UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação de dados antropométricos, hemodinâmicos e
metabólicos em pacientes esquizofrênicos que utilizam a
olanzapina**

Mauricio Homem de Mello

Ribeirão Preto
2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Avaliação de dados antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos em pacientes esquizofrênicos que utilizam a olanzapina

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Toxicologia para obtenção do Título de
Doutor em Toxicologia

Área de Concentração: Toxicologia.

Orientado: Mauricio Homem de Mello
Orientadora: Profa. Dra. Regina Helena
Costa Queiroz

Ribeirão Preto
2009

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Homem de Mello, Mauricio

Avaliação de dados antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos em pacientes esquizofrênicos que utilizam a olanzapina. Ribeirão Preto, 2009.

96 p. : il. ; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Toxicologia.

Orientadora: Queiroz, Regina Helena Costa.

1. Olanzapina. 2. Avaliação Antropométrica. 3. Distúrbios Metabólicos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mauricio Homem de Mello

Avaliação de dados antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos em pacientes esquizofrênicos que utilizam a olanzapina.

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Toxicologia para obtenção do Título de
Doutor em Toxicologia

Área de Concentração: Toxicologia

Orientadora: Profa. Dra. Regina Helena
Costa Queiroz

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, que me forneceu mais uma chance de conhecê-Lo.

Dedico também à minha família (mãe, obrigado mais uma vez), que me trouxe até aqui, e que formou meu caráter. Obrigado meus irmãos Paula e Felipe por tudo que representam na minha vida.

Dedico especialmente a quem se dedica a mim. Obrigado Marcela (mô), eu sempre soube que seria especial e eterno.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que transformaram esse trabalho em realidade.

Primeiramente minha orientadora Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz, por todo o suporte, apoio, amizade e confiança irrestrita.

Todos do laboratório de Análises Toxicológicas, em especial a grande amiga Sonia Aparecida Carvalho Dreossi e sua irmã querida e sorridente (é de família?!) Gilda Carvalho Gatto. Sem vocês eu estaria ainda brigando com o HPLC (talvez eu tivesse desmontado o outro também...). Cidinha, o sistema é o que mesmo??

Um agradecimento mais que especial à mestranda (que para mim já é guru!) Marina Salviato Balbão. Puxa vida Marina, que sorte a minha ter encontrado você! Acho que eu teria que escrever mais umas cem páginas para te agradecer minimamente o que você merece.

À mestranda Andresa Toledo de Triffoni-Melo meu muito obrigado por toda a competência e disponibilidade. E pelo sorriso enorme e cativante! (que mão precisa, menina!)

À nutricionista Profa. Dra. Grazieli Benedetti Pascoal, professora adjunta do curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, que me explicou tudinho o que eu teria que fazer para recolher e interpretar os dados da antropometria, isso lá em idos de 2005, quando a idéia estava só começando. Obrigado Grazi! (Eu tenho boa memória...)

À equipe médica e de enfermagem do setor de Psiquiatria do HCFMRP-USP. Muito obrigado pelos ensinamentos, pela convivência, e por ajudar TANTO neste trabalho!

Aos funcionários da FCFRP-USP, que, mesmo eu estando à distância nesses últimos tempos, não deixam de dar um abraço quando estou por aqui. Amizade das boas!

Aos meus alunos do Centro Universitário de Itajubá - Universitas, que com suas perguntas e vontade de aprender me fizeram estudar cada vez mais! Obrigado pelo apoio! A IV turma é um espetáculo!

Aos colegas docentes do Centro Universitário de Itajubá – Universitas, obrigado pela convivência saudável, risonha e intelectualmente muito nutritiva!

À família Carvalho e agregados de São José do Alegre, nunca poderia deixar de agradecer pela recepção tão calorosa e boa! Agora tenho madrinha, 13 tios e tias, até tirar leite de vaca eu já sei (ta, eu estou aprendendo, eu sei!). Muito obrigado por tudo! Madrinha, obrigado pelos ensinamentos! Marco, Marcelo, Maria Inês (Marines?!), Isaías, Benita, Sebastião, Marcos e Gláucia, Tiagão meu brother, Lara, Luiza, Hugo, Alanna, Juju, Juninho, Sáder (vai violão!), nossa, é muita gente, com certeza esqueci de alguém. Sinta-se lembrado e agradecido!

Gostaria de agradecer em particular os 17 pacientes e familiares que aceitaram participar dessa pesquisa, mesmo estando em uma situação complexa de se lidar emocionalmente, ainda se dispuseram a entender o trabalho e aceitaram participar de maneira bastante dedicada. Espero que os frutos desse trabalho possam ser úteis para vocês.

Agradecimentos especiais também à FAPESP, que fomentou e ainda dá suporte a este trabalho, na forma de verba para projeto de pesquisa.

Epígrafe

“Nunca desencoraje quem faz
progressos contínuos,
não importando quão
lentamente o faça”.

Platão

RESUMO

HOMEM DE MELLO, M. **Avaliação de dados antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos em pacientes esquizofrênicos que utilizam a olanzapina.** 2009. 96f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

A olanzapina é um fármaco antipsicótico atípico utilizado no tratamento da esquizofrenia. Como efeitos adversos relacionados ao seu uso, encontram-se obesidade, hiperlipidemia, Diabetes Mellitus tipo II, entre outros. O presente trabalho avaliou os efeitos adversos passíveis de desenvolvimento em pacientes esquizofrênicos que fazem uso deste medicamento, avaliando o indivíduo antes de começar o tratamento, 30 e 60 dias após o início (T0, T1 e T2) através de dosagens antropométricas (peso, IMC, circunferência abdominal e porcentagens de tecido adiposo no organismo), hemodinâmicas (pressão arterial, frequência cardíaca), perfil lipídico (colesterol total, LDL-col, HDL-col e triglicérides), glicêmico (resistência à insulina – HOMA-R, QUICKI e razão G/I; glicemia de jejum) e bioquímico (avaliação da função renal, hepática e dosagem de homocisteína, um marcador de risco cardiovascular). A olanzapina plasmática foi dosada nos mesmos tempos com intenção de se buscar uma correlação de dose-resposta (efeito adverso). A análise estatística foi realizada com auxílio dos "softwares" Graphpad Instat e Statgraphics, para o estudo e análise das médias (ANOVA), e análise de comparação múltipla entre os grupos (Tukey-Kramer). O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$. Para os grupos sem diferença estatística relevante, foram utilizadas técnicas de estatística descritiva para se observar diferenças mais sutis ou com relevância clínica. As altas concentrações plasmáticas encontradas não foram concordantes com os estudos prévios de outros autores, já que não foram mais propensos a desenvolver ganho de peso. Este efeito adverso foi encontrado no nosso grupo, porém sem apresentar uma correlação direta com a concentração plasmática.

ABSTRACT

HOMEM DE MELLO, M. **Evaluation of anthropometric, hemodynamic and metabolic data in schizophrenic patients using olanzapine.** 2009. 096p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

The olanzapine is an atypical antipsychotic drug used to treat schizophrenia. The adverse effects related to its use are obesity, hyperlipidemia, diabetes mellitus type II and others. This study evaluated the adverse effects likely to develop in schizophrenia patients who use this drug, assessing the individual before starting treatment, 30 and 60 days after the start (T0, T1 and T2) by anthropometric measurements (weight, BMI, waist circumference and percentage of fat in the body), hemodynamic (blood pressure, heart rate), lipid profile (total cholesterol, LDL-c, HDL and triglycerides), glucose (insulin resistance - HOMA-R, QUICKI, G/I ratio and fasting plasma glucose) and biochemical (measurement of renal function, liver and determination of homocysteine, a marker of cardiovascular risk). The olanzapine plasma was measured at the same time looking for a dose-response (effect) correlation. Statistical analysis was performed using the "software" Statgraphics and GraphPad Instat for the study and analysis of means (ANOVA) and analysis of variance between groups (Tukey-Kramer). The significance level was set at $p < 0.05$. For groups without statistical significant difference were used descriptive statistical techniques to observe more subtle differences or clinical relevance. The high plasma concentrations found were not consistent with previous studies of other authors, since there were more likely to develop weight gain. This adverse effect was found in our group, but without a direct correlation with plasma concentration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Metabolismo da homocisteína em homens e animais.....	09
Figura 2 – Estrutura química da olanzapina.....	15
Figura 3 – Rotas metabólicas da olanzapina.....	18
Figura 4 – Regulação neuro-hormonal do apetite e da saciedade.....	22
Figura 5 – Metodologia de preparação de amostra para quantificação de olanzapina.....	33
Figura 6 – Metodologia de derivatização da homocisteína.....	36
Figura 7 – Curva de Calibração para Dosagem da homocisteína.....	56
Figura 8 – Determinação sérica da homocisteína.....	57
Figura 9 – Curva de calibração da olanzapina.....	58
Figura 10 – Determinação da concentração plasmática de olanzapina.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da obesidade através do IMC.....	5
Tabela 2 – Características antropométricas de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina.....	40
Tabela 3 – Análise da variação de massa corporal de pacientes que utilizaram a olanzapina.....	43
Tabela 4 – Análise da variação do Índice de Massa Corporal (IMC) de pacientes que utilizaram a olanzapina.....	43
Tabela 5 – Análise da variação do percentual de gordura corporal calculado pelo método das dobras cutâneas.....	43
Tabela 6 – Análise da variação do percentual de gordura corporal calculado pelo método da bioimpedância.....	44
Tabela 7 – Perfil lipídico de pacientes esquizofrênicos que utilizaram olanzapina.....	46
Tabela 8 – Análise da variação da concentração de colesterol sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina.....	47
Tabela 9 – Análise da variação da concentração de triglicérides sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina.....	48
Tabela 10 – Análise da variação da concentração de HDL-col sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina.....	48
Tabela 11 – Análise da variação da concentração de LDL-col sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina.....	48
Tabela 12 – Perfil glicêmico e de resistência à insulina de pacientes esquizofrênicos que utilizaram olanzapina.....	49
Tabela 13 – Análise da variação da resistência periférica à insulina (HOMA-R) de pacientes que utilizaram a olanzapina.....	50
Tabela 14 – Análise da variação da sensibilidade periférica à insulina pelo cálculo do QUICKI.....	51
Tabela 15 – Análise da variação da resistência periférica à insulina pelo cálculo da razão G/I.....	51
Tabela 16 – Provas da função hepática de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina.....	52
Tabela 17 – Provas da função renal (e outras) de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALP - Fosfatase Alcalina
ALT - Alanina Amino Transferase
ARC - Núcleo Arqueado Hipotalâmico
AREP - Ambulatorio de reabilitação psicossocial
AST - Aspartato Amino Transferase
BZD - Benzodiazepínicos
CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CYP - Citocromo P450
DAC - Doença Arterial Coronariana
DCV - Doença Cardiovascular
DM II - Diabetes Mellitus tipo II
DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais, 4ª edição.
EPQU-HCFMRP - Enfermaria de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FAZ - Enzima Ácido Graxo Sintase
FCFRP-USP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GABA - Ácido Gama Amino Butírico
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
HCy - Homocisteína
HDL-col - Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA-R - Homeostasis Model Assessment
IMC - Índice de Massa Corporal
NAC - N-acetilcisteína
OMS - Organização Mundial de Saúde
PA - Pressão Arterial
PLP - Piridoxal-5'-Fosfato
POMC - Preopiomelanocortina
QUICKI - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SAM - Adenosilmetionina
SBD-F - 7-fluorbenzeno-2-oxa-1-3-diazol-4-sulfonado
TCA - Ácido Tricloroacético
TCEP - Tris(carboxietil)fosfina
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THF - Tetraidrofolato
UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto
VLDL-col - Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
 α -MSH - Hormônio Estimulante alfa-Melanócito
 γ -GT - Gama Glutamil Transferase

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstracto	ii
Lista de Figuras	iii
Lista de Tabelas	iv
Lista de Abreviaturas e Siglas	v
SUMÁRIO	vi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Obesidade	1
1.1.1. Conceitos e Etiologia da Obesidade	1
1.1.2. Classificação e Mensuração da Obesidade	2
1.1.3. Comorbidades Associadas à Obesidade	6
1.2. Esquizofrenia	10
1.3. Obesidade e resistência à insulina induzida por fármacos antipsicóticos	12
1.4. Olanzapina	14
1.4.1. Farmacocinética	15
1.4.2. Farmacodinâmica	17
1.5. Controle Neuro-Hormonal da ingestão alimentar	20
1.6. Justificativa	21
2. OBJETIVOS	23
2.1. Objetivo Geral	23
2.2. Objetivos Específicos	23
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
3.1. Casuística	24
3.2. Protocolo Clínico	25
3.3. Determinação dos dados antropométricos e hemodinâmicos	26
3.4. Determinação dos parâmetros bioquímicos	27
3.5. Determinação da Olanzapina Plasmática	28
3.5.1. Análise Cromatográfica	28
3.5.2. Curva padrão	29
3.6. Determinação da Homocisteína	31
3.6.1. Análise Cromatográfica	31
3.6.2. Curva padrão e procedimento de derivatização	32
3.7. Análise estatística	34
4. RESULTADOS	35
4.1. Pacientes	35
4.2. Análises Antropométricas	35
4.3. Parâmetros bioquímicos	40
4.3.1. Perfil Lipídico	40
4.3.2. Perfil glicêmico e resistência à insulina	44
4.3.3. Provas de Função Hepática e Pancreática	47
4.3.4. Provas de Função Renal e outros	49
4.4. Dosagem da Homocisteína Sérica (Hcy)	52
4.5. Dosagem da concentração plasmática de olanzapina	53
5. DISCUSSÃO	55
6. CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS	62
ANEXO I	Erro! Indicador não definido.
ANEXO II	Erro! Indicador não definido.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Obesidade

1.1.1. Conceitos e Etiologia da Obesidade

A obesidade, ao longo do tempo, tem recebido várias definições, entre elas podemos destacar algumas, como o “excesso de gordura corporal” ou ainda “peso 20% acima do ideal”. Entretanto, na própria literatura não existe uma definição precisa a respeito do que é “ideal” ou o que é “excesso” (HIRSCH, 1997).

A obesidade pode também ser definida como o excesso de tecido adiposo, entretanto, não existe uma definição clara sobre a quantidade normal de gordura que um indivíduo deve possuir (MACDONALD, 2000). É considerada uma doença crônica, desde 1985, segundo o Consenso do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (EUA). Essa patologia pode estar associada a outros fatores de risco, podendo ser considerada como uma das principais responsáveis por aproximadamente 300 mil óbitos por ano nos EUA, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 1995; GREENWAY et al., 2000).

