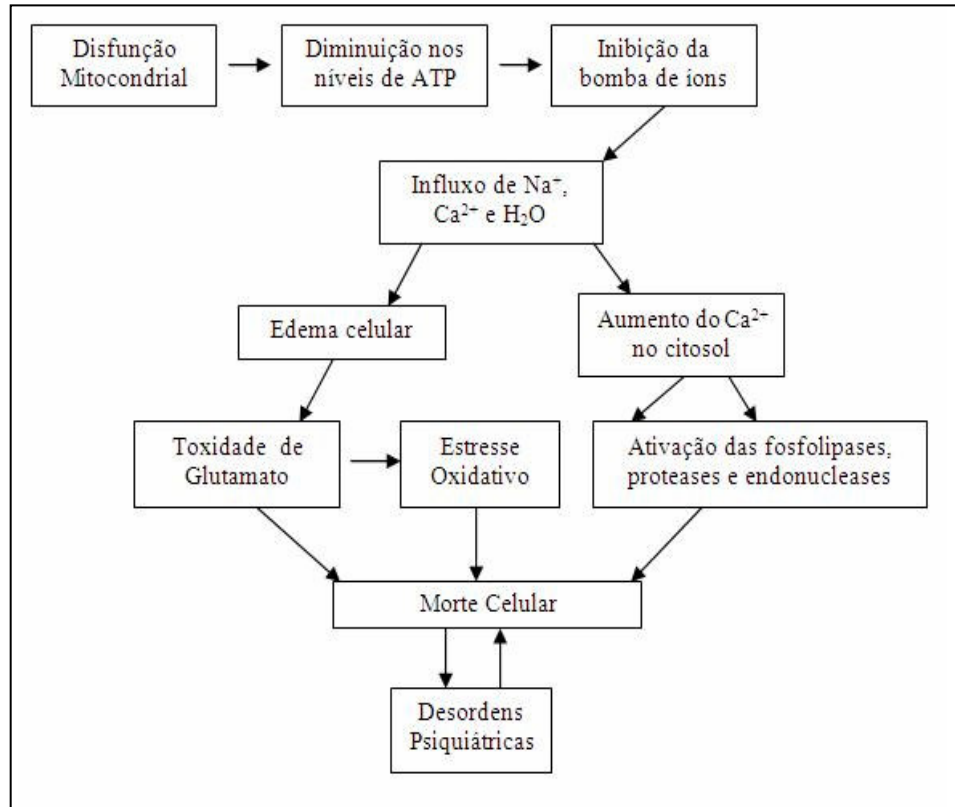


Figura 4 - Disfunção mitocondrial e desordens psiquiátricas. Fonte: REZIN et al (2008).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o ganho de peso e alterações metabólicas de ratos tratados com o antipsicótico olanzapina e dieta hipercalórica.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar parâmetros bioquímicos de glicemia, colesterolemia e trigliceridemia;
- Avaliar as dosagens de leptina sanguínea;
- Avaliar a atividade dos complexos II e IV da cadeia respiratória em músculo e fígado de ratos.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

O artigo a seguir será submetido no Periódico *Schizophrenia Research*.

Chronic olanzapine administration alters metabolic parameters in rats

Mariely Barcelos^a, Daiane B. Fraga^a, Larissa de Oliveira^a, Leila Canever^a, Renata D. Luca^a, Gislaine T. Rezin^b, Giselli Scaini^b, Marcio Búrigo, Emilio L. Streck^b, João Quevedo^a, Alexandra I. Zugno^{a*}

^aLaboratório de Neurociências

^bLaboratório de Fisiopatologia Experimental

*Corresponding Address: Laboratório de Neurociências - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Unidade Acadêmica em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 88806-000, Criciúma, SC, Brasil.
alz@unesc.net

ABSTRACT

Schizophrenia is the most studied psychiatric condition. It has been found in both male and female prevalence. Many evidences show brain structural abnormalities in the brain of the patients such as an increase of ventricular volume and decrease of cortical volume, focal atrophy and alterations in hippocampus. One of the most used antipsychotics is olanzapine that have affinity by dopaminergic, serotonergic and histaminergic system. It seems to be associated by gain of weight and metabolic alterations such as dislipidemias, diabetes and metabolic syndrome. These events are found even in the presence of high levels of leptin, an important hormone related with satiety. Atypical antipsychotics reduce sensitivity by leptin in hypothalamus and seems to be associated with alteration in complexes from respiratory chain activity. Considering that, the objective of this study was evaluate the gain of weight and metabolic alterations in chronic olanzapine treatment plus hyper caloric diet in rats. 40 animals are used and divided in 4 groups (saline, olanzapine, saline plus hyper caloric diet and olanzapine plus hyper caloric diet). We observed that glucose have a significant increase in the 4th week of treatment in the hyper caloric group. Triglycerides have increased in the last week of treatment in the olanzapine group. Levels of leptin are decrease at groups treated by olanzapine and olanzapine plus hyper caloric diet and the complexes II and IV activity are altered in muscle and liver. These results suggest the association of olanzapine use and metabolic alteration and consequent risks of gain of weight.

Key words: schizophrenia, olanzapine, hyper caloric diet, metabolism, leptin

INTRODUCTION

Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by three groups of symptoms: positive symptoms such as hyperactivity and hallucinations, negative symptoms as depression and anhedonia, and cognitive symptoms that include conceptual disorganization and disorientation (Andreasen 2000; MdGlashan 1996). The high prevalence and the severity characterize this disease as heterogeneous and difficult to treat (Bowie & Harvey, 2006). Evidences have shown structural abnormalities in brain of schizophrenic patients, such as increase of ventricular volume and decrease of cortical volume, focal atrophies (Mathalon et al, 2001), decreased of hippocampus structure (Bogerts et al, 1993), gliose absence, as well as other neuronal structures (DeLisi, et al, 1997).

Many studies have been carried out in order to clarify the mechanisms underlying the pathophysiology, as well as the pharmacological effects of drugs used in the treatment of this disorder and their effects on brain (Goff et al 2001; Kegeles et al, 2000; Maier, 2008; Tsuang, 2000). The main theory for the pathophysiology of schizophrenia is the dopaminergic system theory, which is based on evidences that drugs associated to hyper activity (such as amphetamines) can induce positive symptoms in volunteers. In this context, antipsychotic drugs used in schizophrenia treatment act on dopaminergic system, blocking mainly D₂ receptors (Kapczinski et al., 2004; Araripe Neto et al., 2007).

Comparing with typical, atypical antipsychotics have fewer side effects and present a better action on negative symptoms. Furthermore, according to Reinke et al (2004), atypical antipsychotics elicit oxidative damage in rat brain in lesser extent when compared to typical drugs. Olanzapine is an atypical antipsychotic with affinity by D₁ and D₄ dopaminergic receptors, 5-HT_{2,3,6}, serotoninerics, muscarinics (subtips

1-5), adrenergics (alpha 1) and histaminergic (H1). It has been shown that olanzapine can diminish positive and negative symptoms and has a diminished side effects incidence (Oliveira, 2000). However, olanzapine has been associated to metabolic alterations, such as dislipidemias, diabetes and gain of weight (Elkis et al., 2008). It has been demonstrated that olanzapine can cause gain of weight even in the presence of high levels of leptine (Arranz et al., 2004), a satiety hormone that controls the hungry mechanism, and that is produced by adipose cells (Zhang et al., 1994).

Considering that schizophrenia is a complex and incurable disease and the drugs used in its treatment have potential side effects that decrease the maintenance of the treatment, the aim of our study was to evaluate metabolic alterations as well as the gain of weight in animals treated with olanzapine and hyper-caloric diet.

MATERIAL AND METHODS

Animals

Male 60-day-old Wistar rats were obtained from Central Animal House of Universidade do Extremo Sul Catarinense. They were caged in groups of five with free access to food and water and were maintained on a 12-h light-dark cycle (lights on 7:00 am), at a temperature of $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. All experimental procedures were carried out in accordance with the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and the Brazilian Society for Neuroscience and Behavior (SBNeC) recommendations for animal care, with the approval of Ethics Committee from Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Experimental Design

Animals were divided randomly into four groups: first group (sham animals), that received standard diet plus saline administration; second group, that received the standard diet plus olanzapine administration; third group, that received a hypercaloric diet plus saline administration, and fourth group, that received hypercaloric diet plus olanzapine administration.

Olanzapine Treatment

Olanzapine treatment consisted in one administration (3 mg/kg olanzapine) a day, by gavage, for 9 weeks. Sham animals and the third group received saline by gavage. The animals were weighted once a week during 10 weeks of treatment.

Hypercaloric Diet

The hypercaloric diet was done in a diet called cafeteria (table 1), where the food were alternated every day. All food were processed, mashed and mixed with standard food for rats (1:1, cafeteria diet food : normal ration).

Evaluation of the biochemical parameters

Determination of glucose, cholesterol and triglycerides: the determination was made by Laboratório Búrigo. For these determinations, the blood was collected in the beginning, in the fourth week and in the end of the treatment.

