UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Monitorização terapêutica da olanzapina em pacientes esquizofrênicos

Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca

Ribeirão Preto
2009

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Monitorização terapêutica da olanzapina em pacientes esquizofrênicos

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia
para a obtenção do título de Mestre em
Toxicologia.

Área de concentração: Toxicologia.

Orientada: Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca

Orientadora: Prof (a) Dr. (a) 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.

Balbão, Marina Salviato Santiago Fonseca
Monitorização terapêutica da olanzapina em pacientes
esquizofrênicos. Ribeirão Preto, 2009.
196 p. : il.; 30 cm

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

Orientadora: Queiroz, Regina Helena Costa.

1. Homocisteína. 2. Olanzapina. 3. Concentração plasmática. 4. Risco cardiovascular

FOLHA DE APROVAÇÃO

Marina Salviato Balbão Santiago Fonseca

Monitorização terapêutica da olanzapina em pacientes esquizofrênicos

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia
para a obtenção do título de Mestre em
Toxicologia.

Área de concentração: Toxicologia.

Orientadora: Prof (a) Dr. (a) Regina Helena
Costa Queiroz

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Que Deus Não Permita

"Que Deus não permita que eu perca o romantismo,
mesmo eu sabendo que as rosas não falam.
Que eu não perca o otimismo,
mesmo sabendo que o futuro que nos espera não é assim tão alegre.
Que eu não perca a vontade de viver,
mesmo sabendo que a vida é, em muitos momentos, dolorosa...
Que eu não perca a vontade de ter grandes amigos,
mesmo sabendo que, com as voltas do mundo, eles acabam indo embora de nossas vidas...
Que eu não perca a vontade de ajudar as pessoas,
mesmo sabendo que muitas delas são incapazes de ver, reconhecer e retribuir esta ajuda.
Que eu não perca o equilíbrio,
mesmo sabendo que inúmeras forças querem que eu caia.
Que eu não perca a vontade de amar,
mesmo sabendo que a pessoa que eu mais amo, pode não sentir o mesmo sentimento por mim...
Que eu não perca a luz e o brilho no olhar,
mesmo sabendo que muitas coisas que verei no mundo, escurecerão meus olhos...
Que eu não perca a garra,
mesmo sabendo que a derrota e a perda são dois adversários extremamente perigosos.
Que eu não perca a razão,
mesmo sabendo que as tentações da vida são inúmeras e deliciosas.
Que eu não perca o sentimento de justiça,
mesmo sabendo que o prejudicado possa ser eu.
Que eu não perca o meu forte abraço,
mesmo sabendo que um dia meus braços estarão fracos...
Que eu não perca a beleza e a alegria de viver,
mesmo sabendo que muitas lágrimas brotarão dos meus olhos e escorrerão por minha alma...
Que eu não perca o amor por minha família,
mesmo sabendo que ela muitas vezes me exigiria esforços incriveis para manter a sua harmonia.
Que eu não perca a vontade de doar este enorme amor que existe em meu coração,
mesmo sabendo que muitas vezes ele será submetido e até rejeitado.
Que eu não perca a vontade de ser grande,
mesmo sabendo que o mundo é pequeno...
E acima de tudo, que eu jamais me esqueça que Deus me ama infinitamente,
que um pequeno grão de alegria e esperança dentro de cada um é capaz de mudar e
transformar qualquer coisa, pois a vida é construída nos sonhos e concretizada no amor!"

Francisco Cândido Xavier

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

À Deus, mestre maior, por mais uma oportunidade de crescimento e aprendizado, pelo seu amparo, auxílio e amor incondicionais.

Aos meus queridos pais, Antonio Hélio e Maria da Penha, pelos exemplos e ensinamentos preciosos, pelo apoio e incentivo incessantes, pelo amor e compreensão em todos os instantes da minha vida. A vocês toda minha gratidão e amor.

Ao Jonathan, meu amado esposo e eterno companheiro, por sua incansável paciência, compreensão, amor, respeito e incentivo. Sem sua presença e apoio nada disso seria possível. Minha eterna gratidão e todo meu amor.

Às minhas maravilhosas e inesquecíveis irmãs, Mariângela e Mariana, pelo apoio incondicional, pelo amor e paciência fundamentais na minha vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha orientadora, Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz, por confiar, acreditar e apoiar sempre o meu trabalho, tornando possível a concretização desse sonho.

Ao Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak, pela preciosa e fundamental orientação e colaboração para realização desse trabalho.

Às inesquecíveis companheiras e amigas do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas, Sônia Carvalho, Aparecida Buzeto e Gilda Gato, pela prestatividade, paciência, amizade e apoio em todos os momentos. A ajuda e disposição de vocês foram fundamentais para a execução e conclusão deste trabalho. Minha gratidão eterna.

À querida amiga e excelente profissional, Andresa de Toledo Triffoni Melo, por sua indispensável ajuda na realização das medidas antropométricas e pela imensa paciência, alegria e disposição.

A todos os meus familiares, D. Marlene, André, Murilo, Artur, Vanessa, Dhiego, Miguel e Natália pelo apoio e incentivo em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Aos amigos queridos e companheiros de laboratório Flávia, Daniel, Ana Leonor, Wilson, João Paulo e Mateus pelo apoio, ajuda e pelo convívio prazeroso em todo o tempo.