A obesidade foi conceituada durante o Congresso Latino-Americano de Obesidade de 1998 como sendo “uma enfermidade crônica que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura, a tal nível que comprometa a saúde do indivíduo”, e geralmente está relacionada a hábitos alimentares incorretos, sedentarismo e consumo de alimentos com alto valor calórico (CONSENSO LATINO AMERICANO SOBRE OBESIDADE, 1998).

A quantidade de gordura presente na dieta da maioria das pessoas aumentou durante os últimos 50 anos, tornando, dessa forma, a dieta inapropriada. Portanto, os hábitos alimentares podem ser considerados como o principal fator responsável pelo aumento da prevalência da obesidade. Aliada à dieta inadequada, o baixo nível de atividades físicas praticado pela maioria da população colabora para explicar o aumento do peso corpóreo dos indivíduos (MACDONALD, 2000).

A obesidade, portanto, pode ser considerada uma patologia multi-fatorial. As cinco principais causas de obesidade no mundo são:

- 1) hábitos alimentares inadequados;
- 2) inatividade física;
- 3) obesidade secundária a alterações neuroendócrinas, como síndrome hipotalâmica, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, ovário policístico, hipogonadismo, déficit de hormônio de crescimento, hiperinsulinismo ou resistência periférica a insulina.
- 4) obesidade secundária a utilização de fármacos, como glicocorticóides, antidepressivos, lítio, antiepilépticos, fenotiazidas, medroxiprogesterona e antipsicóticos atípicos
- 5) obesidade de causa genética (CONSENSO LATINO AMERICANO SOBRE OBESIDADE, 1998).

1.1.2. Classificação e Mensuração da Obesidade

A obesidade pode ser classificada de acordo com a distribuição de gordura corporal, como se segue:

- 1) **Abdominal**: caracteriza-se pelo acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, podendo estar associada, na maioria das vezes, com distúrbios metabólicos. Além disso, essa distribuição é mais comum em homens ou mulheres pós-menopáusicas.
- 2) **Ginecóide**: caracteriza-se pelo acúmulo de tecido adiposo na região infra-umbilical, podendo acarretar problemas, principalmente, nas articulações. A incidência desse tipo de obesidade torna-se mais comum em mulheres pré-menopáusicas.
- 3) **Universal**: caracteriza-se pela distribuição uniforme de tecido adiposo por todo o corpo (CONSENSO LATINO AMERICANO SOBRE OBESIDADE, 1998).

A obesidade pode ser mensurada através de métodos antropométricos (perímetro, dobras cutâneas, densidade corporal, água corporal total, impedância bioelétrica tetrapolar, interactância infravermelha, ativação de nêutrons, tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e absorciometria de fótons) ou através de exames laboratoriais (hemograma, uréia, creatinina, ácido úrico, glicemia, colesterol total e frações e triglicérides) (GOKCEL, et al., 2002).

Entretanto, em nível ambulatorial, a determinação do índice de massa corpóreo (IMC), obtido através da razão entre peso (Kg) e o quadrado da altura (m), tem permitido definir para homens (na faixa etária de 20 a 25 anos) e mulheres (na faixa etária de 19 a 24 anos) valores médios de referência correspondentes a 22,5 Kg/m² e 21,5 Kg/m², respectivamente. Esses valores de referência permitem classificar os pacientes em obesos ou não obesos. Entretanto, o IMC não distingue massa muscular de tecido adiposo, podendo levar a diagnósticos inadequados, e,

freqüentemente, torna-se necessário recorrer a outros critérios de avaliação de obesidade, já citados anteriormente (GOKCEL, et al., 2002).

A Tabela 1 apresenta a classificação da obesidade baseada no IMC e em riscos de comorbidades (CONSENSO LATINO AMERICANO SOBRE OBESIDADE, 1998).

Tabela 1 - Classificação da obesidade através do IMC, segundo o Consenso Latino-Americano de Obesidade, 1998.

Classificação da Obesidade	IMC (Kg/m²)	Risco de Comorbidades
Baixo peso	até 18,5	Baixo
Normal	de 18,5 a 24,9	Médio
Sobrepeso	de 25,0 a 29,9	Aumentado
Obesidade grau I	de 30,0 a 34,9	Moderado
Obesidade grau II	de 35,0 a 39,9	Severo
Obesidade grau III	acima de 40,0	Muito severo

As categorias de IMC apresentadas na tabela 1 foram calculadas de acordo com os dados estatísticos que relacionam o trinômio: qualidade de vida, obesidade e riscos à saúde. Esses cálculos foram realizados em milhares de voluntários nos EUA, portanto alguns grupos étnicos isolados podem requerer valores especiais de IMC (MACDONALD, 2000).

Uma outra variável que está sendo recomendada para avaliação da obesidade intra-abdominal (visceral) está relacionada a circunferência abdominal, aferida, segundo a OMS, na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca em posição de inspiração. Do ponto de vista quantitativo, valores superiores a 102 e 88 cm para homens e mulheres respectivamente, podem aumentar as

chances do aparecimento de comorbidades relacionadas a obesidade (LEAN et al., 1995; MACDONALD, 2000; GOKCEL et al., 2002; NIH, 2002).

Como os métodos antropométricos de avaliação da obesidade possuem algumas limitações, foi sugerido por ELLIS (2000) a utilização de outros tipos de análises eletrônicas associadas a estes métodos, como a bioimpedância (impedância bioelétrica). A vantagem da bioimpedância é reduzir os erros dependentes do operador e o seu funcionamento está baseado nas propriedades elétricas dos tecidos do organismo, pois, o aparelho gera uma corrente elétrica de baixa voltagem, que se desloca através do corpo entre dois eletrodos colocados no indivíduo. (ELLIS, 2000).

Este método, porém, tem a desvantagem de exigir adequação de diversos parâmetros para sua exatidão. Devem ser considerados o estado de hidratação do indivíduo, o uso de cafeína, álcool, diuréticos, a realização de exercícios físicos, o estado de preenchimento da bexiga, o jejum, a presença de metais no organismo (próteses por exemplo), a temperatura do indivíduo e mesmo a posição dos eletrodos (HOUTKOOPE et al., 1996).

Assim, métodos antropométricos de medição indireta da porcentagem de gordura corporal, através da avaliação das pregas cutâneas, podem-se constituir em parâmetros adicionais associados à bioimpedância, para melhor caracterização da obesidade.

Equações para a predição da quantidade de gordura corporal baseadas na avaliação das pregas cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca foram desenvolvidas por diversos autores, sendo que as equações de FRISANCHO, 1990, DURNIN e WOMERSLEY, 1974 e JACKSON e POLLOCK, 1978 e 1980 são as mais utilizadas. Mais recentemente PETERSON et al., 2003 desenvolveram um conjunto

de equações baseadas nos modelos dos autores anteriores, que trouxe maior precisão à análise, por envolver parâmetros como idade, sexo e IMC que são importantes e que eram ignorados parcialmente pelas antigas equações.

Pode-se então calcular a porcentagem de gordura corporal, da seguinte maneira:

Para homens:

$$\%GC = 20,94878 + (I \times 0,1166) - (h \times 0,11666) + (S4 \times 0,42696) - (S4^2 \times 0,00159)$$

Para mulheres:

$$\%GC = 22,18945 + (I \times 0,06368) + (IMC \times 0,60404) - (h \times 0,14520) + (S4 \times 0,30919) - (S4^2 \times 0,00099562)$$

Onde %GC = porcentagem de gordura corporal; I = idade; h = altura em cm; S4 = somatória das 4 pregas cutâneas (bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca) e IMC = índice de massa corporal (PETERSON et al., 2003)

1.1.3. Comorbidades Associadas à Obesidade

Em muitos países, independentemente do estágio sócio-econômico, o aumento progressivo de obesidade, observado nas últimas décadas, confere a esta patologia, na atualidade, uma grande preocupação em termos de saúde pública. A obesidade está relacionada a um aumento no índice de mortalidade, podendo originar outros problemas de saúde secundários, tais como o Diabetes Mellitus tipo II (DM II), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Dislipidemias, Doenças Cardiovasculares (DCV), Câncer, Osteoartrite, diminuição da capacidade pulmonar, Síndrome da apnéia noturna e Doença da vesícula biliar (DIEHL, 1991; PUCCINI et al., 1996; COLLAZO-CLAVELL, 1999).

As doenças associadas à obesidade, na maioria das vezes, produzem um impacto altamente negativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes (FONTAINE et al., 1996; RICHARDS et al., 2000; HILL & BILLINGTON, 2002).

A obesidade também pode estar relacionada a um aumento no número de problemas de saúde mental, como depressão, baixa auto-estima devido à imagem corporal e outras patologias (STUNKARD & WADDEN, 1992; RICHARDS et al., 2000; HILL & BILLINGTON, 2002).

O acúmulo de gordura na região abdominal está estreitamente relacionado com a resistência periférica à insulina, e esses pacientes possuem maiores riscos de desenvolverem DM II, HAS e Dislipidemias, aumentando o risco de mortalidade (KISSEBAH & KRAKOWER, 1994).

Além destes problemas, o mundo moderno também procura dar ênfase aos valores estéticos, e sem dúvida alguma, a obesidade tem ocasionado vítimas de exclusão da sociedade que está cada vez mais exigente (PUCCINI et al., 1996; COLLAZO-CLAVELL, 1999).

Um indivíduo com IMC igual a 30 kg/m^2 tem duas vezes mais chances de sofrer morte prematura, quando comparado a um indivíduo com o valor de IMC situado entre 20 e 25 Kg/m^2 (McGOEY et al., 1990).

Recentemente, a OMS enfatizou a importância que representa o estudo da obesidade, especialmente para identificar populações de risco, auxiliar nas políticas públicas de saúde e criar um banco de dados para posterior monitorização dos programas de controle a serem implantados (MOTA et al., 1993; ONIS et al., 1993; WHO, 2000).

1.1.3.1. A homocisteína

Outro fator que pode ser relacionado à obesidade é o nível elevado de homocisteína. Dados conflitantes tem sido publicados com relação a associação entre obesidade e concentração total de homocisteína (MARCHESINI et al., 2002).

A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico, não constituinte de proteína, cujo metabolismo está na intersecção de dois caminhos metabólicos: remetilação e transulfuração (SELHUB, 1999), como demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Metabolismo da homocisteína em homens e animais. SAM: S-adenosilmetionina; THF: tetrahydrofolato; PLP: piridoxal-5'-fosfato (SELHUB, 1999).

Estudos sobre a regulação do metabolismo da homocisteína demonstraram que a utilização de moléculas dessa substância pelos caminhos metabólicos da remetilação e da transulfuração é regulada pela nutrição. Dois estudos demonstraram que quando há modificação no consumo de grupos metílicos lábeis (isto é, metionina e colina), a síntese “de novo” dos grupos metílicos da metionina é afetada (MUDD et al., 1975 e MUDD et al., 1980, *apud* SELHUB, 1999).

Quando uma dieta contendo níveis basais de metionina foi administrada, os grupos funcionais da homocisteína eram reciclados cerca de 1,5 a 2 vezes antes de serem catabolizados através da via de transulfuração. Quando a concentração de metionina na dieta era reduzida à metade, o número de ciclos por grupo funcional da homocisteína dobrava. Inversamente, quando metionina em excesso era oferecida na dieta, a reciclagem da homocisteína caía abaixo dos níveis basais. Alterações semelhantes às mudanças dos níveis de metionina na dieta foram observados em ratos (ELORANTA et al., 1990, *apud* SELHUB, 1999)

Em humanos, 15-20 μmol de homocisteína são sintetizados por dia, mas grande parte é convertida a cisteína ou a metionina, de forma que no plasma encontram-se concentrações que variam entre 5-15 μmol . Níveis acima deste citado são considerados como hiperhomocisteinemia, que pode ser classificada como moderada (15-30 μmol), intermediária (30-100 μmol) ou severa (maior que 100 μmol) (KANG et al., 1992).

Níveis elevados de homocisteína podem ocorrer como resultado de alterações no metabolismo, deficiência nutricional de vitaminas (B6, B12 e folatos), de doenças (DM II, falência renal crônica, tumores malignos, leucemia linfoblástica aguda, hipotireoidismo), de fatores fisiológicos (idade, sexo), de medicamentos (metotrexato, fenitoína, carbamazepina, óxido nítrico, teofilina, metformina, diuréticos

tiazídicos, etc.) ou, ainda, devido ao estilo de vida como tabagismo, alcoolismo, consumo de café e inatividade física (DUCROS et al, 2002).

A hiperhomocisteinemia é um fator de risco independente para DAC, e, adicionalmente pode atuar de forma sinérgica para outros fatores de risco, induzindo a disfunção vascular e acarretando aterosclerose e trombose. Em 1969, foi descrita uma observação clínica correlacionando concentrações elevadas de homocisteína plasmática com doença vascular (McCULLY, 1969). Relatou trombose arterial extensa e aterosclerose grave em duas autópsias de crianças com concentrações elevadas de homocisteína plasmática e homocistinúria. Com base nessas observações, propôs que níveis elevados de homocisteína poderiam causar doença vascular aterosclerótica. (MOHAMED et al., 2000, TAVARES et al., 2000)

Algumas observações realmente sugerem papel importante para a homocisteína no desenvolvimento de doença vascular, pois ela pode promover oxidação do LDL-colesterol, proliferação de células musculares lisas, ativação de plaquetas e fatores de coagulação, e disfunção endotelial. Portanto, alterações no metabolismo da homocisteína têm papel potencial na patogênese da aterosclerose e outras condições, tais como trombose venosa. (EICHINGER et al., 1998, TAVARES et al. 2000). Um aumento de 1 μmol de homocisteína no plasma está relacionada com um aumento do risco de DAC em 10-20% (DUCROS et al, 2002).

1.2. Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma patologia que começou a ser melhor caracterizada no final do século XIX, com o psiquiatra alemão Emil Kraepelin. Inicialmente foi denominada *dementia praecox*, sendo que após duas décadas de pesquisa,

aproximadamente, e 8 edições de seu livro “*Lehrbuch der Psychiatrie*”, o termo esquizofrenia (do grego *mente dividida*), sugerido pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler, começou a ser utilizado. Inicialmente caracterizava-se pela apresentação de quatro sintomas básicos: a perda das associações, crises afetivas, ambivalência e autismo. Estes sintomas foram largamente utilizados pelos clínicos até meados do século XX, quando em 1957, os critérios de Kraepelin foram substituídos por novos, desenvolvidos por outro psiquiatra alemão, Kurt Schneider (BAN, 2004).