Determination of blood levels of leptin: leptin blood levels were determined using ELISA Millipore Rat Lepton® commercial kit. The measure was made in blood collected in the end of the treatment.

Homogenate preparation

In the end of the treatment, animals were sacrificed by decapitation without anesthesia, and the liver and muscle were removed to evaluate the activity of the respiratory chain complexes II and IV activities. Liver and skeletal muscle were homogenized (1:20, w/v) in SETH buffer, pH 7.4 (250 mM sucrose, 2.0 mM EDTA, 10 mM Trizma base and 50 U.I.mL⁻¹ heparin). The homogenates were centrifuged at 800 x *g* for 10 min and the supernatants were kept at -70°C until being used for enzyme activity determination. The period between tissue preparation and enzyme analysis was always less than 5 days.

Evaluation of respiratory chain complexes II and IV activities

The activities of succinate-2,6-dichloroindophenol (DCIP) - oxidoreductase (complex II) and succinate:cytochrome *c* oxidoreductase (complex II-III) were determined in homogenates from cerebral cortex according to Fischer *et al.* (1985). The activity of cytochrome *c* oxidase (complex IV) was assayed in cerebral cortex homogenates according to the method described by Rustin *et al.* (1994). The activities of the respiratory chain complexes were calculated as nmol.min⁻¹.mg⁻¹ protein.

Protein determination

Protein was measured by the method of Lowry *et al.* (1951) using bovine serum albumin as standard.

Statistical analysis

Results are presented as mean \pm standard deviation. Assays were performed in duplicate and the mean was used for statistical analysis. Data was analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the post-hoc Tukey test when F was significant. The Student *t* test was also used for comparison of two means. Differences between the groups were rated significant at $P < 0.05$. All analyses were carried out in an IBM-compatible PC computer using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software.

RESULTS

We observed the gain of weight of the animals in hyper caloric diet group, and the table 2 shows that the hypercaloric diet has increased weight in the end of the experiment (8, 9 and 10th weeks), as well as olanzapine plus hypercaloric diet in the last week of treatment (Table 2). On the other hand, the administration of olanzapine alone did not alter this parameter.

We then tested serum glucose, triglycerides and cholesterol during different phases of the olanzapine treatment, at the beginning (first week), middle (4th weeks), and final weeks (10th weeks). We observed that cholesterol levels were not altered during the treatment (Figure 1), whereas glucose levels were increased in hypercaloric diet group at 4th week (middle of treatment) (Figure 2). We also verified that serum triglycerides were increased at the end of the olanzapine treatment (Figure 3).

Figure 4 shows a significant decrease of leptine levels at the end of the olanzapine and olanzapine plus hypercaloric diet treatments as compared to saline plus normal diet.

We finally assessed respiratory chain complex II and IV activities in skeletal muscle and liver of rats submitted to olanzepine administration in the absence or in the presence of a hypercaloric diet. We observed an increase of complex II activity in muscle in the olanzapine group (Figure 5) and in liver in the olanzapine group, hypercaloric diet group and olanzapine plus hypercaloric diet group (Figure 6). On the other hand, complex IV activity was increased only in the olanzapine group in liver, with no differences in complex IV activity among the groups in skeletal muscle (Figures 7 and 8).

DISCUSSION

Data from literature appoint to a correlation between treatment with antipsychotics and the higher incidence of dislipidemias in schizophrenic patients (Koro et al., 2002, Smith et al., 2005, Teixeira and Rocha, 2006). However, this issue is still disputed (Coccorello et al., 2006). Therefore, in the present work we investigated whether chronic olanzapine administration could interfere on serum cholesterol, triglycerides and glucose levels in rats. Triglycerides levels in rats receiving olanzepine were increased as compared to control group. This is in line with previous studies showing that patients treated with olanzapine present higher triglycerides levels (Donna et al. 2003; Sheitman et al., 1999). In contrast, we did not find difference in serum cholesterol levels in rats receiving olanzapine as compared to controls, even in the last week of the experiment. Levels of glucose are the most indicative of insuline resistance and diabetes. Data show an increase of glucose

levels even with elevated values of insulin, when treated with olanzapine, suggesting insulin resistance in rats (Coccurello et al. 2006) and in patients (Henderson et al., 2005). Sena et al. (2003) relates that glucose metabolism alterations are more observe in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics than health voluntaries. In this context, some studies suggest that antipsychotic, such as olanzapine, has an affinity by serotonin receptors ($5HT_{1A}$ e $5HT_2$) and it could be the causes a decrease of pancreatic cells activity. However, we found an increase of glucose levels only in rats that received a hyper caloric diet, without alterations in olanzapine-treated animals. It should be mentioned that the olanzapine was administered in the present work for a shorter period as compared to other studies.

The effects of antipsychotics treatment on leptine levels are controversial (Kraus et al., 2001; Danaci et al., 2008). We found a decrease of serum leptine levels in the groups treated with olanzapine (both olanzapine and olanzapine plus hyper caloric diet groups). Gorobets (2008) shows that antipsychotic-treated patients present an increase in body fat mass (up to 20%), and it was suggested that increased leptine levels might be responsible for that result. In this work, the author also demonstrated a resistance in leptine receptors (sOB-R) in hypothalamus even in the presence of high levels of this hormone (Gorobets, 2008). Wang et al. (2006) suggested that olanzapine is related to increased appetites, probably blocking the effect of leptine leading to gain of weight. It was demonstrated that olanzapine blocks $5HT_{2C}$, D_2 and H_1 receptors in hypothalamus, causing interference in satiety increasing food intake and gain of weight (Coccurello et al., 2006). Moreover, Danaci et al. (2008) and Kraus et al. (2001) showed that low levels of leptine may difficult the signalization of satiety, increasing food intake. These data corroborate our findings

showing that low levels of leptine can induce gain of weight in rats treated with olanzapine.

It is well established the relationship between mitochondrial dysfunction and schizophrenia (Ben-Shachar, 2009; Rezin et al., 2008). In addition, Streck and colleagues (2007) demonstrated that chronic administration of antipsychotics, including olanzapine, had no effect on complex IV in brain of rats. The same authors showed a decrease in complex II activity only in cerebellum in animals treated with olanzapine. Oxidative stress, which is related to mitochondrial dysfunction, was also described in rats treated with olanzapine in different brain structures indicating an increase of free radicals formation (Reinke et al. 2004). In the present work, we evaluated the activities of respiratory chain complexes II and IV in liver and muscle of rats treated with olanzapine. Our results showed a significant increase in complex II activity in muscle in olanzapine-treated group. In the liver, we found an increase of this activity in all groups tested when compared to control. We also observed an increase in complex IV activity in liver of olanzapine-treated rats. Many studies have shown that leptine effects are mediated by liver (Singh et al., 2009). An increase in mitochondrial enzyme activities could lead to an increase of oxygen consumption and an increase of metabolic basal levels (Porter & Brand, 1993). Unfortunately, we cannot at present explain the correlation between increased respiratory chain complexes activities and gain of weight.

Singh and colleagues (2009) showed that increased leptine levels are able to decrease the metabolic basal rate in liver of knock-out (*ob/ob*) obese rats by reducing mitochondrial respiratory chain proteins. These results are in agreement with our results showing an increase in complex activities and a decrease of leptine levels in olanzapine-treated animals.

In conclusion, we demonstrated a decrease in leptine levels and an increase in respiratory chain complexes activities in olanzapine-treated animal. Schizophrenia is a debilitating disease with cognitive deficits and high impact in patient and their family's life. The side effects of antipsychotics are still poor understood and the metabolic alterations a challenge to be win.

REFERENCES

ANDREANSEN, N.C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 31:106-112, 2000.

ARARIPE NETO AGA; BRESSAN RA; BUSATTO FILHO G. Fisiopatologia da Esquizofrenia: Aspectos Atuais. *Revista de Psiquiatria Clínica* 34: 1335-1342. 2007.

ARRANZ B; ROSEL P; RAMÍREZ N; DUEÑAS R; FERNÁNDEZ P; SANCHEZ JM. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *Journal Clinical Psychiatry* 65: 1335-1342. 2004.

BEN-SHACHAR D. The interplay between mitochondrial complex I, dopamine and Sp1 in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 9: 319 -5. 2009.

BOGERTS B, LIEBERMAN JA, ASHTARI M, BILDER RM, DEGREEF G, LEMER G, et Al. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33:236–246, 1993.

BOWIE CR; HARVEY PD. Schizophrenia from neuropsychiatric perspective. Mount Sinai Journal of Medicine 73: 993-998. 2006.

COCCURELLO R; CAPRIOLI A; GHIRARDI O; CONTI R; CIANI B; DANIELE S; BARTOLOMUCCI A; MOLES A. Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: a mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. Psychopharmacology 186: 561-571. 2006.

DANACI AE; SARANDOL A; TANELI F; YURTSEVER F; OZLEN N. Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 32: 1434-38. 2008.