Schneider afirmou que o diagnóstico da esquizofrenia dependia da observação dos seguintes parâmetros nos pacientes: audição de vozes, com elas argumentando, discutindo ou simplesmente comentando os pensamentos do paciente, perda ou esvaziamento de pensamento, percepções delirantes e outras experiências envolvendo volição, afeto e impulso automatizados. Estes são os critérios adotados até os dias atuais pelo código da Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição (CID-10). Já o diagnóstico do Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais, 4ª edição (DSM-IV), adota como critérios os delírios, as alucinações, o discurso e o comportamento desorganizado, além de sintomas negativos, como a falta de lógica, de vontade e flutuação afetiva (BAN, 2004).

Uma série de substâncias foi utilizada na tentativa de se tratar a esquizofrenia. No século XIX, a utilização de morfina, hidrato de cloral ou brometo de potássio era bastante comum. O objetivo da terapêutica baseava-se principalmente na tentativa de deixar o paciente sonolento, letárgico, ou mesmo dormindo, para evitar seus surtos agressivos (BAN, 2004).

No começo dos anos 50 do século XX, porém, foi introduzido na terapêutica da esquizofrenia um novo fármaco, a clorpromazina. Estudos posteriores mostraram

que tanto a clorpromazina como outros fármacos que foram introduzidos em sequência tinham em comum a afinidade pelos receptores D_2 de dopamina, bloqueando-os. Percebeu-se também uma afinidade pelos receptores de serotonina ($5-HT_2$). Os primeiros agentes antipsicóticos desenvolvidos a partir da clorpromazina apresentam uma afinidade maior pelos receptores D_2 do que pelos $5-HT_2$. Já os mais novos, apresentam afinidade intermediária ou leve para os receptores D_2 e $5-HT_2$. Sabe-se que quanto maior a afinidade pelos receptores D_2 maiores serão também os efeitos adversos extrapiramidais (STONE e PILOWSKY, 2007).

Os novos antipsicóticos, denominados de atípicos justamente pela sua incidência menor de efeitos extrapiramidais, trouxeram novas perspectivas no tratamento da esquizofrenia, uma vez que são bem tolerados e bastante eficazes. Essa tolerância, porém, se dá em relação aos efeitos motores. Vários outros efeitos adversos puderam ser observados, como por exemplo, os distúrbios endócrino-metabólicos desencadeados por essas substâncias (STONE e PILOWSKY, 2007).

1.3. Obesidade e resistência à insulina induzida por fármacos antipsicóticos

Com prevalência em torno de 1% da população mundial (McGUFFIN et al., 1995), a esquizofrenia tem um tratamento multifatorial. Um dos pontos inclui o uso de fármacos de ação antipsicótica, sendo que o aumento de peso é um efeito adverso observado freqüentemente nessas terapias, tanto em adolescentes como em adultos (ALLISON et al., 1999a; RATZONI et al., 2002).

Enquanto a maioria dos antipsicóticos convencionais produz um ganho de peso apenas modesto (KLETT et al., 1960), os antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina e quetiapina) estão associados a um ganho de peso mais

acentuado (BASSON et al., 2001). Testes clínicos de eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos mostraram que 50% a 80% dos pacientes apresentaram incremento de peso, alcançando valores de até 20% de aumento de peso em relação ao peso inicial (BRIFFA e MEEHAN, 1998; ALLISON, 1999a; ALLISON, 1999b).

A olanzapina é capaz de diminuir as capacidades lipolíticas dos adipócitos, e alterar a expressão gênica da lipase hormônio-sensível (HSL) e da ácido graxo sintase (FAS), reprimindo a primeira, e estimulando a produção da segunda (MINET-RINGUET, 2007).

O aumento de peso é um fator freqüente de não adesão aos fármacos antipsicóticos, além de contribuir potencialmente ao aumento de comorbidades, incluindo a intolerância à glicose, DM II e apnéia do sono (DIEHL, 1991; PUCCINI et al., 1996; COLLAZO-CLAVELL, 1999).

Foi demonstrado, porém, que o efeito de resistência à insulina induzida pela olanzapina e pela clozapina pode acontecer antes mesmo do ganho de peso induzido por esses fármacos, devido primariamente à resistência hepática à insulina (HOUSEKNECHT, 2007).

Os antipsicóticos atípicos têm efeitos diferenciais, alterando diretamente a ação celular da insulina e também o metabolismo dos adipócitos. A clozapina e a olanzapina são capazes de alterar o transporte de glicose estimulado pela insulina em determinados tipos celulares, enquanto que a risperidona e a clozapina diminuem o processamento de glicose em culturas primárias de adipócitos de ratos (VESTRI et al., 2006).

1.4. Olanzapina

A olanzapina é um medicamento da classe dos antipsicóticos atípicos, que inclui, entre outros, a clozapina, a risperidona, a ziprasidona e o aripiprazol. Estes fármacos são utilizados numa ampla variedade de desordens psiquiátricas severas. Suas aplicações incluem tratamentos de curto prazo de psicoses agudas, desordens maníaco e psicótico-depressivas, assim como em estados agitados de delírio e demência, além dos tratamentos de longo prazo nas desordens psicóticas crônicas como a esquizofrenia (GARDNER et al., 2005).

Quimicamente a olanzapina é a 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepina (Figura 2), um tiobenzodiazepínico que assim como os outros de sua classe, apresentam alta afinidade pelos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (MOORE et al., 1992).

Figura 2 – Estrutura química da olanzapina

1.4.1. Farmacocinética

1.4.1.1. Absorção e Distribuição

Após administração oral, a olanzapina é bem absorvida e alcança picos de concentração plasmática em cerca de 6 horas. Sofre extensivo metabolismo de primeira passagem, eliminando aproximadamente 40% da dose administrada antes de alcançar a circulação sistêmica. A alimentação não interfere na taxa ou extensão da absorção da olanzapina (CALLAGHAN et al., 1999).

A olanzapina apresenta cinética linear dentro da margem terapêutica de dosagem. Seu tempo de meia-vida varia entre 21 a 54 horas (5-95%; média de 30 horas), e seu clearance plasmático aparente varia entre 12 a 47 L/h (5-95%, média de 25L/h) (ELI LILLY, 2008).

Quando administrada uma vez ao dia, a olanzapina alcança concentrações plasmáticas de equilíbrio (*steady state*) em cerca de uma semana. Essas concentrações plasmáticas são, normalmente, cerca de duas vezes maiores do que aquelas alcançadas após dose única de olanzapina. A concentração plasmática, tempo de meia-vida e *clearance* da olanzapina podem variar entre os indivíduos, de acordo com o gênero, idade e seus padrões de tabagismo (ELI LILLY, 2008).

A olanzapina é extensivamente distribuída pelo corpo, apresentando um volume de distribuição de aproximadamente 1000 L. No intervalo de 7 a 1100 ng/mL liga-se 93% às proteínas plasmáticas, primariamente à albumina e à glicoproteína α_1 ácida (ELI LILLY, 2008).

1.4.1.2. Metabolismo e Eliminação

A olanzapina é amplamente metabolizada, sendo que somente 7% de uma dose oral única é encontrada na urina na forma de fármaco não alterado. Aproximadamente 57% e 30% da dose administrada é encontrada na urina e nas fezes, respectivamente, na forma de olanzapina inalterada e metabólitos. Após doses múltiplas, os principais metabólitos presentes na circulação são a olanzapina 10-N-glicuronil e a olanzapina 4'-N-desmetil (Figura 3), na proporção de 44% e 31%, aproximadamente, no estado de equilíbrio. Ambos metabólitos carecem de atividade farmacológica nessas concentrações (CALLAGHAN et al., 1999).

A glicuronidação direta e oxidação mediada pelo citocromo P450 (CYP) são os passos metabólicos primários para a olanzapina. Os estudos “*in vitro*” sugerem que as isoformas 1A2 e 2D6 do CYP, além do sistema flavina monooxigenase estão envolvidos na oxidação da olanzapina. “*In vivo*”, porém, a oxidação mediada pelo CYP 2D6 aparenta não ser tão relevante, uma vez que o *clearance* da olanzapina não se reduz em indivíduos com deficiência dessa enzima (ELI LILLY, 2008).

Figura 3 – Rotas metabólicas da olanzapina. CYP = Citocromo P-450. FMO3 = Flavina Mono Oxigenase. UDPGT = Uridina Difosfato Glicuronil Transferase. Adaptado de: CALLAGHAN et al., 1999.

1.4.2. Farmacodinâmica

A olanzapina é um antagonista seletivo monoaminérgico, com afinidade pelos receptores de serotonina (5-HT_{2A/2C}; 5-HT₆), dopamina D₁₋₄, histamina H₁, e receptores α 1 adrenérgicos. Antagoniza também, com afinidade moderada, os receptores de serotonina 5-HT₃ e os muscarínicos M₁₋₅. A olanzapina se liga de maneira fraca aos receptores GABA_A, Benzodiazepínicos (BZD) e aos receptores β -adrenérgicos (ELI LILLY, 2008).

O mecanismo pelo qual a olanzapina tem ação terapêutica na esquizofrenia é desconhecido. Supõe-se que a atividade se dê pelo antagonismo aos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (5-HT₂). O antagonismo aos outros receptores acima descritos pode explicar alguns de seus outros efeitos terapêuticos e adversos. O antagonismo aos receptores muscarínicos M₁₋₅ pode explicar os efeitos anticolinérgicos. O antagonismo aos receptores de histamina H₁ pode explicar a sonolência observada durante o uso desse fármaco. Já o antagonismo aos receptores α 1 adrenérgicos pode explicar a hipotensão ortostática observada (ELI LILLY, 2008).

A vantagem dos antipsicóticos atípicos, e razão para sua introdução em larga escala na terapêutica, está na menor incidência de efeitos extrapiramidais (tremores, distonia, hipocinesia, acatisia, síndrome extrapiramidal, entre outros, causados pelo bloqueio dos receptores de dopamina D₂ nos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais) induzidos por estes, em relação aos antipsicóticos convencionais (MATSUI-SAKATA et al., 2005).

Os efeitos adversos associados ao uso da olanzapina descritos em literatura incluem: ganho de peso, resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemias e DM II (NEWCOMER, 2004). Entre estes efeitos, o ganho de peso tem grande significância, já que o mesmo, associado à obesidade, é fator conhecido para o surgimento da hiperlipidemia e de outros transtornos endócrino-metabólicos. Assim, o ganho de peso associado ao uso de antipsicóticos atípicos como a olanzapina se torna crítico por induzir situações de risco cardiovascular em seus usuários, normalmente pacientes esquizofrênicos, que já possuem um risco de mortalidade por doença cardiovascular duas vezes maior que na população normal (MEYER e KORO, 2004).

Em trabalho realizado com a olanzapina, houve indução do ganho de peso em quase 80% dos pacientes analisados, sendo que um terço destes apresentou ganho de peso a uma taxa de 1% do IMC por semana, sendo que no fim de 8 semanas a média de IMC do grupo de pacientes analisados que desenvolveram ganho de peso já se encontrava na faixa de obesidade (HENNEN et al., 2004).

Vários mecanismos foram propostos para o ganho de peso devido ao uso de antipsicóticos atípicos como a olanzapina, mesmo que sua relevância para a indução de hiperlipidemia ainda não esteja totalmente esclarecida. O antagonismo aos receptores de histamina H_1 é bem conhecido por causar ganho de peso presumivelmente devido ao aumento de apetite. A associação entre a alta afinidade pelo receptor H_1 e o ganho de peso é encontrada entre vários agentes psicotrópicos (KROEZE et al., 2003).

O antagonismo aos receptores serotoninérgicos $5-HT_{2c}$ poderia exercer papel adicional na responsabilidade pelo ganho de peso associado aos antipsicóticos atípicos, mas esta correlação é fraca, já que o representante dessa classe com maior afinidade pelo receptor de serotonina (ziprasidona), aparenta ser o mais inócuo em relação ao aumento de peso (MEYER e KORO, 2004).

Mais recentemente, substâncias endógenas ligadas ao hábito alimentar têm sido correlacionadas com o ganho de peso induzido pelos medicamentos antipsicóticos atípicos, apesar de suas correlações ainda não terem sido completamente elucidadas.

1.5. Controle Neuro-Hormonal da ingestão alimentar

Os hábitos alimentares são regidos por um sistema de controle do apetite que envolve a liberação neuronal de substâncias orexígenas ou anorexígenas. Existem dois tipos distintos de neurônios nos núcleos paraventricular e arqueado hipotalâmico (ARC) que são importantes no controle da ingestão alimentar:

1- Neurônios preopiomelanocortina (POMC), ativados por hormônios anorexígenos, que liberam o hormônio estimulante α -melanócito (α -MSH) no centro da saciedade;

2- Neurônios ativados por peptídeos orexígenos como a grelina, que liberam substâncias incluindo o neuropeptídeo Y no centro da fome.

O ARC (Figura 4) integra entradas nervosas (principalmente por estímulo vagal) e humorais, como os enteropeptídeos orexígenos (grelina e orexinas) e peptídeos anorexígenos (colecistocinina, polipeptídeo YY, leptina e outros), que exercem um papel fisiológico na regulação do apetite e saciedade (KONTUREK et al., 2005).

Assim, possivelmente a olanzapina age em um ou mais pontos deste sistema de controle de ingestão alimentar, inibindo algum hormônio anorexígeno ou estimulando algum hormônio orexígeno, direta ou indiretamente. Ainda não há correlação definida, já que diversos estudos ainda não conseguiram clarificar o mecanismo exato, talvez por tentarem correlacionar parâmetros isolados com o uso da olanzapina (TOGO et al, 2003, PALIK et al., 2005, SMITH et al., 2005).

Figura 4 – Regulação neuro-hormonal do apetite e da saciedade. Adaptado de KONTUREK et al., 2005.

1.6. Justificativa

Desta forma o presente trabalho tem por objetivo investigar o ganho de peso em pacientes que utilizam olanzapina, avaliando a potenciação do risco à coronariopatia e a resistência à insulina. Com este intuito, uma série de variáveis foram analisadas para tentar verificar se há correlação entre a concentração plasmática de olanzapina e o ganho de peso (e suas comorbidades associadas) em pacientes esquizofrênicos que fazem uso deste antipsicótico.

A análise dos parâmetros antropométricos e bioquímicos, perfil lipídico e nível de homocisteína são relevantes na medida em que representam marcadores

importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de risco aterosclerótico. Como a obesidade pode induzir esse tipo de alteração, é importante que seja avaliado qual o risco que o aumento de peso induzido pela olanzapina traz para o paciente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Avaliar o ganho de peso induzido pela olanzapina em pacientes esquizofrênicos, verificando os possíveis desvios metabólicos e hemodinâmicos nestes indivíduos, comparando com a dosagem plasmática de olanzapina.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a composição corporal dos pacientes em estudo, através das medidas antropométricas e pela metodologia da bioimpedância, verificando se há incremento do percentual de gordura corporal após o tratamento com olanzapina e comparar as duas metodologias de aferição.
- Avaliar nestes pacientes os efeitos do ganho de peso em parâmetros hemodinâmicos como a pressão arterial e a frequência cardíaca.
- Avaliar o perfil lipídico (colesterol total, VLDL-col., LDL-col., HDL-col. e triglicérides) e a resistência periférica à insulina nestes pacientes.
- Avaliar parâmetros bioquímicos para verificação da função hepática e parte da função renal.
- Verificar os níveis séricos de homocisteína, como marcador de risco cardiovascular nos pacientes em tratamento com a olanzapina.
- Realizar a monitorização da terapêutica com a olanzapina através da sua determinação plasmática.
- Correlacionar a concentração plasmática da olanzapina com as variáveis a serem estudadas.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Foram avaliados 17 pacientes esquizofrênicos de ambos os sexos (11 homens e 6 mulheres), em um estudo de coorte longitudinal. Os participantes da pesquisa foram selecionados dentre os pacientes internados na Enfermaria de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EPQU-HCFMRP), e que concordaram, juntamente com os seus familiares ou responsáveis, em participarem do estudo.

O diagnóstico de esquizofrenia foi realizado pela equipe médica da EPQU-HCFMRP, seguindo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana, 4^a edição (DSM-IV – sigla em inglês).

Critérios de Inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-IV.
- Idade entre 18 e 65 anos, ambos os sexos, que não tivessem outras patologias clínicas ou condições médicas gerais associadas.
- Pacientes que estivessem em tratamento antipsicótico outro que não a olanzapina e que tivessem indicação de introdução ou substituição do tratamento em vigor pela olanzapina.
- Pacientes com IMC abaixo de 30.

Critérios de Exclusão:

Dependência de álcool e drogas, idosos, crianças, adolescentes, gestantes, lactantes, diabéticos, portadores de imunodeficiência adquirida e pacientes com infecções virais hepatotrópicas;

O protocolo de estudo foi aplicado aos pacientes após a aprovação obtida juntamente ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / USP (PROCESSO HCRP 2930/2006 – Anexo I). Os pacientes foram incluídos após serem informados, em detalhes, sobre o estudo e preencherem corretamente a declaração de consentimento livre e esclarecido (TCLE – Anexo II). Os pacientes foram submetidos à coleta antes do início da administração de olanzapina (T0), após 30 (T1) e 60 (T2) dias. Assim, cada paciente foi seu próprio controle.

As coletas foram realizadas no Ambulatório de Reabilitação Psicossocial (AREP) da EPQU-HCFMRP. A primeira coleta (T0), foi feita durante o internamento do paciente. As coletas de 30 e 60 dias foram realizadas no acompanhamento pós-alta de rotina desses pacientes (caso tivessem recebido alta), que foram realizados no mesmo ambulatório (AREP – EPQU), nas suas consultas de retorno.

3.2. Protocolo Clínico

O regime de dosagem seguiu critérios médicos e variou entre 10 e 35 mg por dia, podendo ser alterado a qualquer instante, de acordo com as necessidades terapêuticas.

Os pacientes foram submetidos previamente a uma avaliação antropométrica (peso, altura, IMC, circunferência abdominal e porcentagens de massa magra, tecido adiposo e água no organismo através de bioimpedância e avaliação das pregas

cutâneas) e hemodinâmica (aferição da pressão arterial e frequência cardíaca). Além disso, os mesmos foram também avaliados clínica e laboratorialmente, realizando as seguintes dosagens: olanzapina, AST, ALT, bilirrubinas, gama GT, fosfatase alcalina, creatinina, ácido úrico, amilase, glicemia, insulina, triglicérides, colesterol total, VLDL-colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol e homocisteinemia.

A avaliação antropométrica foi realizada por profissional nutricionista habilitado para o exercício da atividade, utilizando equipamento de bioimpedância de propriedade do laboratório de Análise Toxicológica da FCFRP-USP e plicômetro (adipômetro) próprio, da marca Lange. Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), e no laboratório de Análises Toxicológicas da FCFRP-USP.

3.3. Determinação dos dados antropométricos e hemodinâmicos

A determinação dos valores de peso (Kg) e altura (m) foi realizada em balança antropométrica da marca Filizola[®]. O IMC foi obtido através da razão entre peso (Kg) e o quadrado da altura (m) (GOKCEL et al., 2002). Os pacientes foram pesados utilizando apenas um avental de pano.

A circunferência abdominal foi mensurada de acordo com os padrões preconizados pela OMS, na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca em posição de inspiração, utilizando-se uma fita métrica. Considerou-se normal quando abaixo de 102 cm em homens e 88 cm em mulheres (LEAN et al., 1995; MACDONALD, 2000; GOKCEL et al., 2002, NIH, 2002). As medidas da cintura e do quadril foram também aferidas utilizando-se as técnicas propostas por HALL et al. (1989), sendo considerada normal a relação entre cintura e quadril menor ou igual a 0,85 para mulheres e 0,95 para homens (JAMES, 1996).

A porcentagem de tecido adiposo foi também avaliada através do exame de bioimpedância (impedância bioelétrica), onde se utilizou um aparelho da marca Maltron, modelo BF-900. A composição corporal dos pacientes foi avaliada também por método antropométrico, tendo-se medido com um plicômetro a espessura das dobras cutâneas (bicipital, tricipital, subescapular e supra-íliaca) e as circunferências (braço, cintura e quadril). Para a interpretação dos resultados, foi utilizado o protocolo de PETERSON et al., 2003.

A pressão arterial (P.A.) e a frequência cardíaca foram monitoradas através da utilização de um aparelho de coluna de mercúrio, calibrado, existente na EPQU. As avaliações foram padronizadas e as aferições foram realizadas sempre no mesmo horário.

A técnica para aferição da pressão arterial foi de acordo com o preconizado nas V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL (2006).

3.4. Determinação dos parâmetros bioquímicos

Os parâmetros bioquímicos foram analisados através da utilização de técnicas de rotina adotadas de acordo com a literatura especializada e consagradas pelo uso junto aos Laboratórios de Análises Clínicas.

Os parâmetros avaliados foram as dosagens de:

- Sódio e Potássio
- Cálcio Total
- Bilirrubina total e frações
- Uréia
- Creatinina
- Ácido Úrico
- Enzimas Hepáticas (ALT, AST e γ GT)
- Fosfatase Alcalina
- Amilase
- Lípidos (Colesterol total e frações, triglicérides)
- Glicose de jejum
- Insulina

A avaliação da presença de resistência insulínica foi realizada utilizando-se os índices de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) (MATTHEWS et al., 1985; HAFFNER et al., 1996) e QUICKI (*Quantitative Insulin sensitivity Check Index*) (KATZ et al., 2000) com base nos valores obtidos nas dosagens simultâneas de jejum de insulina ($\mu\text{UI/mL}$) e glicose (em mmol/L para o cálculo do HOMA e em mg/dL para o QUICKI). O índice HOMA é calculado da seguinte forma: $\text{glicose} \times \text{insulina} / 22,5$. O índice de QUICKI é obtido por $1 / (\log \text{insulina} + \log \text{glicose})$. Também será calculada a relação da glicose (mg/dL) pela insulina ($\mu\text{UI/mL}$) (SILFEN et al., 2001; VUGUIN, SAENGER e DIMARTINO-NARDI, 2001; BURGERT et al., 2002). Os valores considerados normais para cada um destes métodos foram: $\text{HOMA} < 3,5$ (KANAUCHI et al., 2003; YOKOYAMA et al., 2003); $\text{QUICKI} < 0,47$ (KANAUCHI et al., 2003; RABASA-LHORET et al., 2003; YOKOYAMA et al., 2003); e $\text{G/I} > 7$ (SILFEN et al., 2001; VUGUIN, SAENGER e DIMARTINO-NARDI, 2001; BURGERT et al., 2002).

3.5. Determinação da Olanzapina Plasmática

A determinação da concentração plasmática da olanzapina foi realizada através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a detector de ultravioleta, segundo metodologia desenvolvida no Laboratório de Análise Toxicológica da FCFRP-USP, baseando-se nos métodos desenvolvidos previamente por BOULTON et al., 2001 e DUSCI et al., 2002

3.5.1. Análise Cromatográfica

As análises cromatográficas foram realizadas em um sistema Shimadzu, consistindo de uma bomba LC-10AS, integrador C-R8A (Shimadzu, Columbia, MD

EUA), detector de ultravioleta SPD20-A (Shimadzu, Columbia, MD EUA) e um injetor Rheodyne semi-auto manual RH 7215. Foi utilizada nas análises uma coluna RP-Select B (C18 25,0 x 0,32 cm de diâmetro interno, com partículas de 5 µm). A fase móvel utilizada é formada por metanol grau HPLC e um tampão filtrado de acetato 0,1 mol/L pH 5,5 na proporção de 65:35, que após mistura foram degaseificados através de um sistema de ultra-som. O fluxo de eluição, isocrático, foi de 0,6 mL/min, e o detector (UV) ajustado para 254 nm.

3.5.2. Curva padrão

A concentração de olanzapina foi determinada em plasma (1000 µL), obtido através da coleta de sangue em tubo contendo heparina (Vacutainer; Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, EUA). A curva padrão, portanto, foi realizada em “pool” de plasma heparinizado humano, livre de olanzapina.

Alíquotas da solução estoque de olanzapina (Ely-Lilly, Indianápolis, EUA), calculada para significar 1000µg/L de plasma, dissolvidas em etanol grau HPLC (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), foram tomadas para se obter concentrações de 200, 100, 20, 8, 4, e 1,6 ng/mL. A 1000 µL do “pool” de plasma, adicionou-se 25 µL do padrão diluído em cada concentração, 10 µL de 2-etil olanzapina (Eli-Lilly, Indianápolis, EUA) como padrão interno, na concentração calculada de 10 µg/L de plasma em etanol, 5 µL de hidróxido de sódio 1 M e 5 mL de uma mistura de hexano e etanol (98:2). Procede-se à extração líquido-líquido em mesa agitadora (shaker) por 30 minutos, seguido de 10 minutos de centrifugação a 2000g. A fase orgânica (sobrenadante) é então transferida para tubos de fundo cônico, onde é evaporada até a secura sob fluxo de ar comprimido.

Procede-se à ressuspensão do extrato seco em 200 μ L de fase móvel e 100 μ L de hexano, agita-se em vórtex por 60 segundos, centrifuga-se novamente a 500g e injeta-se 100 μ L da fase aquosa (inferior) no sistema cromatográfico.

A metodologia de trabalho encontra-se esquematizada na Figura 5.

Figura 5 – Metodologia de preparação de amostra para quantificação de olanzapina em sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a detector de ultravioleta (UV). CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência.

As amostras foram tratadas da mesma forma, porém sem a adição do padrão de olanzapina. A concentração plasmática do paciente foi encontrada pela relação entre as alturas dos picos obtidos no respectivo cromatograma da olanzapina e seu padrão interno, comparando-se com a curva de calibração.

3.6. Determinação da Homocisteína

A homocisteína foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência. O método foi padronizado no Laboratório de Análise Toxicológica, de acordo com o descrito a seguir:

3.6.1. Análise Cromatográfica

As análises cromatográficas para a quantificação da homocisteína sérica foram realizadas em um sistema Shimadzu, consistindo de uma bomba LC-10AS, integrador C-R8A (Shimadzu, Columbia, MD EUA), detector de fluorescência RF-551 (Shimadzu, Columbia, MD, EUA) e um injetor Rheodyne semi-auto manual RH 7215. Foi utilizada nas análises uma coluna C18 (ODS-2 15,0 x 0,32 cm de diâmetro interno, com partículas de 5 µm). A fase móvel é formada por um tampão filtrado de acetato 0,1 mol/L pH 5,5 e metanol grau HPLC na proporção de 30 mL/L de fase móvel, que após mistura foram degaseificados através de um sistema de ultra-som. O fluxo de eluição foi de 0,75 mL/min, e o detector condicionado para excitação em 385 nm e emissão em 515 nm, além de ser ajustado para baixa sensibilidade.

3.6.2. Curva padrão e procedimento de derivatização

A concentração de homocisteína (HCy) foi determinada em soro (50 μ L), obtido através da coleta de sangue em tubo sem anticoagulante com gel separador (Vacutainer; Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, EUA). A curva padrão foi realizada em “pool” de soro humano.

Alíquotas da solução estoque de homocisteína (Fluka, Sigma-Aldrich, Buchs, Suíça) (369,85 μ mol/L em ácido perclórico 0,12 M) foram diluídas em água Milli-Q (Milford, MA, EUA) para se obter concentrações de 3,7; 7,4; 18,49; 36,99 e 73,97 μ mol/L. A 50 μ L do “pool” de soro, adicionou-se 5 μ L do padrão diluído, 10 μ L de N-acetil-L-cisteína (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) como padrão interno, na concentração de 18,38 mmol/L em água e 10 μ L de uma solução 100 g/L de cloridrato de tris(carboxietil) fosfina (TCEP – Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), para reduzir e liberar os tióis ligados a proteínas.

Após incubação por 30 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 90 μ L de uma solução a 10% de ácido tricloroacético (TCA) acrescida de tetracetato etileno diamino dissódico (EDTA) na concentração de 1mmol/L para desproteínização da amostra.

Centrifugou-se a amostra a 9000g, e 50 μ L do sobrenadante foi então separado e adicionado de 50 μ L de uma solução 1,55 mol/L de NaOH para neutralização do excesso de ácido, 125 μ L de tampão borato pH 9,5 0,125 mol/L (acrescido de EDTA 4 mmol/L) e 50 μ L de uma solução 1 g/L do reagente de fluorescência 7-fluorbenzeno-2-oxa-1-3-diazol-4-sulfonado (SBD-F – Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA). Incubou-se a 60 °C por 60 minutos para que o processo de derivatização ocorresse, e injetou-se 20 μ L no sistema cromatográfico.

O mesmo procedimento foi realizado com as amostras, com a diferença que se adiciona 5 μL do padrão de homocisteína de concentração 3,7 $\mu\text{mol/L}$, já que trata-se de substância endógena a ser analisada, e que portanto encontra-se em concentrações detectáveis mesmo no “pool” de soro utilizado para a confecção da curva padrão. A metodologia de trabalho encontra-se esquematizada na Figura 6.