DELISI LE, SAKUMA M, TEW W, KUSHNER M, HOFF AL, GRIMSON R
Schizophrenia as a chronic active brain process: A study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia [see comments]. Psychiatry Res 74: 129–140, 1997.

DONNA A; WIRSHING MD; JOSEPH M; PIERRE MD; STEPHEN M; ERHART MD; JENNIFER A. Understanding the new and evolving profile of adverse drug effects in schizophrenia. The Psychiatric Clinics of North America 26: 165-190. 2003.

ELKIS H; GAMA C; SUPLICY H; TAMBASCIA M; BRESSAN R; LYRA R; CAVALCANTE S; MINICUCCI W. Consenso brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. Revista Brasileira de Psiquiatria 30: 77-85. 2008.

FISCHER JC; RUITENBEEK W; BERDEN JA; TRIJBELS JM; VEERKAMP JH; STADHOUDERS AM; SENGERS RC; JANSSEN AJ. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. *Clinica Chimica Acta. International Journal of Clinical Chemistry* 153: 23-26. 1985.

GOFF DC, FREUDENREICH O, EVINS AE. Augmentation strategies in the treatment of schizophrenia. *CNS Spectr*, 6(11): 907-11, 2001.

GOROBETS LN. Contribution of leptin to the formation of neuroleptic obesity in patients with schizophrenia during antipsychotic therapy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 146: 348-50. 2008.

HENDERSON DC; CAGLIERO E; COPELAND PM; BORBA CP; EVINS E; HAYDEN D; WEBER MT; ANDERSON EJ; ALLISON DB; DALEY TB; SCHOENFELD D; GOFF DC. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. *Archives of General Psychiatry* 62: 19-28. 2005.

KAPCZINSKI F; QUEVEDO J; IZQUIERDO I. Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos. In: *Esquizofrenia* (Lara DR, Gama CS, Abreu PSB, eds). Artmed, Porto Alegre, pp. 285-297. 2004.

KAPLAN CP, PORTER RK, BRAND MD. The coline transporter is the major site of control of choline oxidation in isolated rat liver mitochondria. *FEBS Lett* 19: 24-26, 1993.

KEGELES LS, ABI-DARGHAM A, ZEA-PONCE Y, PODENHISER-HILL J, MANN JJ, VAN HEERTUM RL, COOPER TB, CARLSSON A, LARUELLE M. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 48(7): 627-40, 2000.

KORO C; FEDDER D; GILBERT J; WEISS S; MAGDER L; REVICHI D; BUCHANAN R. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipemia in schizophrenia patients. *Archives of General Psychiatry* 59: 1021-1026. 2002.

KRAUS T; HAACK M; SCHULD A; HINZE-SELCH D; POLLMÄCHER T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology* 73: 243-7. 2001.

LOWRY OH; ROSEBROUGH NJ; FARR AL; RANDALL RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry* 193: 265-275. 1951.

MATHALON DH, SULLIVAN EV, LIM KO, PFEFFERBAUM A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 58:148–157, 2001.

MAIER W. Common risk genes for affective and schizophrenia psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 258: 37-40, 2008.

MCGLASHAN TH. Early detection and intervention in schizophrenia: research. Schizophr Bull 22(2):327-45, 1996.

OLIVEIRA IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. Revista Brasileira de Psiquiatria 22: 19-25. 2000.

PORTER R, BRAND M. Body mass dependence of H₂O₂ leak in mitochondria and its relevance to metabolic rate. Nature 362:628–630, 1993.

REINKE A; MARTINS MR; LIMA MS; MOREIRA JC; DAL-PIZZOL F; QUEVEDO J. Haloperidol and Clozapine, but not Olanzapine, Induces Oxidative Stress in Rat Brain. Neuroscience Letters 372:157-160. 2004.

REZIN, G.T.; AMBONI, G.; ZUGNO, A.I.; QUEVEDO, J.; STRECK, E.L. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. Neurochem Res. 2008.

RUSTIN P; CHRETIEN D; BOURGERON T; GÉRARD B ; ROTIG A ; SAUDUBRAY JM ; MUNNICK A. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. Clinica Chimica Acta. International Journal of Clinical Chemistry 228: 35-51. 1994.

SENA EP; SAMPAIO AS; QUARANTINI LC; Oliveira IR. Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos. Revista Brasileira de Psiquiatria 25: 253-257. 2003.

SHEITMAN B; BIRD P; BINZ W; AKINLI L; SANCHEZ C. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. *The American Journal of Psychiatry* 156: 1471-2. 1999.

SINGH A; WIRTZ M; PARKER N; HOGAN M; STRAHLER J; MICHAILIDIS G; SCHMIDT S; VIDAL-PUIG A; DIANO S; ANDREWS P; BRAND M; FRIEDMAN J. Leptin-mediated changes in hepatic mitochondrial metabolism, structure and protein levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 31: 13100–13105. 2009.

SMITH RC; LINDENMAYER JP; BARK N; WARNER-COHEN J; VAIDHYANATHSWAMY S; KHANDAT A. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 8: 183-194. 2005.

STRECK EL; REZIN GT; BARBOSA LM; ASSIS LC; GRANDI E; QUEVEDO J. Effect of antipsychotics on succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 376: 127-133. 2007.

TEIXEIRA PJR; ROCHA FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 28: 186-196. 2006.

TSUANG M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry*. 47: 210-20, 2000.

ZHANG RJ, LUMANGLAS AA, WANG BS. Modulation of the effectiveness of growth hormone with a monoclonal antibody. *Neuroimmunomodulation*. 6: 343-9, 1994.

WANG HC; CHEN PS; LEE IH; YANG YK; YEH TL; LU RB. Rapid leptin elevation after initiation of olanzapine? *Neuropsychobiology* 54: 182-5. 2006.

LEGENDS

Table 1: Hyper caloric diet (cafeteria diet). The diet was used in hyper caloric diet and hyper caloric diet plus planzapine groups during 10 weeks.

Table 2: Evaluation of gain of weight in chronic administration of olanzapine and hyper caloric diet, during 10 weeks.

Figure 1: Effect of administration of olanzapine and hyper caloric diet in cholesterol serum of rats. Levels are tested in the beginning (first day), middle (4th week) and in the last week (10th week) of the experiment). Data are express as media \pm SD (n=10).

Figure 2: Effect of administration of olanzapine and hyper caloric diet in glucose serum of rats. Levels are tested in the beginning (first day), middle (4th week) and in the last week (10th week) of the experiment). Data are express as media \pm SD (n=10).

Figure 3: Effect of administration of olanzapine and hyper caloric diet in triglycerides serum of rats. Levels are tested in the beginning (first day), middle (4th week) and in the last week (10th week) of the experiment). Data are express as media \pm SD (n=10).

Figure 4: Leptine levels in the end of the expetiment. Rats are treated by olanzapine and hyper caloric diet by 10 weeks. Data are express as media \pm SD (n=10)

Figure 5: Effect of administration of olanzapine and hyper caloric diet in complex II activity of respiratory chain in muscle of rats. Data are express as media \pm SD (n=10).

Figure 6: Effect of administration of olanzapine and hyper caloric diet in complex II of respiratory chain in liver of rats. Data are express as media \pm SD (n=10).

Figure 7: Effect of administration of olanzapine and hyper caloric diet in complex IV of respiratory chain in muscle of rats. Data are express as media \pm SD (n=10).

Figure 8: Effect of administration of olanzapine and hyper caloric diet in complex IV of respiratory chain in liver of rats. Data are express as media \pm SD (n=10).

Table I. Components of the cafeteria diet

Diet	Components of Diet	Weight	Days
1	Cookie of chocolate Chantilly Corn salted Sweet of peanut	5 g of each component every day	3 consecutive days
2	Chocolate Cookie of chocolate Peanut	5 g of each component every day	3 consecutive days
3	Bacon salted Chantilly Corn salted	5 g of each component every day	3 consecutive days
4	Thread of Milk Peanut Peanut	5 g of each component every day	3 consecutive days
5	Cookies of chocolate Bacon salted Thread of Milk	5 g of each component every day	3 consecutive days
6	Bacon salted Peanut Supplied cookies	5 g of each component every day	3 consecutive days
7	French fries Peanut Chocolate	5 g of each component every day	3 consecutive days
8	Cheese Peanut Sweet Supplied cookies	5 g of each component every day	3 consecutive days
9	Sweet of peanut Cheese Cheese	5 g of each component every day	3 consecutive days
10	Thread of Milk Supplied cookies	5 g of each component every day	3 consecutive days

It was added 15 g of normal ration to complement the diet.