Figura 6 – Metodologia de derivatização da homocisteína para análise em sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado a detector de fluorescência. HCy: homocisteína; NAC: N-acetil-L-cisteína; TCEP: tris(carboxietil) fosfina; EDTA: tetracetato etileno diamino dissódico; TCA: ácido tricloroacético; SBD-F: 7-fluorbenzeno-2-oxa-1-3-diazol-4- sulfonado; CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência.

3.7. Análise estatística

Os testes serão realizados com auxílio dos “software” GraphPad InStat® e Statgraphics® para o estudo da análise das médias (Anova) e análise de comparação múltipla entre os grupos (Tukey-Kramer). O nível de significância será fixado em $p < 0,05$. Caso não exibam diferença estatística, os dados serão tratados por metodologias de estatística descritiva, para relacionar as variações presentes dentro das médias obtidas.

4. RESULTADOS

4.1. Pacientes

Foram recrutados para a análise 17 pacientes, sendo que 10 deles completaram sessenta dias de análise. Foram analisados 11 homens e 6 mulheres, com idade média de $25,1 \pm 8,8$ anos (variando entre 18 e 47 anos). 7 pacientes não apresentaram resultados no tempo 2 (60 dias) devido a diversos fatores como substituição ou suspensão da terapêutica medicamentosa por critérios clínicos, por exemplo falta de eficácia terapêutica ou presença de efeitos adversos significativos.

4.2. Análises Antropométricas

Os resultados das medidas antropométricas incluem as medidas do peso e altura, cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e avaliação do percentual de gordura aferido por bioimpedância e pelas pregas cutâneas. Apresentam-se também as razões das medidas da cintura e do quadril (Razão C/Q).

Os resultados destes dados antropométricos estão demonstrados na Tabela 2. A composição corporal em termos de porcentagem de gordura, avaliado por bioimpedância e através dos cálculos pelo protocolo de PETERSON, 2003, foi realizada seguindo o mesmo protocolo das outras medidas antropométricas e os resultados também estão expressos na Tabela 2. Nessa mesma tabela estão também elencados os resultados hemodinâmicos obtidos de frequência cardíaca e da pressão arterial.

Tabela 2 – Características antropométricas de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina durante um período de 60 dias.

Paciente	Gênero	Medida	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)	%GC (BIOIMP)	%GC (PREGAS)	Razão C/Q	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bat/min)
1	M	T ₀	74,9	1,72	25,3	26,0	22,2	0,80	130	90	98
		T ₁	78,3	1,72	26,5	26,0	25,8	0,83	150	90	110
		T ₂	82,7	1,72	28,0	29,0	26,2	0,84	150	100	86
2	M	T ₀	62,8	1,67	22,5	18,9	26,1	0,87	140	90	72
		T ₁	67,3	1,67	24,1	23,3	26,8	0,86	120	100	88
		T ₂	67,0	1,67	24,0	25,1	27,0	0,85	130	90	72
3	F	T ₀	65,8	1,54	27,7	41,2	38,9	1,00	140	80	88
		T ₁	66,6	1,54	28,1	38,9	39,5	0,99	100	60	92
		T ₂	65,9	1,54	27,8	37,2	36,9	0,94	120	60	90
4	M	T ₀	70,4	1,79	22,0	14,5	13,7	0,82	120	80	88
		T ₁	86,0	1,79	26,8	23,0	19,9	0,85	120	75	90
		T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	M	T ₀	63,7	1,72	21,5	15,9	16,8	0,81	120	80	88
		T ₁	65,5	1,72	22,1	17,9	17,7	0,84	120	80	90
		T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	F	T ₀	62,4	1,53	26,7	41,2	36,1	0,83	110	80	82
		T ₁	65,4	1,53	27,9	41,3	38,4	0,90	110	80	83
		T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	M	T ₀	85,2	1,71	29,3	32,7	24,0	0,96	120	75	87
		T ₁	89,3	1,71	30,5	35,9	26,2	0,90	120	80	88
		T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	F	T ₀	50,0	1,56	20,5	23,2	22,9	0,86	90	60	108
		T ₁	50,6	1,56	20,8	23,9	23,7	0,78	90	70	100
		T ₂	54,2	1,56	22,3	28,2	26,9	0,84	100	70	89

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. IMC = Índice de Massa Corporal. %GC = porcentagem de gordura corporal. BIOIMP = método de bioimpedância. C/Q = razão das medidas dos diâmetros da cintura e do quadril. PAS = Pressão Arterial Sistólica. PAD = Pressão Arterial Diastólica. ND = Não Disponível.

Tabela 2 – Características antropométricas de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina durante um período de 60 dias (Continuação).

Paciente	Gênero	Medida	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)	%GC (BIOIMP)	%GC (PREGAS)	Razão C/Q	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bat/min)
9	F	T ₀	63,7	1,62	24,3	33,0	33,5	0,72	100	70	88
		T ₁	67,9	1,62	25,9	33,5	35,3	0,75	105	65	87
		T ₂	68,5	1,62	26,1	32,3	35,9	0,75	110	80	87
10	F	T ₀	57,6	1,65	21,2	26,2	25,6	0,75	105	70	88
		T ₁	63,5	1,65	23,3	33,2	32,6	0,86	120	80	80
		T ₂	90,4	1,65	27,5	43,8	42,4	0,86	110	75	88
11	M	T ₀	53,8	1,69	18,8	11,5	18,9	0,95	110	80	80
		T ₁	56,8	1,69	19,9	13,4	21,3	0,84	100	60	80
		T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12	M	T ₀	69,2	1,79	21,6	20,8	17,2	0,85	110	60	80
		T ₁	75,2	1,79	23,5	25,3	19,2	0,87	120	70	76
		T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
13	M	T ₀	57,4	1,65	21,1	9,4	13,7	0,85	120	80	80
		T ₁	67,1	1,65	24,6	14,6	17,7	0,89	100	80	80
		T ₂	67,7	1,65	24,9	18,4	18,9	0,89	120	80	80
14	M	T ₀	62,2	1,80	19,2	13,8	16,2	0,78	110	80	76
		T ₁	65,2	1,80	20,1	15,2	17,4	0,80	110	70	86
		T ₂	65,6	1,80	20,2	16,0	18,8	0,86	110	70	88
15	F	T ₀	56,5	1,63	21,3	29,0	27,7	0,70	110	70	71
		T ₁	59,0	1,63	22,2	30,8	29,6	0,74	90	60	80
		T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16	M	T ₀	52,3	1,62	19,9	14,7	17,2	0,80	90	70	78
		T ₁	55,8	1,62	21,3	16,7	19,6	0,81	100	70	80
		T ₂	60,3	1,62	23,0	18,3	21,0	0,81	90	70	80
17	M	T ₀	45,2	1,67	16,2	7,3	14,3	0,82	110	60	84
		T ₁	48,5	1,67	17,4	9,6	15,6	0,82	100	70	84
		T ₂	56,8	1,67	20,4	19,5	16,8	0,84	110	70	80

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. IMC = Índice de Massa Corporal. %GC = porcentagem de gordura corporal. BIOIMP = método de bioimpedância. C/Q = razão das medidas dos diâmetros da cintura e do quadril. PAS = Pressão Arterial Sistólica. PAD = Pressão Arterial Diastólica. ND = Não Disponível.

Os resultados antropométricos expressos em termos de variação no decorrer do tempo da média e desvio padrão, mediana e valores máximos e mínimos estão nas Tabelas 3, 4, 5 e 6.

Tabela 3 – Análise da variação de massa corporal de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação da Massa Corporal (kg)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	4,4	3,6	15,6	0,6	3,4	17
T1-T2	4,8	8,3	26,9	-0,7	2,1	10
T0-T2	8,7	9,1	32,8	0,1	6,3	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 4 – Análise da variação do Índice de Massa Corporal (IMC) de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação do IMC (kg/m²)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	1,5	1,2	4,9	0,2	1,2	17
T1-T2	1,8	3,0	9,9	-0,3	0,9	10
T0-T2	3,2	3,4	12,0	0,0	2,2	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 5 – Análise da variação do percentual de gordura corporal calculado pelo método das dobras cutâneas de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação da gordura corporal pelo método das dobras cutâneas (%)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	2,4	1,8	6,9	0,7	2,1	17
T1-T2	1,7	3,2	9,8	-2,7	1,2	10
T0-T2	4,0	4,9	16,8	-2,0	3,2	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 6 – Análise da variação do percentual de gordura corporal calculado pelo método da bioimpedância de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação da gordura corporal pelo método da bioimpedância (%)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	2,5	2,7	8,5	-2,3	2,0	17
T1-T2	3,3	4,1	10,6	-1,7	2,4	10
T0-T2	5,4	6,3	17,6	-4,0	4,3	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

4.3. Parâmetros bioquímicos

4.3.1. Perfil Lipídico

A Tabela 7 sumariza os resultados obtidos das análises bioquímicas que avaliaram o perfil lipídico dos pacientes envolvidos no estudo nos três tempos (T0, T1 e T2). Observa-se que assim como ocorreu com os dados antropométricos, alguns pacientes não apresentaram os valores para o T2 (60 dias).

Tabela 7 – Perfil lipídico de pacientes esquizofrênicos que utilizaram olanzapina durante um período de até 60 dias

Paciente	Medida	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	HDL-col (mg/dL)	LDL-col (mg/dL)
		(VR: <200)	(VR: <150)	(VR: >40)	(VR: <120)
1	T ₀	106	44	25	72
	T ₁	119	127	25	69
	T ₂	113	102	22	70
2	T ₀	179	110	38	119
	T ₁	224	219	35	145
	T ₂	202	152	31	141
3	T ₀	274	141	51	195
	T ₁	199	224	38	116
	T ₂	194	135	40	127
4	T ₀	133	55	44	78
	T ₁	174	87	40	116
	T ₂	ND	ND	ND	ND
5	T ₀	102	64	34	55
	T ₁	147	115	43	81
	T ₂	ND	ND	ND	ND
6	T ₀	205	117	137	45
	T ₁	170	119	110	36
	T ₂	ND	ND	ND	ND
7	T ₀	139	109	34	83
	T ₁	180	228	35	99
	T ₂	ND	ND	ND	ND
8	T ₀	141	54	40	91
	T ₁	161	115	37	101
	T ₂	134	104	34	79
9	T ₀	174	132	67	81
	T ₁	194	92	58	118
	T ₂	159	114	58	78
10	T ₀	149	121	33	92
	T ₁	201	131	33	142
	T ₂	215	248	35	130
11	T ₀	190	106	44	125
	T ₁	139	340	33	38
	T ₂	ND	ND	ND	ND
12	T ₀	173	274	37	81
	T ₁	198	135	41	130
	T ₂	ND	ND	ND	ND

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível.

Tabela 7 – Perfil lipídico de pacientes esquizofrênicos que utilizaram olanzapina durante um período de até 60 dias - Continuação

Paciente	Medida	Colesterol (mg/dL) (VR: <200)	Triglicérides (mg/dL) (VR: <150)	HDL-col (mg/dL) (VR: >40)	LDL-col (mg/dL) (VR: <120)
13	T ₀	143	94	48	76
	T ₁	130	194	31	60
	T ₂	115	99	35	60
14	T ₀	137	24	45	87
	T ₁	150	41	47	95
	T ₂	144	32	47	91
15	T ₀	171	116	53	95
	T ₁	205	146	58	99
	T ₂	ND	ND	ND	ND
16	T ₀	158	115	55	80
	T ₁	214	140	56	130
	T ₂	210	120	55	130
17	T ₀	105	71	50	41
	T ₁	142	107	53	68
	T ₂	155	115	55	70

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível.

Os resultados do perfil lipídico expressos em termos de variação no decorrer do tempo da média e desvio padrão, mediana e valores máximos e mínimos estão nas Tabelas 8, 9, 10 e 11.

Tabela 8 – Análise da variação da concentração de colesterol sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação do Colesterol sérico (mg/dL)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	15,8	37,9	56,0	-75,0	25	17
T1-T2	-3,8	15,5	20,0	-27,0	-5,5	10
T0-T2	15,0	45,7	66,0	-80,0	15,0	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 9 – Análise da variação da concentração de triglicérides sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação de Triglicérides sérico (mg/dL)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	47,8	77,9	234,0	-139,0	36	17
T1-T2	-23,1	60,3	117,0	-95,0	-22,5	10
T0-T2	32,1	41,7	127,0	-12,0	25,0	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 10 – Análise da variação da concentração de HDL-col sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação de HDL-col sérico (mg/dL)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	-3,6	9,1	9,0	-27,0	0,0	17
T1-T2	-1,0	3,9	4,0	-9,0	-0,5	10
T0-T2	-0,7	10,5	24,0	-13,0	-1,5	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 11 – Análise da variação da concentração de LDL-col sérico de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação de LDL-col sérico (mg/dL)						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	8,6	40,0	50,0	-87,0	16,0	17
T1-T2	0,9	15,5	37,0	-22,0	0,0	10
T0-T2	8,4	35,2	50,0	-68,0	13,0	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

4.3.2. Perfil glicêmico e resistência à insulina

A Tabela 12 sumariza os resultados obtidos das análises bioquímicas que avaliaram o perfil glicêmico e de resistência à insulina dos pacientes envolvidos no estudo nos três tempos (T0, T1 e T2). Observa-se que assim como ocorreu com os dados antropométricos, alguns pacientes não apresentaram os valores para o T2 (60 dias).

Tabela 12 – Perfil glicêmico e de resistência à insulina de pacientes esquizofrênicos que utilizaram olanzapina durante um período de até 60 dias

Paciente	Medida	Glicose (mg/dL) (VR: 70 - 100)	Insulina (μ U/mL) (VR: 2 - 19)	HOMA-R (VR: <3,5)	QUICKI (VR: <0,47)	G/I (VR: >7)
1	T ₀	82	11,1	2,2	0,34	7,4
	T ₁	91	11,8	2,6	0,33	7,7
	T ₂	77	6,2	1,2	0,37	12,4
2	T ₀	80	25,1	4,9	0,30	3,2
	T ₁	77	10,8	2,0	0,34	7,1
	T ₂	90	10,4	2,3	0,34	8,7
3	T ₀	95	12,4	2,9	0,33	7,7
	T ₁	82	13,9	2,8	0,33	5,9
	T ₂	90	11,9	2,6	0,33	7,6
4	T ₀	73	2	0,4	0,46	36,5
	T ₁	80	7,3	1,4	0,36	11,0
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND
5	T ₀	101	7,8	1,9	0,35	12,9
	T ₁	78	6,5	1,2	0,37	12,0
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND
6	T ₀	79	13,3	2,6	0,33	5,9
	T ₁	73	4,2	0,7	0,40	17,4
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND
7	T ₀	71	10,8	1,9	0,35	6,6
	T ₁	78	7,0	1,3	0,37	11,1
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND
8	T ₀	76	4,5	0,8	0,39	16,9
	T ₁	65	4,2	0,7	0,41	15,5
	T ₂	69	6,0	1,0	0,38	11,5
9	T ₀	76	11,6	2,2	0,34	6,6
	T ₁	91	13,3	3,0	0,32	6,8
	T ₂	90	7,1	1,6	0,36	12,7
10	T ₀	80	13,8	2,7	0,33	5,8
	T ₁	102	55	13,7	0,27	1,9
	T ₂	118	14,0	4,0	0,31	8,4
11	T ₀	81	2,6	0,5	0,43	31,2
	T ₁	85	5,3	1,1	0,38	16,0
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND
12	T ₀	80	6,6	1,3	0,37	12,1
	T ₁	91	11,9	2,6	0,33	7,6
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível.

Tabela 12 – Perfil glicêmico e de resistência à insulina de pacientes esquizofrênicos que utilizaram olanzapina durante um período de até 60 dias - Continuação

Paciente	Medida	Glicose (mg/dL) (VR: 70 - 100)	Insulina (μ U/mL) (VR: 2 - 19)	HOMA-R (VR: <3,5)	QUICKI (VR: <0,47)	G/I (VR: >7)
13	T ₀	63	2,0	0,3	0,48	31,5
	T ₁	71	11,9	2,1	0,34	6,0
	T ₂	73	13,5	2,4	0,33	5,4
14	T ₀	71	11,5	2,0	0,34	6,2
	T ₁	69	2,3	0,4	0,45	30,0
	T ₂	64	2,0	0,3	0,47	32,0
15	T ₀	74	2,8	0,5	0,43	26,4
	T ₁	70	2,5	0,4	0,45	28,0
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND
16	T ₀	69	2,0	0,3	0,47	34,5
	T ₁	70	3,1	0,5	0,43	22,6
	T ₂	70	2,5	0,4	0,45	28,0
17	T ₀	66	5,8	0,9	0,39	11,4
	T ₁	70	6,9	1,2	0,37	10,1
	T ₂	68	8,5	1,4	0,36	8,0

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível.

Os resultados do perfil de resistência à insulina, expressos em termos de variação no decorrer do tempo da média e desvio padrão, mediana e valores máximos e mínimos estão nas Tabelas 13, 14 e 15.

Tabela 13 – Análise da variação da resistência periférica à insulina (HOMA-R) de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação do HOMA						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	0,5	3,0	11,0	-2,9	0,2	17
T1-T2	-1,2	3,1	0,3	-9,7	-0,1	10
T0-T2	-0,2	1,4	2,1	-2,6	-0,1	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 14 – Análise da variação da sensibilidade periférica à insulina pelo cálculo do QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação do QUICKI						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	-0,004	0,07	0,11	-0,13	-0,01	17
T1-T2	0,01	0,02	0,04	-0,03	0,01	10
T0-T2	0,0003	0,07	0,13	-0,14	0,00	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

Tabela 15 – Análise da variação da resistência periférica à insulina pelo cálculo da razão G/I (glicose/insulina) de pacientes que utilizaram a olanzapina em função dos tempos de coleta de dados

Variação da razão G/I						
Tempos	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	n
T0-T1	-1,4	13,7	23,8	-25,5	-1,2	17
T1-T2	2,1	3,6	6,6	-4,0	1,8	10
T0-T2	0,4	13,0	25,8	-26,1	1,3	10

T0-T1 = Entre o início e 30 dias de tratamento; T1-T2 = Entre o 30º e o 60º dia de tratamento; T0-T2 = Entre o início e 60 dias de tratamento. n = número de indivíduos incluídos nos cálculos

4.3.3. Provas de Função Hepática e Pancreática

As provas laboratoriais de função hepática e pancreática que foram conduzidas com os pacientes envolvidos na pesquisa estão elencadas juntamente a seus resultados na Tabela 16. A análise de média, desvio padrão, valores máximo e mínimo e mediana encontram-se ao final da mesma Tabela.

Tabela 16 – Provas da função hepática de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina durante um período de 60 dias.

Paciente Medida		Bilir. total (mg/dL) (VR: 0,2 - 1,2)	ALT (U/L) (VR: <31)	AST (U/L) (VR: <32)	γGT (U/L) (VR: 6 - 28)	Fosf. Alcalina (U/L) (VR: 50 – 250)	Amilase (U/L) (VR: 60 - 160)
1	T ₀	0,99	44	32	17	220	37
	T ₁	0,69	42	25	18	203	48
	T ₂	0,63	54	37	18	257	37
2	T ₀	0,40	30	21	21	175	30
	T ₁	0,25	58	28	26	168	40
	T ₂	0,30	31	21	38	172	31
3	T ₀	0,24	18	16	42	126	35
	T ₁	0,30	20	12	26	164	19
	T ₂	0,47	10	14	10	128	19
4	T ₀	0,48	18	14	14	106	37
	T ₁	0,58	51	32	19	106	50
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	T ₀	0,32	14	19	3	111	119
	T ₁	0,74	12	21	9	ND	ND
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	T ₀	0,27	17	24	48	141	21
	T ₁	0,44	15	18	30	133	59
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	T ₀	0,68	30	28	18	153	34
	T ₁	0,68	27	19	19	154	37
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	T ₀	0,29	21	24	7	110	52
	T ₁	0,24	33	34	9	158	58
	T ₂	0,31	24	20	9	111	51
9	T ₀	0,52	39	37	19	136	14
	T ₁	0,39	58	38	18	114	23
	T ₂	0,27	15	27	19	148	14
10	T ₀	0,31	8	10	13	117	27
	T ₁	0,3	12	44	28	144	30
	T ₂	0,34	40	40	32	160	33
11	T ₀	0,98	50	33	33	99	59
	T ₁	0,22	23	25	23	109	53
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12	T ₀	0,5	20	21	23	59	62
	T ₁	0,65	51	8	23	61	84
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível

Tabela 16 – Provas da função hepática de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina durante um período de 60 dias - Continuação

Paciente	Medida	Bil.Total (mg/dL) (VR: 0,2 - 1,2)	ALT (U/L) (VR: <31)	AST (U/L) (VR: <32)	γ GT (U/L) (VR: 6 - 28)	ALP (U/L) (VR: 50 – 250)	Amilase (U/L) (VR: 60 - 160)
13	T ₀	1,1	16	22	16	178	38
	T ₁	0,5	28	27	16	170	50
	T ₂	0,51	21	22	16	166	58
14	T ₀	0,89	17	17	21	229	59
	T ₁	0,41	31	22	16	123	89
	T ₂	0,76	32	24	20	141	74
15	T ₀	0,6	13	11	33	150	64
	T ₁	0,7	19	9	32	132	73
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16	T ₀	0,39	55	33	55	88	87
	T ₁	0,43	324	135	42	92	86
	T ₂	0,77	31	16	40	88	93
17	T ₀	0,36	12	22	21	110	55
	T ₁	0,35	79	48	23	115	59
	T ₂	0,43	109	51	22	99	62
Médias	T ₀	0,55±0,28	24,8±14,1	22,6±7,9	23,8±14,1	135,8±45,0	48,8±25,8
±	T ₁	0,46±0,18	51,9±72,6	32,1±28,8	22,2±8,3	134,1±35,2	53,6±21,4
D. Pad.	T ₂	0,48±0,19	36,7±28,3	27,2±11,8	22,4±10,8	147,0±48,0	47,2±25,0
Intervalo	T ₀	0,24 – 1,1	8 – 55	10 – 37	3 – 55	59 – 229	14 – 119
	T ₁	0,22 – 0,74	12 – 324	8 – 135	9 – 42	61 – 203	19 – 89
	T ₂	0,27 – 0,77	10 - 109	14 - 51	9 – 40	88 – 257	14 – 93
Medianas	T ₀	0,48	18	22	21	126	38
	T ₁	0,43	31	25	23	132,5	51,5
	T ₂	0,45	31	23	19,5	144,5	44

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível

4.3.4. Provas de Função Renal e outros

As provas laboratoriais de função renal que foram conduzidas com os pacientes envolvidos na pesquisa estão elencadas juntamente a seus resultados na Tabela 17. A análise de média, desvio padrão, valores máximo e mínimo e mediana encontram-se ao final da mesma Tabela.

Tabela 17 – Provas da função renal (e outras) de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina durante um período de 60 dias.

Paciente Medida		Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mg/dL)	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Ác. Úrico (mg/dL)
		(VR: 135 - 145)	(VR: 3,5 - 5)	(VR: 8,4 - 10,5)	(VR: 10 - 50)	(VR: 0,7 - 1,5)	(VR: 2,5 - 7)
1	T ₀	139	4,3	9,9	20	0,9	7,1
	T ₁	140	3,8	10,2	16	0,8	4,3
	T ₂	139	3,6	10,5	17	0,8	4,4
2	T ₀	136	4,1	10,5	34	0,9	4,2
	T ₁	134	4,3	10,3	28	0,9	4,8
	T ₂	142	4,3	10,3	33	0,8	4,3
3	T ₀	138	4,3	8,8	16	0,6	1,7
	T ₁	141	3,9	8,8	18	0,7	3,8
	T ₂	141	4,0	9,6	17	0,6	3,7
4	T ₀	138	4,0	10,6	28	0,9	3,7
	T ₁	141	4,1	11,3	28	0,8	4,3
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	T ₀	139	4,2	11,6	40	1,3	5,6
	T ₁	137,1	4,4	9,8	34	1,4	6,8
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	T ₀	140	3,9	9,5	39	0,8	2,0
	T ₁	139	4,2	9,3	46	0,8	2,7
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	T ₀	137	4,3	8,6	24	1,2	10,8
	T ₁	139	4,2	10,2	28	1,0	7,0
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	T ₀	134	4,2	10,3	20	0,7	3,5
	T ₁	139	3,6	10,1	28	0,8	4,1
	T ₂	141	3,9	9,7	30	0,4	2,9
9	T ₀	137	4,2	10,7	26	0,7	3,8
	T ₁	137	4,7	10,2	31	0,7	4,2
	T ₂	138	4,3	9,8	28	0,8	4,4
10	T ₀	138	4,0	10,4	25	0,7	3,6
	T ₁	140,6	3,7	8,6	25	0,5	4,0
	T ₂	137,8	4,4	8,5	22	0,4	4,9
11	T ₀	138	4,0	9,6	29	0,8	5,9
	T ₁	140,2	3,9	9,1	16	0,8	7,3
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12	T ₀	139,7	3,9	9,2	18	1,2	6,0
	T ₁	137,6	3,7	9,0	26	0,9	7,5
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível

Tabela 17 – Provas da função renal (e outras) de pacientes esquizofrênicos que utilizaram a olanzapina durante um período de 60 dias - Continuação

Paciente Medida		Na ⁺ (mmol/L) (VR: 135 - 145)	K ⁺ (mmol/L) (VR: 3,5 – 5)	Ca ²⁺ (mg/dL) (VR: 8,4 - 10,5)	Uréia (mg/dL) (VR: 10 - 50)	Creatinina (mg/dL) (VR: 0,7 - 1,5)	Ác. Úrico (mg/dL) (VR: 2,5 - 7)
13	T ₀	137,7	4,2	9,6	21	0,8	8,7
	T ₁	136	3,8	9,8	27	0,9	7,5
	T ₂	137	4,3	9,5	33	ND	ND
14	T ₀	137,3	4,2	9,2	36	0,9	7,6
	T ₁	142	3,9	9,2	27	1,0	5,1
	T ₂	143	3,7	9,1	34	1,0	5,6
15	T ₀	141	4,4	9,2	20	1,0	4,8
	T ₁	138	4,1	9,0	26	1,0	4,0
	T ₂	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16	T ₀	141	4,1	10,3	26	0,8	7,5
	T ₁	137,4	4,1	9,2	25	0,9	7,9
	T ₂	140	4,0	9,0	26	0,9	8,1
17	T ₀	141	4,3	9,3	37	1,1	6,3
	T ₁	138,1	4,5	8,7	42	0,9	7,5
	T ₂	141	4,2	9,0	40	1,0	6,8
Médias	T ₀	138,3±1,9	4,2±0,2	9,8±0,8	27,0±7,7	0,9±0,2	5,5±2,4
±	T ₁	138,6±2,1	4,1±0,3	9,6±0,7	27,7±7,8	0,9±0,2	5,5±1,7
D. Pad.	T ₂	140,0±2,0	4,1±0,3	9,5±0,6	28,0±7,6	0,7±0,2	5,0±1,6
Intervalo	T ₀	134 – 141	3,9 – 4,4	8,6 – 11,6	16 – 40	0,6 – 1,3	1,7 – 10,8
	T ₁	134 – 142	3,6 – 4,7	8,6 – 11,3	16 – 46	0,5 – 1,4	2,7 – 7,9
	T ₂	137 – 143	3,6 – 4,4	8,5 – 10,5	17 – 40	0,4 – 1,0	2,9 – 8,1
Medianas	T ₀	138	4,2	9,6	26	0,9	5,6
	T ₁	139	4,1	9,3	27	0,9	4,8
	T ₂	140,5	4,1	9,6	29	0,8	4,4

T₀, T₁ e T₂: Tempo de coleta em relação ao uso de olanzapina. T₀ = antes do início do tratamento; T₁ = após 30 dias; T₂ = após 60 dias. VR: Valores de Referência. ND: Não Disponível

4.4. Dosagem da Homocisteína Sérica (Hcy)

Para a realização da dosagem da homocisteína sérica, foi necessário desenvolver uma curva de calibração extraída de soro “branco”. A Figura 7 apresenta o gráfico da curva de calibração, com a linha de tendência traçada e $R^2=0,9982$. As concentrações séricas de homocisteína nos pacientes envolvidos no estudo, no decorrer dos tempos T0, T1 e T2 estão expressas na Figura 8.

Figura 7 – Curva de Calibração para Dosagem da homocisteína

Figura 8 – Determinação sérica da homocisteína. Cada linha representa um paciente. Cada tempo está representado por uma cor distinta.

4.5. Dosagem da concentração plasmática de olanzapina

Para a realização da dosagem da olanzapina plasmática, foi necessário desenvolver uma curva de calibração extraída de plasma “branco”. A Figura 9 apresenta o gráfico da curva de calibração, com a linha de tendência traçada e $R^2=0,991$. As concentrações plasmáticas de olanzapina nos pacientes envolvidos no estudo, no decorrer dos tempos T0, T1 e T2 estão expressas na Figura 10. Nota-se que além dos pacientes que foram retirados do estudo, outros pontos estão faltantes.