Table 2

	first day	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	last day
saline	268	287	304	317	336	346	354	360	364	374
olanz	262	282	304	321	331	342	355	365	370	373
hyper cal	268	285	320	337	358	369	375	392 *	407 *	411 *
hyper cal+olanz	258	274	299	320	333	345	345	360	377	382 *

Figure 1

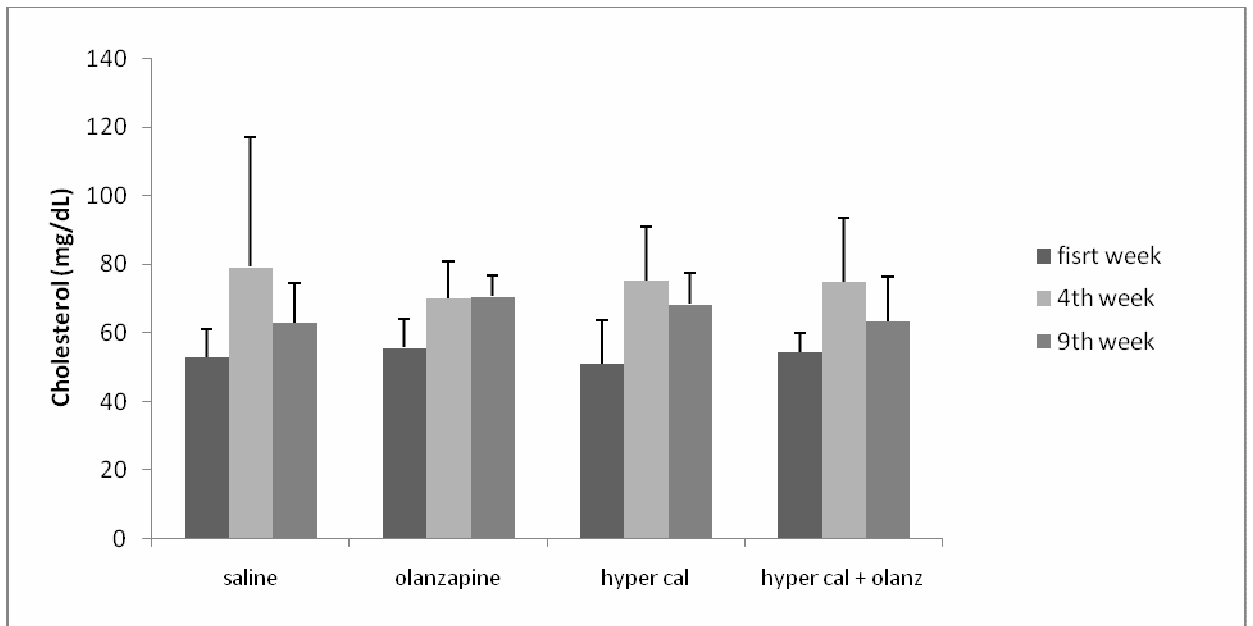


Figure 2

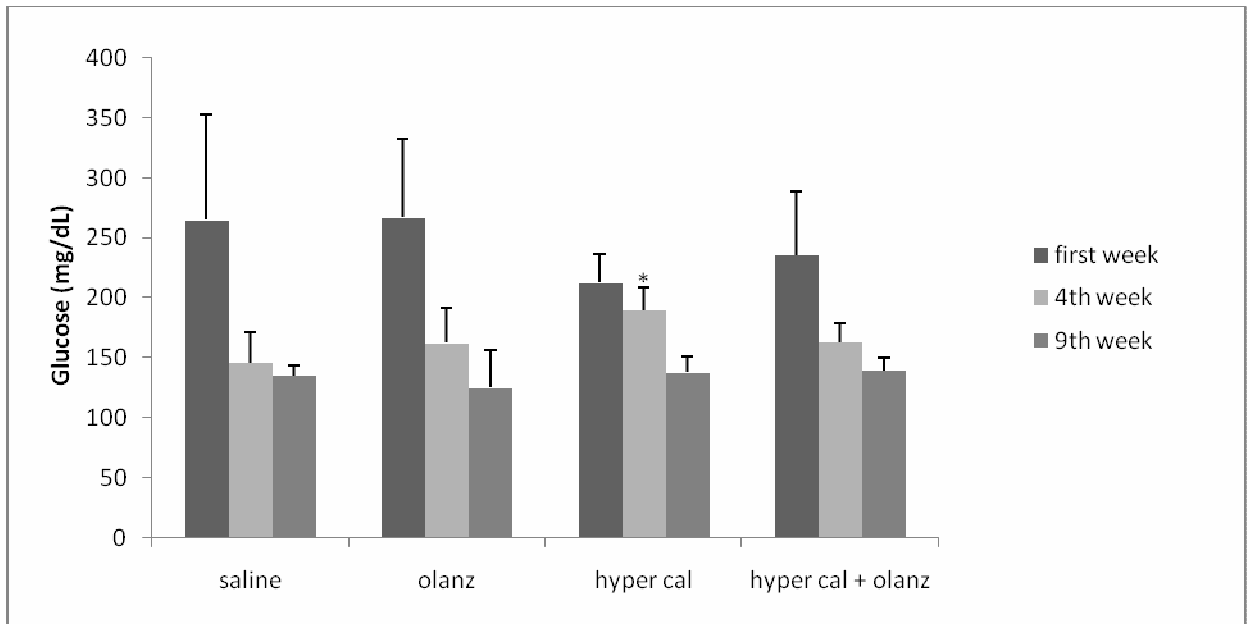


Figure 3

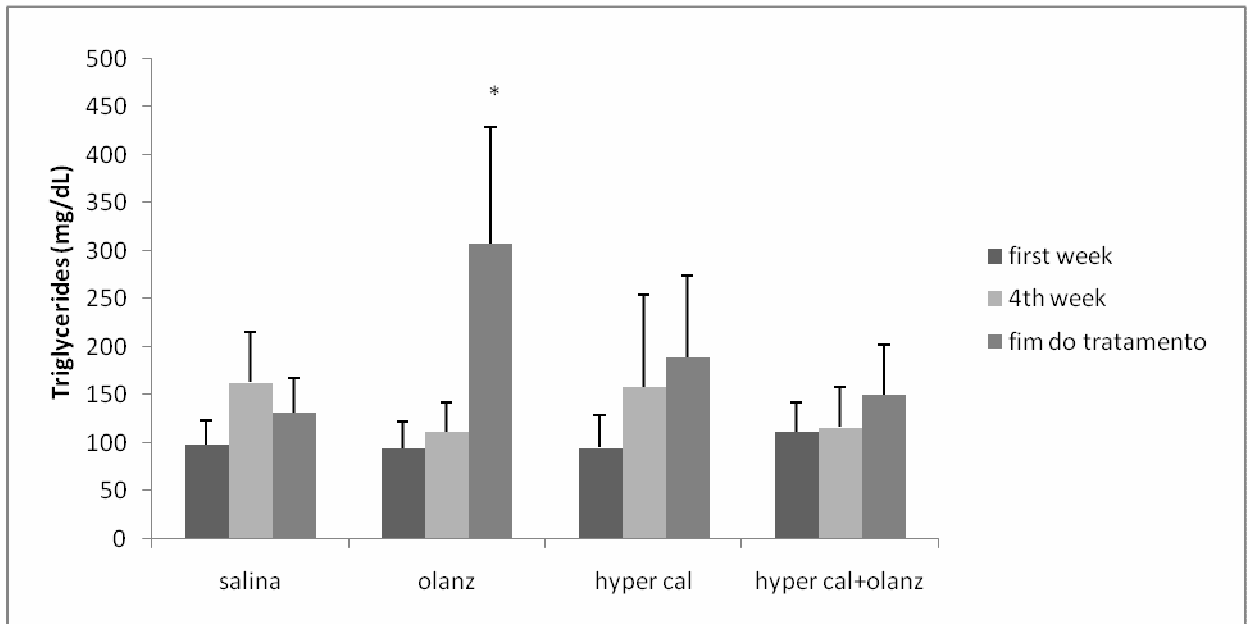


Figure 4

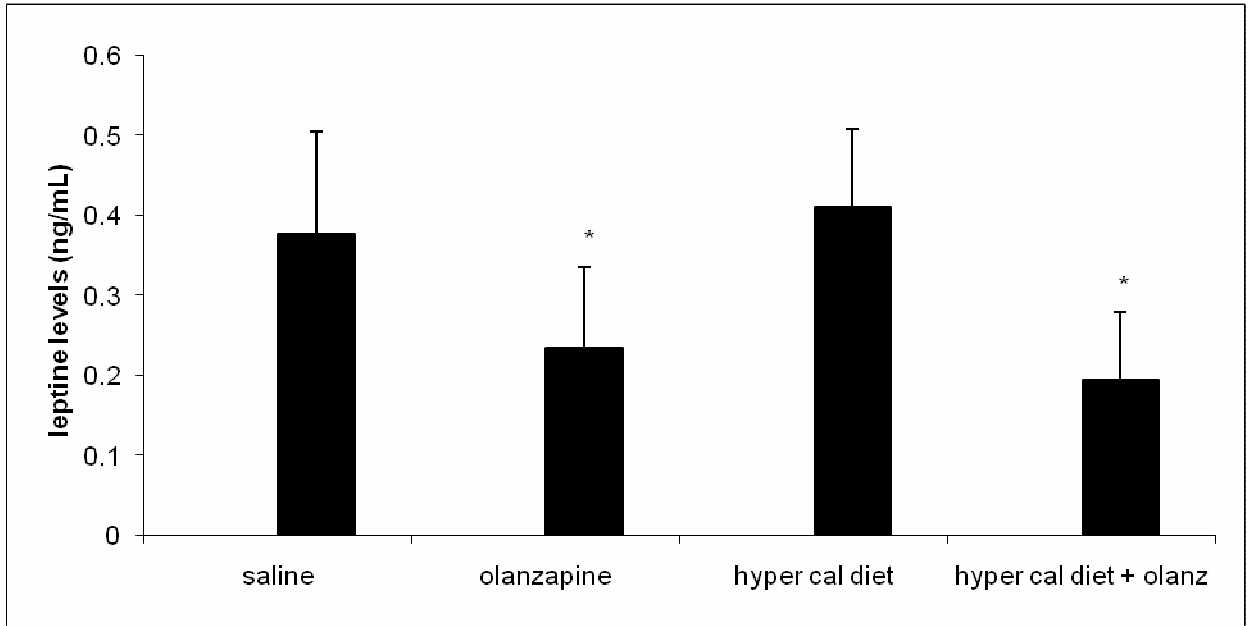


Figure 5

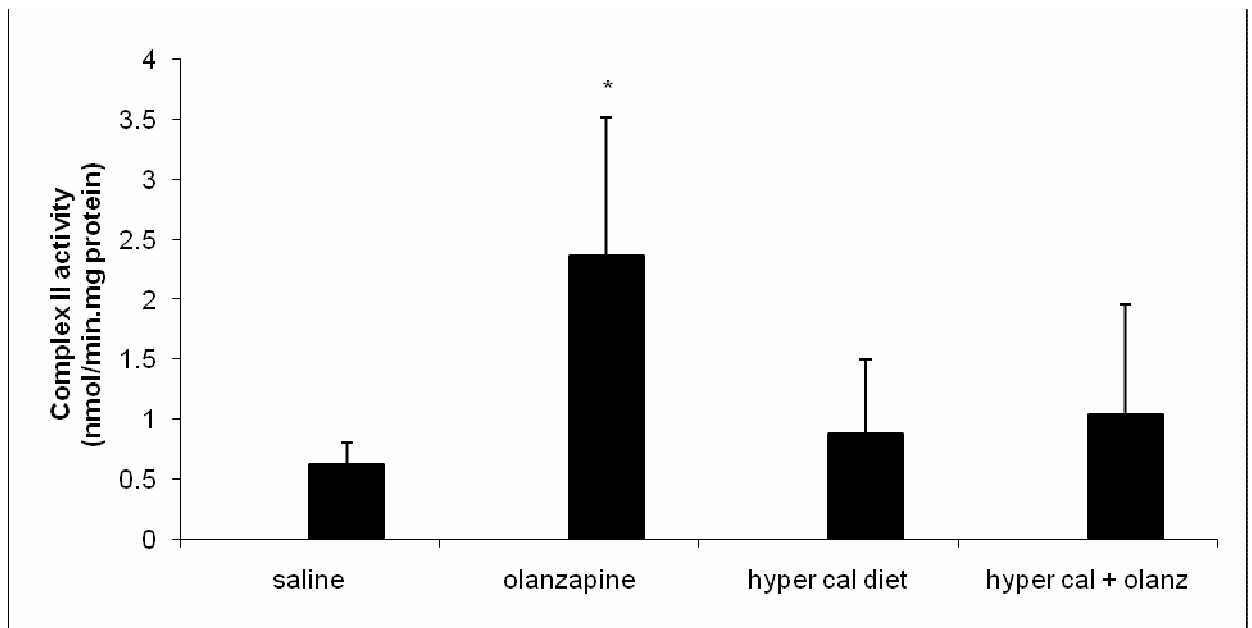


Figure 6

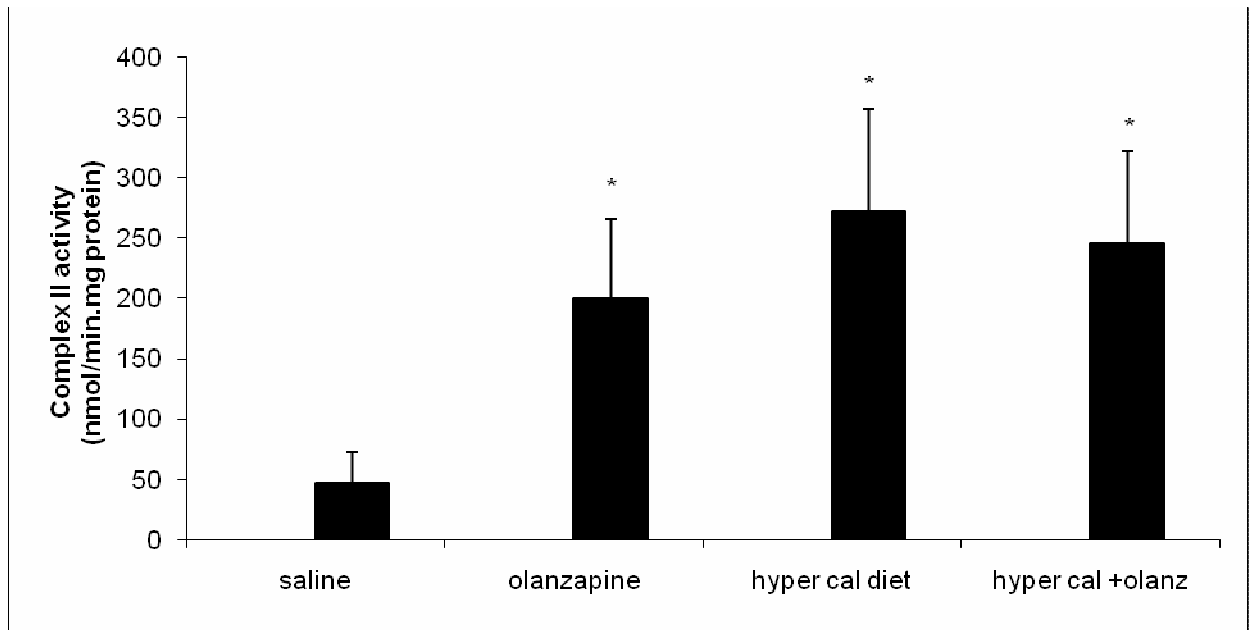


Figure 7

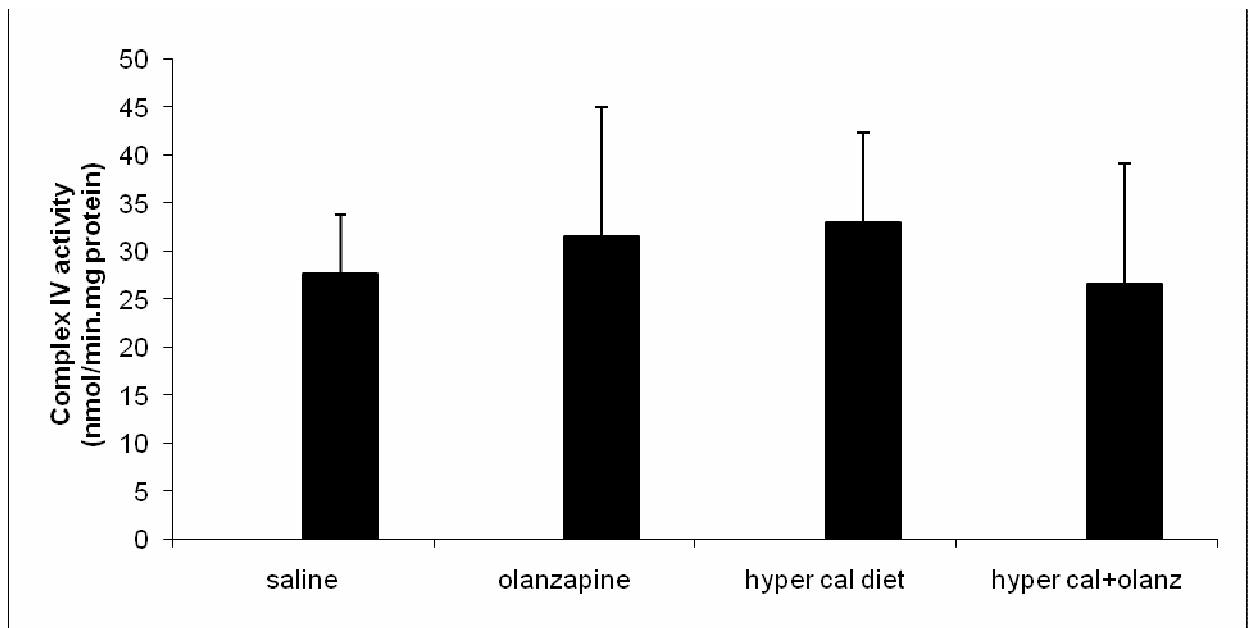
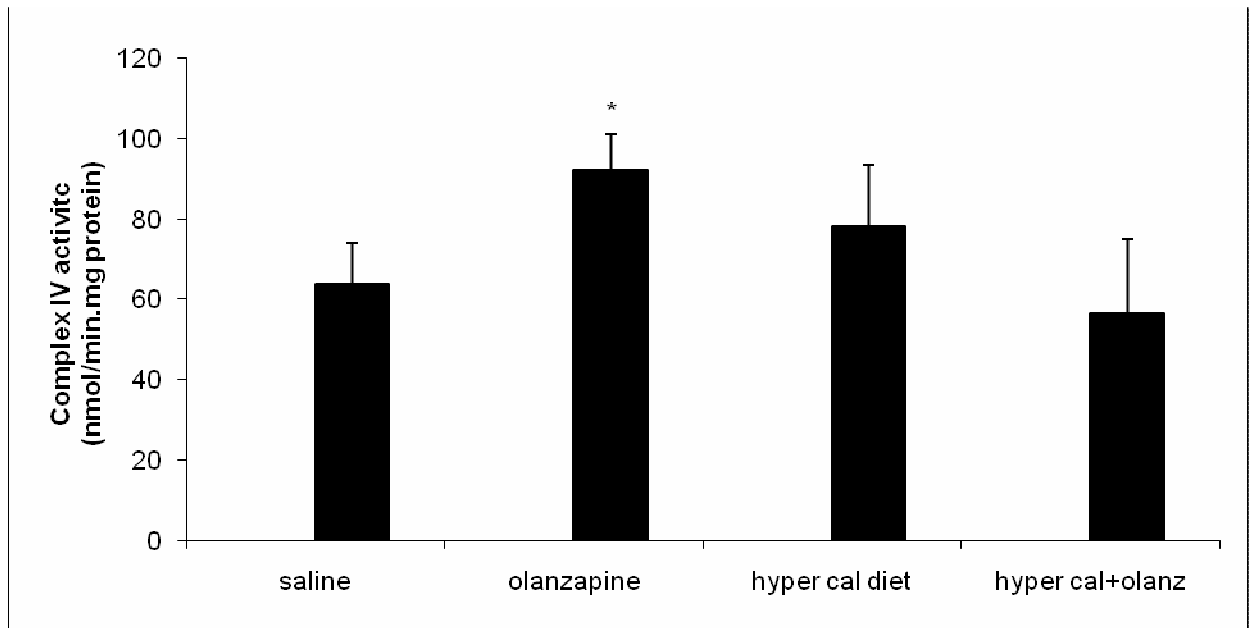


Figure 8



4 DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, pudemos observar que não houve significância nos níveis de colesterol sanguíneo, mesmo ao final do tratamento com olanzapina e dieta hipercalórica. Teixeira & Rocha (2006) relataram que a maioria dos trabalhos sobre dislipidemia e psicofármacos diz respeito aos antipsicóticos, sendo a clozapina e olanzapina os mais implicados, com os maiores aumentos no colesterol total. Koro et al. (2002) analisaram um banco de dados com mais de 18 mil pacientes esquizofrênicos e constataram que o uso de olanzapina estava associado a aumento de quase cinco vezes na incidência de dislipidemia, e de mais de três vezes, se comparado ao uso de antipsicóticos típicos. Em um estudo de Smith et al. (2005), também foi encontrado aumento de colesterol para os pacientes que utilizaram olanzapina. Em outro trabalho, (Coccorello et al. 2006), não foram avaliados os níveis de colesterol, mas sim de ácidos graxos livres, e também não encontraram aumento significativo para os níveis destes, sugerindo que o fato tenha ocorrido pelo pouco espaço de tempo do experimento (10 semanas). Em nosso estudo, utilizamos doses de 3 mg/kg de peso dos animais e os resultados não foram significativos para os níveis de colesterol, o que pode ser considerado devido ao pouco tempo de utilização do fármaco estudado, já que as evidências encontradas e citadas acima, referem a um tempo maior de utilização da olanzapina.

Quanto aos níveis de triglicerídios, encontramos aumentado no grupo 2, tratado somente com olanzapina, ao final do experimento. Numa pesquisa, também em ratos, por Coccorello et al. (2006) utilizaram diferentes dosagens de olanzapina, e verificaram aumento nos níveis de triglicerídios na dosagem de 3 mg/Kg, igual a utilizada neste estudo. Donna et al. (2003) relata que muitos estudos em pacientes

tratados com olanzapina têm sido encontrados níveis elevados de triglicerídios. Um estudo com nove pacientes, tratados com olanzapina durante 16 meses, verificou um aumento de triglicerídios, sendo que cinco deles obtiveram um aumento de 50% a mais nestes níveis (Sheitman et al., 1999). O primeiro estudo publicado, comparando o uso dos antipsicóticos atípicos, como olanzapina, e típicos, como haloperidol, mostrou-se um aumento significativo nos níveis de triglicerídios nos grupos de pacientes tratados com olanzapina (Wirshing et al., 2002).

Em relação aos níveis de glicose, encontramos elevado, significativamente, no grupo 3, tratado com dieta hipercalórica, sem medicação, na quarta semana (meio do tratamento). Sugerimos que essa alteração, somente na quarta semana e não mais encontrada nas últimas semanas de tratamento, se deve a uma adaptação do organismo à dieta hipercalórica. No estudo experimental em ratos de Coccorello et al. (2006), encontraram valores elevados de glicose, mesmo na presença de valores elevados de insulina, quando utilizado olanzapina em dosagem de 3 mg/Kg, propondo que este resultado seja devido a resistência à insulina. Num outro estudo com pacientes, fazendo uso de diferentes antipsicóticos, foi observado um aumento de glicose sanguínea no grupo que utilizava olanzapina, resultando também, em resistência à ação da insulina, e segundo o mesmo autor, fazendo surgir o DM tipo 2 nos pacientes (Henderson et al., 2005). Sena et al. (2003) relatou que alterações do metabolismo da glicose são mais comuns em pacientes com esquizofrenia, quando comparado à população em geral, e que na maioria dos casos, a hiperglicemia não é dose dependente, é reversível com a cessação do tratamento, e reaparece se o antipsicótico é reintroduzido. Trabalhos têm estimado a incidência de DM tipo 2 com o uso de olanzapina de 36% (Sena et al., 2003; Henderson et al., 2005). Sena et al. (2003), ainda relata, que os mecanismos possíveis de alterações induzidas pelos