Curva de Calibração - Olanzapina Plasmática

Figura 9 – Curva de calibração da olanzapina.

Concentração Plasmática da Olanzapina

Figura 10 – Determinação da concentração plasmática de olanzapina. Cada linha representa um paciente. Cada tempo está representado por uma cor distinta.

5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente trabalho foi analisar diversos parâmetros antropométricos, bioquímicos, metabólicos e hemodinâmicos em um grupo de 10 pacientes esquizofrênicos que utilizaram o fármaco olanzapina durante 60 dias. Foram analisados 17 pacientes, dos quais 10 completaram os 60 dias de tratamento. Os 7 restantes interromperam a terapêutica por critério médico (troca ou suspensão do medicamento) ou por desistência voluntária.

Os resultados apresentados demonstram que em parte dos pacientes há real ganho de peso, incremento do IMC e aumento da gordura corporal. Dos pacientes analisados, o ganho de peso entre o tempo zero (T0 – logo antes do início da terapêutica com olanzapina) e o tempo um (T1 – 30 dias após o início do tratamento) foi de $4,4 \pm 3,6$ kg (0,6 – 15,6 kg, mediana 3,4 kg, n=17). Entre o T1 e o tempo dois (T2 – 60 dias após o início do tratamento), o incremento de peso foi de $4,8 \pm 8,3$ kg (-0,7 – 26,9 kg, mediana 2,1 kg, n=10). Entre o T0 e T2, tempo total do estudo, que foi completado por 10 pacientes, o aumento de peso foi de $8,7 \pm 9,1$ kg (0,1 – 32,8 kg, mediana 6,3 kg, n=10) (Tabela 2). Se o raciocínio for realizado em relação à porcentagem de peso adquirido em relação ao peso basal (T0), o incremento de peso foi na ordem 15%, em média. O desvio padrão, porém, foi de 16,3%, indicando a ampla variabilidade nos resultados obtidos.

O ganho de peso é considerado como efeito adverso relacionado ao uso de olanzapina clinicamente relevante quando se dá acima dos 7% em relação ao peso inicial do paciente (ELI LILLY, 2008). No presente estudo, houve ganho de massa acima dos 7% em relação ao ponto de partida em 6 dos 10 pacientes estudados no transcorrer de 60 dias (T0 – T2).

Estudos anteriores mostraram que antipsicóticos atípicos levam a incremento de peso em fração semelhante ao observado no presente estudo (50% a 80% dos pacientes com incremento de peso, com valores até 20% superiores ao basal) (BRIFFA e MEEHAN, 1998; ALLISON, 1999a; ALLISON, 1999b).

O IMC aumentou, nos pacientes analisados entre os tempos T0 e T1 $1,5 \pm 1,1$ kg/m² (0,2 – 4,9 kg/m², mediana 1,2 kg/m² n=17). Entre T1 e T2, variou $1,8 \pm 3,0$ kg/m² (-0,3 – 9,9 kg/m², mediana 0,9 kg/m² n=10). Entre T0 e T2, incrementou $3,2 \pm 3,4$ kg/m² (0 – 12,0 kg/m², mediana 2,2 kg/m² n=8) (Tabela 4).

O percentual de gordura foi avaliado pelos métodos das dobras cutâneas e por bioimpedância elétrica. O método das dobras cutâneas utiliza as medidas de quatro dobras (bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca) para o cálculo do percentual de gordura, levando em conta outros parâmetros como altura, peso, sexo e idade dos pacientes. Neste trabalho seguiu-se o protocolo de PETERSON (2003) para o cálculo do percentual de gordura corporal pelo método das dobras cutâneas. A bioimpedância elétrica utiliza o princípio da diferença de condução elétrica pelos diferentes tipos de tecido no organismo (tecido magro, água e gordura). Através de uma corrente elétrica aplicada no indivíduo, o equipamento calcula o percentual de gordura corporal.

Houve pouca diferença nos valores individuais aferidos (Tabelas 5 e 6), sendo que a média dos valores obtidos para o grupo de pacientes assemelhou-se. A variação no percentual de gordura entre os tempos T0 e T1 foi de $2,4 \pm 1,8\%$ pelo método das dobras cutâneas (0,7 – 6,9%, mediana 2,1%, n=17) e de $2,5 \pm 2,7\%$ pelo método da bioimpedância (-2,3 – 8,5%, mediana 2,0%, n=17). Entre os T1 e T2, pelo método das dobras cutâneas variou $1,7 \pm 3,2\%$ (-2,7% – 9,8%, mediana 1,2%, n=10) e pelo método da bioimpedância variou $3,3 \pm 4,1\%$ (-1,7 – 10,6%, mediana 2,4%,

n=10). Entre os tempos T0 e T2, pelo método das dobras cutâneas variou $4,0 \pm 4,9\%$ ($-2,0 - 16,8\%$, mediana $3,2\%$, n=10) e pela bioimpedância variou $5,4 \pm 6,3\%$ ($-4,0 - 17,6\%$, mediana $4,3\%$, n=10). Não há diferença estatística relevante entre as médias desses grupos ($p < 0,05$).

Os dados bioquímicos (Tabelas 7 a 17) mostraram alterações significativas somente para os triglicérides em T1 (aumento médio de $47,8 \text{ mg/dL}$ em relação aos níveis em T0), sendo que houve caso de aumento de até 234 mg/dL em um único mês. Essa diferença diminuiu substancialmente em T2. Possivelmente isto se deve à interferência do corpo clínico responsável pelos pacientes, que teve acesso aos resultados dos exames laboratoriais, e introduziu condutas ou terapêuticas mais adequadas para diminuir o risco cardiovascular nos pacientes cujos exames resultaram alterados.

A avaliação da resistência à insulina, pelos métodos HOMA-R, QUICKI e a relação glicose/insulina (G/I) mostraram (Tabelas 12 a 15) uma tendência à diminuição da resistência periférica à insulina, principalmente a relação G/I. O tempo de estudo pode ter sido insuficiente para demonstrar alterações significativas nesses parâmetros, já bem descritos em literatura como alvos da ação da olanzapina (DIEHL, 1991; PUCCINI et al., 1996; COLLAZO-CLAVELL, 1999).

Dentre as análises cromatográficas, a homocisteína não se demonstrou como parâmetro significativo na análise do aumento de risco cardiovascular, uma vez que mesmo com o ganho de peso e aumento de triglicérides, não houve correlação com os valores de homocisteinemia (Figura 8). As análises demonstraram que em alguns casos houve pequena variação nos valores da homocisteína plasmática, e em outros houve até mesmo redução de sua concentração. Novamente, pode ser necessário um tempo maior de exposição e dano para que este marcador do risco

cardiovascular apareça aumentado na circulação. A metodologia para dosagem da homocisteína, entretanto, se mostrou bastante funcional, sensível e de grande faixa de linearidade.

A dosagem de olanzapina revelou diferenças grandes nas concentrações plasmáticas em T1, o que poderia indicar graus maiores ou menores de indução dos efeitos adversos. Porém, mesmo discrepantes, as menores concentrações alcançadas foram maiores ou bem próximas às da literatura que relatam a maior propensão de desenvolver efeitos adversos (PERRY, 1995). Ainda assim, os valores encontrados de ganho de peso nos pacientes que estudamos não refletem o mesmo risco ou a mesma intensidade desse efeito adverso.

Vários mecanismos têm sido propostos para o ganho de peso devido ao uso de antipsicóticos atípicos como a olanzapina, apesar de sua relevância para a indução de hiperlipidemia não estar ainda totalmente esclarecida. O antagonismo dos receptores da histamina H1 é conhecido por causar ganho de peso, provavelmente devido ao aumento do apetite. A associação entre a alta afinidade por receptores H1 e ganho de peso é encontrada entre os vários agentes psicotrópicos (KROEZE et al., 2003).

O antagonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} poderia exercer papel suplementar na responsabilidade para o ganho de peso associado aos antipsicóticos atípicos, mas esta correlação é fraca, já que o representante dessa classe com maior afinidade pelo receptor da serotonina (ziprasidona), parece ser o mais inofensivo, em relação ao ganho de peso (MEYER e KORO, 2004). Mais recentemente, substâncias endógenas relacionadas aos hábitos alimentares (por exemplo, grelina, leptina e neuropeptídeo Y) foram correlacionados com o ganho de peso induzido por medicamentos antipsicóticos atípicos, embora a sua

correlação ainda não tenha sido completamente elucidadas (TOGO et al, 2003, PALIK et al . 2005, SMITH et al., 2005).

Hábitos alimentares, a expressão gênica de receptores H_1 e substâncias endógenas relacionadas ao apetite, são, portanto, diretamente relacionados ao ganho de peso induzido pelos antipsicóticos atípicos. Uma completa análise dose-resposta em relação ao ganho de peso induzido pela olanzapina, portanto, requer a avaliação de todos esses parâmetros em um estudo prospectivo randomizado. Fatores que alterem os parâmetros farmacocinéticos da olanzapina (por exemplo, tabagismo, idade, sexo), devem também ser levados em conta.

Com os dados obtidos neste estudo não é recomendado se aplicar uma margem terapêutica para a olanzapina. Até que existam dados disponíveis oriundos de estudos maiores e mais complexos sobre este assunto, a observação clínica e laboratorial da terapêutica e efeitos adversos para cada paciente é ainda mais eficaz no tratamento da esquizofrenia com a olanzapina.

6. CONCLUSÕES

- Pode-se concluir, após este trabalho, que a olanzapina é um fármaco que deve ter a clínica acompanhada de perto, já que os efeitos adversos ocorrem de maneira não previsível.
- Não houve variação hemodinâmica relevante no período estudado.
- Os métodos de aferição do percentual de gordura corporal, tanto pela técnica das pregas cutâneas como pela bioimpedância se mostraram semelhantes.
- Não foram todos os pacientes que apresentaram alteração significativa de peso, independente da concentração plasmática de olanzapina alcançada.
- Dentre todas as possíveis comorbidades associadas ao ganho de peso que foram estudadas neste laboratório, no período de 60 dias os únicos parâmetros que apresentaram alguma diferença significativa em relação à média global foram os triglicérides, em T1.
- A relação G/I mostrou uma tendência à resistência periférica. Estudos com tempos maiores de uso da olanzapina poderiam esclarecer se essa tendência se manteria. Os níveis de glicose, porém mostraram-se bastante estáveis no período.
- A principal característica em relação às análises bioquímicas foi a grande variabilidade apresentada após a exposição à olanzapina. Isto reforça a idéia de uma reação não mediada pela concentração de olanzapina, tendo em vista que a maior parte dos pacientes apresentou concentrações semelhantes deste antipsicótico.

- É possível também que as variações na maioria dos parâmetros bioquímicos apresentados não tenham, inclusive, nenhuma correlação com a olanzapina, e sejam somente variações individuais normais, já que não houve, na maioria dos casos, alterações clinicamente relevantes.
- Se há um risco cardiovascular que poderia ser detectado precocemente, antes do surgimento de outros sintomas ou alterações laboratoriais de rotina, não foi possível de ser avaliado através da dosagem de homocisteína, que se mostrou bastante estável durante o regime terapêutico com a olanzapina.
- A resposta adversa individual pode até necessitar de altas doses para se manifestar, porém o inverso não necessariamente ocorre. Isto é, quando o paciente está exposto a altas doses de olanzapina, não necessariamente irá ocorrer um ganho de peso clinicamente significativo.

REFERÊNCIAS

ALLISON, D.B., MENTORE, J.L., HEO, M., CHANDLER, L.P., CAPPELLERI, J.C., INFANTE, M.C., WEIDEN, P.J., Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. **Am. J. Psychiatry**, v. 156, p.1686-96, 1999a.

ALLISON, D.B., FONTAINE, K.R., HEO, M., MENTORE, J.L., CAPPELLERI, J.C., CHANDLER, L.P., WEIDEN, P.J., CHESKIN, L.J. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. **J. Clin. Psychiatry**, v.60, p.215-20, 1999b.

ATMACA, M., KULOGLU, M. TEZCAN, E., GECICI, O., USTUNDAG, B. Weight gain, serum leptin and triglyceride levels in patients with schizophrenia on antipsychotic treatment with quetiapine, olanzapine and haloperidol. **Schizophr. Res.**, v.60, p.99-100, 2003a.

ATMACA, M., KULOGLU, M. TEZCAN, E., USTUNDAG, B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical antipsychotics. **J. Clin. Psychiatry**, v. 64, p.598-604, 2003b.

BAI, F.L., YAMANO, M., SHIOTANI, Y., EMSON, P.C., SMITH, A.D., POWELL, J.F., TOHYAMA, M. An arcuato-paraventricular and dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. **Brain Res.**, v.331 (1), p.172-5, 1985.

BAN, T.A., Neuropsychopharmacology and the genetics of schizophrenia. A history of the diagnosis of schizophrenia. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v.28 (5), p. 753-62, 2004.

BASSON, B.R., KINON, B.J., TAYLOR, C.C., SZYMANSKI, K.A., GILMORE, J.A., TOLLEFSON, G.D. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. **J. Clin. Psychiatry**, v.62, p.231-8, 2001.

BOULTON, D.W., MARKOWITZ, J.S., DeVANE, C.L. A high performance liquid chromatography assay with ultraviolet detection for olanzapine in human plasma and urine. **J. Chromat. B**, v.759, p. 319-23, 2001.

BRIFFA, D., MEEHAN, T. Weight changes during clozapine treatment. **Aust. NZ. J. Psychiatry**, v.32, p.718-21, 1998.

BURGERT, T.S.; VUGUIN, P.M.; DIMARTINO-NARDI, J.; ATTIE, K.M.; SAENGER, P. Assessing insulin resistance: application of a fasting glucose to insulin ratio in growth hormone-treated children. **Horm Res**, 57: 37-42, 2002.

CALLAGHAN, J.T., BERGSTROM, R.F., PTAK, L.R., BEASLEY, C.M. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. **Clin. Pharmacokinet.**, v.37 (3), p.177-93, 1999.

COELHO, O.R., UETI, A.A., UETI, O.M. Hemostasia e doença coronariana. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v.10, p. 700-11, 2000.

COLLAZO-CLAVELL, M.L. Safe and effective management of the obese patient. **Mayo Clin. Proc.**, v.74, p.1255-59, 1999.

CONSENSO LATINO AMERICANO SOBRE OBESIDADE. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/pdf/consenso.pdf>>. Acesso em: 15/10/2005.

DAGOGO-JACK, S., TYKODI, G., UMAMAHESWARAN, I. Inhibition of cortisol biosynthesis decreases circulating leptin levels in obese humans. **J. Clin. Endocr.**, in press, 2005.