antipsicóticos ainda não estão totalmente estabelecidos, mas estudos apontam para o aumento da resistência à insulina, causada tanto pelo aumento de adiposidade, como interferência direta do antipsicótico nas proteínas transportadoras de glicose. Além disso, alguns relatos sugerem que antipsicóticos, como a olanzapina, possuem uma afinidade maior pelos receptores serotoninérgicos (5HT_{1A} e 5HT₂), fazendo com que estes reduzam a atividade das células pancreáticas.

Quanto aos níveis de leptina sanguínea, encontramos valores diminuídos nos grupos 2 e 4, tratados com olanzapina e dieta hipercalórica e olanzapina, respectivamente. Os efeitos e descobertas da ação da leptina com o uso de antipsicóticos atípicos ainda é limitado e controverso em muitas pesquisas (Kraus et al., 2001; Danaci et al., 2008). Gorobets (2008) afirma que pacientes tratados com antipsicóticos atípicos aumentam em 20% o peso corporal, e a leptina parece ser a responsável por esse resultado. Em um estudo feito em pacientes esquizofrênicos utilizando antipsicóticos atípicos, em ambos os sexos, os pesquisadores avaliaram que o ganho de peso estava presente mesmo em níveis elevados de leptina em homens, sugerindo que exista uma resistência aos receptores de leptina (sOB-R) no hipotálamo, fazendo com que o hormônio não consiga atuar no centro de saciedade (Gorobets, 2008). Ebenbichler et al. (2005), induziram tratamento de olanzapina em um grupo de pacientes (n=14) para avaliar se os níveis de receptores de leptina ficavam alterados ou se o antipsicótico interferia na ação desses receptores. Após 10 semanas de tratamento avaliaram que os níveis de receptores não se alteraram. Entretanto, os pacientes obtiveram ganho de peso, sugerindo com isso, que há uma resistência aos sOB-R nestes pacientes tratados com olanzapina. Wang et al. (2006) relatou que a olanzapina está relacionada à indução do apetite, bloqueando a ação da leptina, e conseqüentemente resultando em ganho de peso. Neste mesmo

estudo, foram recrutados 9 pacientes, de ambos os sexos, e foi administrado olanzapina durante 14 dias. Logo após o tratamento, foram dosados os níveis sanguíneos de leptina e percebeu-se que em todos os pacientes esses níveis estavam elevados, quando comparado ao basal, confrontando com o ganho de peso adquirido por todos os pacientes, que foi em média de 1 a 10 Kg, durante o tratamento. Diante disto, tentamos entender e questionar o porquê de os níveis de leptina, mesmo elevados, não disparam o estímulo de “saciedade” no hipotálamo, resultando em ganho de peso. Com isso, podemos sugerir que a olanzapina possa estar relacionada ao bloqueio da atuação da leptina no hipotálamo. Em um estudo analisando tratamento com olanzapina em pacientes, foram verificados níveis aumentados de leptina, mas também, ganho de peso e conseqüências metabólicas, como aumento de glicose sanguínea e dislipidemias. Os autores relatam que esta mensagem da leptina aos neurotransmissores hipotalâmicos não está sendo levada de uma forma correta, ou está sendo bloqueada por este antipsicótico (Eder et al., 2001). Estudos têm avaliado o bloqueio dos neurotransmissores no hipotálamo pela olanzapina em ratos. Parece que este antipsicótico estaria envolvido no bloqueio dos receptores 5HT_{2C}, D₂ e H₁, portanto, a sinalização de saciedade não acontece, aumentando, conseqüentemente o consumo alimentar e o peso corporal (Coccarello et al., 2006). No estudo de Danaci et al. (2008) feito com 112 pacientes esquizofrênicos e 23 controles, foram submetidos a 5 tipos diferentes de antipsicóticos. O grupo que utilizou olanzapina obteve ganho de peso, mas os níveis de leptina avaliados, após o experimento, mantiveram-se baixos. Danaci et al. (2008) e Kraus et al. (2001) avaliaram que os níveis de leptina baixos podem vir a dificultar ainda mais a sinalização de saciedade ao hipotálamo, resultando desta forma, aumento de apetite e conseqüentemente ganho de peso. Esses dados estão

de acordo com os nossos achados, mostrando que os níveis de leptina estão abaixo dos níveis normais, podendo induzir um maior aumento de peso nos animais por inibir a sensação de saciedade nos mesmos e podendo acarretar problemas decorrentes de sobrepeso com o uso contínuo da medicação.

Estudos mostram alterações de membrana e disfunção mitocondrial em pacientes esquizofrênicos (Rezin et al., 2008; Ben-Shachar, 2009). Em nosso trabalho, avaliamos a atividade dos complexos II e IV, no músculo e fígado, da cadeia respiratória mitocondrial. No músculo, observamos um aumento significativo na atividade do complexo II no grupo tratado com olanzapina quando comparado ao grupo salina. No fígado encontramos um aumento na atividade do complexo II, os grupos olanzapina, dieta hipercalórica mais olanzapina e dieta hipercalórica. Quanto à atividade do complexo IV, não obtivemos nenhum aumento estatisticamente significativo entre os grupos no músculo. Entretanto, no fígado a atividade do complexo IV mostrou-se aumentada significativamente no grupo de olanzapina comparado ao grupo salina. Muitos estudos têm mostrado que os efeitos da leptina são mediados pelo fígado (Porter & Brand, 1993). Dessa forma, nossos resultados sugerem um aumento no consumo de oxigênio o que conseqüentemente aumenta a taxa metabólica basal e a atividade no complexo II e o complexo IV.

Dados publicados por Singh et al. (2009) mostram que um aumento de leptina é capaz de reduzir a taxa metabólica basal no fígado de ratos *knock-out (ob/ob)* obesos através de redução de proteínas mitocondriais da cadeia de transporte de elétrons. Esses dados estão de acordo com os nossos achados que mostram um aumento na atividade dos complexos com uma diminuição nos níveis de leptina, quando tratados com olanzapina.

Um estudo de Streck e colaboradores (2007) mostra que a administração crônica de antipsicóticos, incluindo a olanzapina não foi capaz de alterar a atividade do complexo IV em cérebro de ratos. O mesmo estudo mostra apenas uma diminuição na atividade do complexo II em cerebelo de ratos quando tratados com olanzapina. O estresse oxidativo também foi avaliado com o uso de antipsicóticos, mostrando peroxidação lipídica em diferentes regiões cerebrais, provocando a formação de radicais livres, resultando em prejuízo neuronal (Reinke et al. 2004).

A esquizofrenia é uma doença debilitante com déficits cognitivos crônicos e com alto impacto na vida do paciente e de seus cuidadores. Essa pesquisa permitiu concluir que efeitos adversos metabólicos ainda são desafios importantes a serem vencidos pela psicofarmacologia, e a associação entre doença mental e aumento do risco cardiometabólico sugere um papel importante do psiquiatra na avaliação e no monitoramento deste risco associado aos antipsicóticos.

REFERÊNCIAS

ARARIPE NETO AGA; BRESSAN RA; BUSATTO FILHO G. Fisiopatologia da Esquizofrenia: Aspectos Atuais. **Revista de Psiquiatria Clínica** 34: 1335-1342. 2007.

ARRANZ B; ROSEL P; RAMÍREZ N; DUEÑAS R; FERNÁNDEZ P; SANCHEZ JM. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. **Journal Clinical Psychiatry** 65: 1335-1342. 2004.

AZEVEDO CLL; GUIMARÃES LR; LOBATO MI; ABREU PB. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica** 34: 36-38. 2007.

BEAL MF. Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurological illnesses?. **Annals of Neurology** 31: 119-130. 1992.

BEAR MF; CONNORS BW; PARADISO MA. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. In : **A Regulação a Longo Prazo do Comportamento Alimentar**. Artmed Editora, Porto Alegre, pp. 524-541. 2002.

BEN-SHACHAR D. The interplay between mitochondrial complex I, dopamine and Sp1 in schizophrenia. **Journal of Neural Transmission** 9: 319 -5. 2009.

BERG JM; TYMOCZKO JL; STRYER L. **Bioquímica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2004. p.1114.

BERNSTEIN HG; BOGERTS B; KEILHOFF G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia: a review. **Schizophrenia Research** 78: 69-86. 2005.

BIRCH-MACHIN MA; BRIGGS HL; SABORIDO AA; BINDOFF LA; TURNBULL DM. An evaluation of the measurement of the activities of complexes I-IV in the respiratory chain of human skeletal muscle mitochondria. **Biochemical Medicine and Metabolic Biology** 51: 35-42. 1994.

BOWIE CR; HARVEY PD. Schizophrenia from neuropsychiatric perspective. **Mount Sinai Journal of Medicine** 73: 993-998. 2006.

CAMPBELL, M.K. **Bioquímica**. 3.ed. Porto Alegre. Editora Artmed, 2005. p.752.

COCCURELLO R; CAPRIOLI A; GHIRARDI O; CONTI R; CIANI B; DANIELE S; BARTOLOMUCCI A; MOLES A. Chronic administration of olanzapine induces metabolic and food intake alterations: a mouse model of the atypical antipsychotic-associated adverse effects. **Psychopharmacology** 186: 561-571. 2006.

CORDIOLI AV. Psicofármacos. In: **Esquizofrenia** (Padua AC, ed.). Artmed, Porto Alegre, pp. 273-278. 2000.

DANACI AE; SARANDOL A; TANELI F; YURTSEVER F; OZLEN N. Effects of second generation antipsychotics on leptin and ghrelin. **Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry** 32: 1434-38. 2008.

DONNA A; WIRSHING MD; JOSEPH M; PIERRE MD; STEPHEN M; ERHART MD; JENNIFER A. Understanding the new and evolving profile of adverse drug effects in schizophrenia. **The Psychiatric Clinics of North America** 26: 165-190. 2003.

EBENBICHLER C; LAIMER M; KRANEBITTER M; LECHLEITNER M; PATSCH JR; BAUMGARTNER S; EDLINGER M; HOFER A; HUMMER M; RETTENBACHER MA; FLEISCHHACKER WW. The soluble leptin receptor in olanzapine-induced weight gain: results from a prospective study. **Schizophrenia Research** 75: 143-6. 2005.

EDER U; MANGWETH B; EBENBICHLER C; WEISS E; HOFER A; HUMMER M; KEMMLER G; LECHLEITNER M; FLEISCHHACKER WW. Association of olanzapine-induced weight gain with an increase in body fat. **The American Journal of Psychiatry** 158: 1719-22. 2001.

ELKIS H; GAMA C; SUPLICY H; TAMBASCIA M; BRESSAN R; LYRA R; CAVALCANTE S; MINICUCCI W. Consenso brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 30: 77-85. 2008.

ELKIS H; LOUZA MR. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica** 34: 193-197. 2007.

ELMAN I; BORSOOK D; LUKAS SE. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. **Neuropsychopharmacology** 31: 2091–2120. 2006.

FAULKNER G; SOUNDY AA; LLOYD K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. **Acta Psychiatry Scand** 108: 324-32. 2003.

FALOONA GR; SRERE PA. *Escherichia coli* citrate synthase. Purification and the effect of potassium on some properties. **Biochemistry** 8: 4497-4503. 1969.