DIEHL, A.K. Epidemiology and natural history of gallstone disease. **Gastroenterol. Clin. N. Am.**, v.20, p.1-19, 1991.

DUCROS, V., DEMUTH, K., SAUVANT, M. et al. Methods for homocysteine analysis and biological relevance of the results. **J. Chromatography B**, v.781, p. 207-226, 2002.

DURNING, J.V.G.A., WOMERSLEY, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. **Br. J. Nutr.**, v.32, p.77-97, 1974

DUSCI, L.J., HACKETT, L.P., FELLOWS, L.M., ILETT, K.L. Determination of olanzapine in plasma by high-performance liquid chromatography using ultraviolet absorbance detection. **J. Chromatography B**, v.773, p.191-7, 2002.

EICHINGER, S., STUMPFLER, A., HIRSCHL, M. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. **Thromb. Haemost.**, v. 80, p.566-9, 1998.

ELI LILLY Canada Inc. **Product Monograph. Zyprexa®**. Ontario. Disponível em: <http://www.lilly.ca/searchable/pm/docs/22_Zyprexa%20PM_pristine_03Apr2008_MK.pdf>. Acesso em 28/08/2008.

ELIAS, C.F., SAPER, C.B., MARATOS-FLIER, E., TRITOS, N.A., LEE, C., KELLY, J., TATRO, J.B., HOFFMANN, G.E., OLLMANN, M.M., BARSH, G.S., SAKURAI, T., YANAGISAWA, M., ELMQUIST, J.K. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamus area. **J. Comp. Neurol.**, v.402(4), p.442-59, 1998.

ELLIS, K.J. Select body composition methods can be used in field studies. **Physiol. Rev.**, v.80, n.2, p.649-680, 2000.

ELORANTA, T.O., MARTIKAINEN, V., SMITH, T.K. Adaptation of adenosylmethionine metabolism and methionine recycling to variations in dietary methionine in the rat. **Proc. Soc. Esp. Biol. Med.**, v.194, p.364-71, 1990.

FITZGERALD, P.B., SCAFFIDI, A., MORRIS, M.J., CASTELLA, A.R., KULKAMI, J. The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. **Hum. Psychopharmacol.**, v.18, p-551-7, 2003.

FOLSOM, A.R., QAMHIEH, H.T., WING, R.R. et al. Impact of weight loss on Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1), Factor VII and others hemostatic factors in moderately overweight adults. **Arterioscler. Thromb.**, v.13, p. 162-169, 1993.

FONTAINE, K.R. CHESKIN, L.J., BAROFSKY, I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. **J. Family Pract.**, v.43, p.265-70, 1996.

FRISANCHO, A.R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. University of Michigan Press, p. 189, 1990.

GARDNER, D.M., BALDESSARINI, R.J., WARAICH, P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. **CMAJ**, v.172(13), p.1703-11, 2005.

GOKCEL, A., GUMURDULU, Y., KARAKOSE, H., MELEK-ERTORER, E., TANACI, N., BASCILTUTUNCU, N., GUVENER, N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. **Diab. Obes. Metab.**, v.4, p.49-55, 2002.

GREENWAY, F.L., SMITH, S.R. The future of obesity research. **Nutrition**, v.16(10), p.976-982, 2000.

HAFFNER, S.M.; GONZALEZ, C.; MIETTINEN, H.; KENNEDY, E.; STERN, M.P. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City diabetes study. **Diabetes Care**, 19(10): 1138-41, 1996.

HAGG, S., SODERBERG, S., AHREN, B., OLSSON, T., MJORNDAL, T. Leptin concentration are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics. **J. Clin. Psychiatry**, v.62, p. 843-48, 2001.

HALL, J.G.; FROSTER-ISKENIUS, U.G.; ALLANSON, J.E. **A handbook of normal physical measurements**. Oxford: Oxford Medical Publications, 1989.

HANKEY, C.R., RUMLEY, A., LOWE, G.D.O. et al. Moderate weight reduction improves red cell aggregation and factor VII activity in overweight subjects. **Int. j. Obes.**, v.21, p. 644-650, 1997.

HEBE BRAND, J., MULLER, T.D., HOLTKAMP, K., HERPETZ-DAHLMANN, B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. **Mol. Psychiatry**, v.12, p.23-35, 2007.

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

HIRSCH, J. Obesity. Some heat but not enough light. **Nature**, v.387, p.27-8, 1997.

HOUTKOOPEL, L.B., LOHMAN, T.G., GOING, S.B., HOWELL, W.H. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.64(suppl), p.436s-48s, 1996.

HOUSEKNECHT, K.L., ROBERTSON, A.S., ZAVADOSKI, W., GIBBS, E.M., JOHNSON, D.E., ROLLEMA, H. Acute effects of atypical antipsychotics on whole-body insulin resistance in rats: implication for adverse metabolic effects. **Neuropsychopharmacology**, v.32, p.289-97, 2007.

JACKSON, A.S., POLLOCK, M.L. Generalized equations for predicting body density of men. **Br. J. Nutr.**, v.40, p.497-502, 1978.

JACKSON, A.S., POLLOCK, M.L. Generalized equations for predicting body density of women. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v.12, p.175-82, 1980.

JAMES, W.P.T. The Epidemiology of obesity. In: CHADWICK, D.; CARDEW, G. **The origins and consequences of obesity**. Chichester: Wiley, p. 1-16, 1996.

KANG, S.S., WONG, P.W.K., MALINOW, M.R. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. **Annu. Rev. Nutr.**, v.12, p.279-98, 1992.

KATZ, A.; NAMBI, S.S.; MATHER, K.; BARON, A.D.; FOLLMANN, D.A.; SULLIVAN, G. et al. Quantitative insulin sensitive check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, 85(7): 2402-10, 2000.

KING, P.J., WIDDOWSON, P.S., DOODS, H., WILLIAMS, G. Regulation of neuropeptide Y release from hypothalamic slices by melanocortin-4 agonists and leptin, **Peptides**, v.21(1), p.45-8, 2000.

KISSEBAH, A.H., KRAKOWER, G.R. Regional adiposity and morbidity. **Physiol. Rev.**, v.74, p.761, 1994.

KLETT, C.J., CAFFEY, E.M. Weight changes during treatment with phenothiazines derivatives. **J. Neuropsychiatry**, v.2, p.102-8, 1960.

KONTUREK, P.C., KONTUREK, J.W., CZESNIKIEWICZ-GUZIC, M., BRZOZOWSKI, T., SITO, E., KONTUREK, S.J. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. **J. Physio Pharmacol.**, v.56, sup.6, p. 5-25, 2005

KRAUS, T., HAACK, M., SCHULD, A., HINZE-SELCH, D., KUHN, M., UHR, M., POLLMACHER, T. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotics drugs. **Am. J. Psychiatry**, v.156, p.312-14, 1999.

KROEZE, W.K., HUFSEISEN, S.J., POPADAK, B.A., RENOCK, S.M., STEINBERG, S., ERNSBERGER, P., JAYATHILAKE, K., MELTZER, H.Y., ROTH, B.L. H1-Histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. **Neuropsychopharmacol.**, v.28, p.519-26, 2003.

LAM, K.S., MA, O.C., BOURKE, C. et al. Genetic influence of the R/Q353 genotype on factor VII activity is overwhelmed by environment factors in Chinese patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 41, p. 760-766, 1998.

LEAN, M.E., HAN, T.S., MORRISON, C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **Brit. Med. J.**, Inglaterra, v.311, p.158-161, 1995.

LICINIO, J., MANTZOROS, C., NEGRAO, A.B., CIZZA, G., WONG, M.L., BONGIORNO P.B. *et al.* Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. **Nat. Med.**, v.3, p.575-9, 1997.

MACDONALD, I.A. Obesity: are we any closer to identifying causes and effective treatments? **TIPS.**, v.21, p.334-6, 2000.

MARCHESINI, G., MANINI, R., BIANCHINI, G., et al. Homocysteine and Psychological Traits: A Study in Obesity. **Nutrition**, v. 18, p. 403-407, 2002.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, 28: 412-9, 1985.

MATSUI-SAKATA, A., OHTANI, H., SAWADA, Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of antipsychotics-induced extrapyramidal symptoms based on receptor occupancy theory incorporating endogenous dopamine release. **Drug. Metabol.**, v.20(3), p.187-99, 2005

McCULLY, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. **Am. J. Path.**, v. 56, p.111-28, 1969.

McGOEY, B.V. DEITEL, M., SAPLYS, R.J., KLIMAN, M.E. Effect of weight loss on musculoskeletal pain in the morbidly obese. **J. Bone Joint Surg. Ser.**, v.728, p.1322-23, 1990.

McGUFFIN, P., OWEN, M.J., FARMER, A.E., Genetic basis of schizophrenia. **Lancet**, v.346, p.678-82, 1995.

MEYER, J., KORO, C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. **Schizophr. Res.**, v.70, p.1-17, 2004.

MINET-RINGUET, J., EVEN, P.C., VALET, P., CARPÉNÉ, C., VISENTIN, V., PRÉVOT, D., DAVIAUD, D., QUIGNARD-BOULANGE, A., TOMÉ, D., BEAUREPAIRE, R. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment. **Mol. Psychiatry**. Disponível on-line em 9/janeiro/2007.

MOHAMED, K. AL-OBAIDI et al. Relações entre homocisteína, fator VIIa e geração de trombina nas síndromes coronarianas agudas. **J. Am. Heart Ass.** v. 2, p. 5-10, 2000.

MOORE, N.A., TYE, N.C., AXTON, M.S., RISIUS, F.C. The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. **JPET**. v. 262 (2), p. 545-51, 1992.

MOTA, H.C. ANTONIO, A.M., LEITÃO, G., PORTO, M. Efeitos tardios da má-nutrição precoce. **J. Pediatr.**, v.69, p.354-365, 1993.

MUDD, S.H., POOLE, J.R. Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens. **Metabolism**, v.24, p.721-35, 1975.

MUDD, S.H., EBERT, M.H., SERIVER, C.R. Labile methyl groups balances in the human: the role of sarcosine. **Metabolism**, v.29, p.707-20, 1980.

NEWCOMER, J.W. Metabolic risk during antipsychotic treatment. **Clin. Therap.**, v.26(12), p.1936-46, 2004.

NIH – NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)**, 2002.

OBUCHOWICZ, E., KRYSIAK, R., HERMAN, Z.S. Does neuropeptide Y (NPY) mediate the effects of psychotropic drugs? **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v.28, p.595-610, 2004.

ONIS, M., MONTEIRO, C., AKRÉ, J., CLUGSTON, G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. **Bull. WHO**, v.71, p.703-712, 1993.

PALIK, E., BIRKÁS, K.D., FALUDI, G., KARÁDI, I., CSEH, K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. **Diab. Res. Clin.**, v.68S1, p.S60-4, 2005.

PERRY, P.J., ARGO, T.R., CARNAHAN, R.M, LUND, B.C., HOLMAN, T.L, ELLINGROD, V.E., MILLER, D. The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v.25, p.250–4, 2005.

PETERSON, M.J., CZERWINSKI, S.A., SIERVOGEL, R.M. Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.77, p.1186-91, 2003.

PRIMEIRO CONSENSO LATINO-AMERICANO EM OBESIDADE. 1ª Convenção Latino-Americana para consenso em obesidade. Rio de Janeiro: **Ministério da Saúde do Brasil**; 1998

PROULX, K., VAHL, T.P., DRAZEN, D.L., WOODS, S.C., SEELEY, R.J. The effect of adrenalectomy on ghrelin secretion and orexigenic action. **J. Neuroendocrinol.**, v.17, p.445-51, 2005.

PUCCINI, R.F., GOIHMAN, S. Avaliação do programa de recuperação de desnutridos do município do Embu, na região metropolitana de São Paulo. **J. Pediatr.**, v.72, p.71-79, 1996.

RATZONI, G., GOTHELF, D., BRAND-GOTHELF, A., REIDMAN, J., KIKINZON, L., GAL, G., PHILLIP, M., APTER, A., WEIZMAN, R. Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: a comparative prospective study. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.41, p.337-43, 2002.

RICHARDS, M.M., ADAMS, T.D., HUNT, S.C. Functional status and emotional well-being, dietary intake, and physical activity of severely obese subjects. **J. Am. Diet. Assoc.**, EUA, v.100, p.67-75, 2000.

SAHU, A., KALRA, S.P., CROWLEY, W.R., KALRA, P.S., Evidence that NPY-containing neurons in the brainstem project into selected hypothalamic nuclei: implication in feeding behavior. **Brain Res.**, v.457(2), p.376-8, 1988

SELHUB, J. Homocysteine metabolism. **Annu. Rev. Nutr.**, v.19, p.217-46, 1999.

SILFEN, M.E.; MANIBO, A.M.; McMAHON, D.J.; LEVINE, L.S.; MURPHY, A.R.; OBERFIELD, S.E. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. **J Clin Endocrinol Metab**, 86(6): 2863-8, 2001.

SINHA, M.K., OPENTANOVA, I., OHANNESIAN, J.P., KOLACZYNSKI, J.W., HEIMAN, M.L., HALE, J., *et al.* Evidence of free and bound leptin in human

circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. **J. Clin. Invest.**, v.98, p.1277-82, 1996.

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. **Int. J. Neuropsychopharmacol.**, v.8, p.183-94, 2005.

STANLEY, B.G., LEIBOWITZ, S.F., Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus: a powerful stimulant of feeding behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.82(11), p.3940-3, 1985.

STUNKARD, A.J., WADDEN, T.A. Psychological aspects of severe obesity. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.55, p.524-32, 1992.

TAVARES, J.R. Homocisteína e coronariopatia. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 10, p. 712-22, 2000.

TOGO, T., HASEGAWA, K., MIURA, S., HOSOGIMA, H., KOJIMA, K., SHOJI, M., KASE, A., UCHIKADO, H., ISEKI, E., KOSAKA, K. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. **Psychopharmacol.**, v. 172, p.230-32.

VESTRI, H.S., MAIANU, L., MOELLERING, D.R., GARVEY, W.T. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. **Neuropsychopharmacology**, Publicado on-line em 28/junho/2006.

VUGUIN, P.; SAENGER, P.; DIMARTINO-NARDI, J. Fasting glucose insulin ratio: a useful measure of insulin resistance in girls with premature adrenarche. **J Clin Endocrinol Metab**, 86(10): 4618-21, 2001.

WHO Consultation on Obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. **WHO Technical Report Series**, n.894, 2000.

WHO WORKING GROUP ON INFANT GROWTH. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. **Bull. WHO**, v.73, pp.165-174, 1995.