FISCHER JC; RUITENBEEK W; BERDEN JA; TRIJBELS JM; VEERKAMP JH; STADHOUDERS AM; SENGERS RC; JANSSEN AJ. Differential investigation of the capacity of succinate oxidation in human skeletal muscle. **Clinica Chimica Acta. International Journal of Clinical Chemistry** 153: 23-26. 1985.

GOROBETS LN. Contribution of leptin to the formation of neuroleptic obesity in patients with schizophrenia during antipsychotic therapy. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine** 146: 348-50. 2008.

HARRISON PJ. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. **Brain** 122: 593-624. 1999.

HEALES SJ; BOLAÑOS JP; STEWART VC. Nitric oxide, mitochondria and neurological disease. **Biochimica et Biophysica Acta** 1410: 215-228. 1999.

HENDERSON DC; CAGLIERO E; COPELAND PM; BORBA CP; EVINS E; HAYDEN D; WEBER MT; ANDERSON EJ; ALLISON DB; DALEY TB; SCHOENFELD D; GOFF DC. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. **Archives of General Psychiatry** 62: 19-28. 2005.

JACOB R; CHOWDHURY AN. Metabolic comorbidity in schizophrenia. **Indian Journal of Medical Sciences** 62: 23-31. 2008.

KAPCZINSKI F; QUEVEDO J; IZQUIERDO I. Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos. In: **Esquizofrenia** (Lara DR, Gama CS, Abreu PSB, eds). Artmed, Porto Alegre, pp. 285-297. 2004.

KISS JP; VIZI ES. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. **Trends in Neurosciences** 24: 211-215. 2001.

KORO C; FEDDER D; GILBERT J; WEISS S; MAGDER L; REVICHI D; BUCHANAN R. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipemia in schizophrenia patients. **Archives of General Psychiatry** 59: 1021-1026. 2002.

KRAUS T; HAACK M; SCHULD A; HINZE-SELCH D; POLLMÄCHER T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. **Neuroendocrinology** 73: 243-7. 2001.

KWONN JS; CHOI JS; BAHK WM; KIM CY;KIM CY;SHIN YC; PARK BJ; GEUN C. Weight management program for treatment-emergent weigh gain in olanzapine-treated patients with schizophrenia disorder: a 12-week randomized controlled clinical trail. **Journal Clinical Psychiatry** 67: 547-53. 2006.

LINDENMAYER JP; NATHAN AM; SMITH RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. **Journal Clinical Psychiatry** 23: 30-38. 2001.

LOWRY OH; ROSEBROUGH NJ; FARR AL; RANDALL RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of Biological Chemistry** 193: 265-275. 1951.

MARI JJ; LEITAO RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 22: 15-17. 2000.

MEDEIROS FL; ANDRADE AG; HIROCE VY; ALVES TCTF. Síndrome neuroléptica maligna de paciente em uso de olanzapina. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria** 57: 20-27. 2008

MCQUADE RD; STOCK E; MARCUS R; JODY D; GHARBIA NA; VANVEGGEL S. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. **Journal Clinical Psychiatry** 65: 47-56. 2004.

NASRALLAH HA; NEWCOMER JW. Atypical antipsychotic and metabolic dysregulation: evaluating the risk/benefit equation and improving the standard of care. **Journal Clinical Psychopharmacol** 24: 7-14. 2004.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Lehninger Principles of Biochemistry**. 3.ed. New York: Worth Publishers, 2000.

NEWMAN SC; BLAND RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. **Canadian Journal of Psychiatry** 36: 239-245. 1991.

OGDEN CL; YANOVSKI SZ; CARROLL MD; FLEGAL KM. The epidemiology of obesity. **Gastroenterology** 132: 2087–2102. 2007.

OLIVEIRA IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 22: 19-25. 2000.

PESSAYRE D; FROMENTY B; MANSOURI A. Mitochondrial injury in steatohepatitis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology** 16:1095-1105. 2004.

PESSAYRE D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology** 22: 20-27. 2007.

PORTER R; BRAND M. Body mass dependence of H⁺ leak in mitochondria and its relevance to metabolic rate. **Nature** 362: 628–30. 1993.

PRATT, C.W.; CORNELLY, K. **Bioquímica essencial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.716.

REINKE A; MARTINS MR; LIMA MS; MOREIRA JC; DAL-PIZZOL F; QUEVEDO J. Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. **Neuroscience Letters** 372:157-160. 2004.

REZIN, G.T.; AMBONI, G.; ZUGNO, A.I.; QUEVEDO, J.; STRECK, E.L. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. **Neurochemical Research**. 2008.

ROCCHITTA G; MIGHELI R; MURA MP; GRELLA G; ESPOSITO G; MARCHETTI B; MIELE E; DESOLE MS; MIELE M; SERRA PA. Signaling pathways in the nitric oxide and iron-induced dopamine release in the striatum of freely moving rats: role of extracellular Ca²⁺ and L-type Ca²⁺ channels. **Brain Research** 1047: 18-29. 2005.

RUSTIN P; CHRETIEN D; BOURGERON T; GÉRARD B ; ROTIG A ; SAUDUBRAY JM ; MUNNICK A. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. **Clinica Chimica Acta. International Journal of Clinical Chemistry** 228: 35-51. 1994.

SA JUNIOR AR; SOUZA MC. Avaliação do comprometimento funcional na esquizofrenia. **Revista de Psiquiatria Clínica** 34: 164-168. 2007.

SALUM C; PEREIRA ACCI; GUIMARAES EADBB. Dopamina, óxido nítrico e suas interações em modelos para o estudo da esquizofrenia. **Psicologia: Reflexão e Crítica** 21: 23-30. 2008.

SEEMAN P; KAPUR S. Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 97: 7673-7675. 2000.

SENA EP; SAMPAIO AS; QUARANTINI LC; Oliveira IR. Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria** 25: 253-257. 2003.

SHEITMAN B; BIRD P; BINZ W; AKINLI L; SANCHEZ C. Olanzapine-induced elevation of plasma triglyceride levels. **The American Journal of Psychiatry** 156: 1471-2. 1999.

SINGH A; WIRTZ M; PARKER N; HOGAN M; STRAHLER J; MICHAILEDIS G; SCHMIDT S; VIDAL-PUIG A; DIANO S; ANDREWS P; BRAND M; FRIEDMAN J. Leptin-mediated changes in hepatic mitochondrial metabolism, structure and protein levels. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 31: 13100–13105. 2009.

SMITH RC; LINDENMAYER JP; BARK N; WARNER-COHEN J; VAIDHYANATHSWAMY S; KHANDAT A. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. **International Journal of Neuropsychopharmacology** 8: 183-194. 2005.

STRECK EL; REZIN GT; BARBOSA LM; ASSIS LC; GRANDI E; QUEVEDO J. Effect of antipsychotics on succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities in rat brain. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology** 376: 127-133. 2007.

TANDON R; KESHAVAN MS; NASRALLAH HA. Schizophrenia, "Just the Facts": What we know in 2008. **Schizophrenia Research** 100: 4-19. 2008.

THAKORE JH; MANN JN; VLAHOS I; MARTIN A; REZNEK R. Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders** 26: 137-141. 2002.

TEIXEIRA PJR; ROCHA FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul** 28: 186-196. 2006.

THONNARD-NEWMANN E. Phenothiazines and diabetes in hospitalized women. **American Journal Psychiatry** 124: 978- 982. 1968.

VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. **Fundamentos de bioquímica**. Porto Alegre. Editora Artmed. 2002. p.931.

WALLACE, DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. **Science**. 5: 1482-8. 1999.

WANG HC; CHEN PS; LEE IH; YANG YK; YEH TL; LU RB. Rapid leptin elevation after initiation of olanzapine? **Neuropsychobiology** 54: 182-5. 2006.

WIRSHING D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. **Journal Clinical Psychiatry** 65: 13-26. 2004.

WIRSHING DA; BOYD JA; MENG LR; BALLON JS; MARDER SR; WIRSHING WC. The effects of novel antipsychotic medications on weight gain, glucose, and lipid levels. **The Journal of Clinical Psychiatry** 63: 856-65. 2002.

ANEXO 1 – DIETA DE CAFETERIA

DIETA	COMPONENTES DA DIETA	PESOS	DIAS
1	Biscoito de chocolate Suspiros Cheetos®	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
2	Paçoca Chocolate Biscoito de chocolate	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
3	Amendoim Baconzitos® Suspiros	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
4	Cheetos® Rosquinha de leite Amendoim	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
5	Amendoim Biscoito de chocolate Baconzitos®	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
6	Rosquinha de leite Baconzitos® Amendoim	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
7	Bolacha sortida Batata frita Amendoim	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
8	Chocolate Queijo Paçoca	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
9	Bolacha sortida Pé-de-moleque Queijo	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos
10	Queijo Rosquinha de leite Bolacha sortida	5g de cada componente a cada dia	3 dias seguidos

OBS: Foi acrescentado mais 15g de ração para complementação da dieta.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)