À Profa. Dra. Maria Regina Torqueti Tolo, pelo apoio nas análises hematológicas e hemostáticas.

À Profa. Dra. Adriana Pelegrino Pinho Ramos, pela colaboração nas análises bioquímicas.

Aos funcionários da Psiquiatria do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, pela imensa e indispensável colaboração.

À funcionária, Marlise Bonetti Agostinho Montes, por todo auxílio e paciência.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro durante a execução do trabalho.

A todos que não foram citados, mas que de alguma maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de figuras	iii
Lista de tabelas	viii
Lista de abreviaturas	xi
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Esquizofrenia	2
1.1.1. Conceitos e etiologia da esquizofrenia	2
1.1.2. Teorias etiológicas da esquizofrenia	4
1.2. Obesidade	7
1.2.1. Conceitos e etiologia da obesidade	7
1.2.2. Classificação da obesidade	8
1.2.3. Comorbidades associadas à obesidade	10
1.2.4. Obesidade induzida por fármacos antipsicóticos	11
1.3. Doenças cardiovasculares	12
1.3.1. Fatores de risco para doenças cardiovasculares	12
1.3.2. Marcadores antropométricos	12
1.3.3. Marcadores bioquímicos	13
1.4. Homocisteína	16
1.4.1. Conceitos e etiologia	16
1.5. Proteína C Reativa (PCR)	27
1.6. Olanzapina	29
2. OBJETIVOS	32
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
3.1. Casuística	34
3.1.1. Indivíduos	34
3.1.2. Coleta de material	35
3.1.3. Protocolo clínico	38
3.1.4. Análise de riscos e benefícios	38
3.2. Métodos	40
3.2.1. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) desenvolvida para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática	40

3.2.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) desenvolvida para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática	44
3.2.3. Validação da metodologia analítica	47
3.2.4. Determinação dos parâmetros antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos	53
3.2.5. Determinação da Proteína C Reativa (PCR)	54
3.3. Análise estatística	55
4. RESULTADOS	57
4.1. Padronização e validação dos métodos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	57
4.1.1. Determinação e quantificação da homocisteína plasmática por CLAE	57
4.1.2. Determinação e quantificação da olanzapina plasmática por CLAE	62
4.2. Avaliação dos parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e bioquímicos	67
4.2.1. Avaliação dos parâmetros antropométricos	69
4.2.2. Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos	95
4.2.3. Avaliação dos parâmetros bioquímicos	101
4.3. Determinação da Proteína C Reativa (PCR)	148
4.4. Correlação dose/concentração plasmática de olanzapina	150
5. DISCUSSÃO	153
5.1. Validação das metodologias por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)	153
5.1.1. Padronização e validação para a determinação da concentração plasmática da Homocisteína por CLAE	153
5.1.2. Padronização e validação para a determinação da concentração plasmática da Olanzapina por CLAE	154
5.2. Parâmetros antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos	155
5.3. Proteína C Reativa (PCR)	160
6. CONCLUSÕES	162
7. REFERÊNCIAS	164
8. APÊNDICES	178
9. ANEXOS	195

Resumo

Fonseca, M.S.B.S. **Monitorização terapêutica da olanzapina em pacientes esquizofrênicos**. 2009. 196 p. Dissertação (Mestrado). 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 2 e hipertensão, podendo acarretar no desenvolvimento de síndrome metabólica. O presente trabalho tem por objetivo realizar a monitorização terapêutica em pacientes na terapia com olanzapina, estabelecendo uma possível correlação entre a dose-concentração plasmática e a potenciação do risco a reações adversas, constituindo suporte clínico na eficácia do tratamento. A análise dos parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corpóreo, circunferência do braço, circunferência do abdome, circunferência do quadril, prega cutânea tricipital, prega cutânea bicipital, prega cutânea subescapular, prega cutânea suprailíaca, resistência, porcentagem de massa gorda e taxa metabólica basal), parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca) e parâmetros bioquímicos (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama glutamiltransferase, creatinina, ácido úrico, amilase, insulina, bilirrubinas, glicemia, cálcio, sódio e potássio), perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides), concentração de homocisteína e proteína C reativa, são relevantes na medida em que representam marcadores importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de risco aterosclerótico. Como a obesidade e as coronariopatias podem induzir tais alterações, é importante avaliar qual o risco que o aumento de peso induzido pela olanzapina traz para o paciente esquizofrênico. A análise estatística foi realizada utilizando-se um modelo linear de efeito misto, apropriado para análise de medidas realizadas ao longo de um período pré-estabelecido. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

Palavras-chave: Homocisteína. Olanzapina. Monitorização terapêutica.

ABSTRACT

Fonseca, M.S.B.S. **Therapeutic monitoring of olanzapina in schizophrenic patients.** 2009. 196 p. Dissertation (Master). 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. How adverse effects related to its use, are obesity, hyperlipidemia, diabetes mellitus type II and hypertension, may result in the development of metabolic syndrome. This study aims to carry out monitoring therapy in patients in treatment with olanzapine, establishing a possible correlation between the dose-plasma concentration and potentiation of the risk to adverse reactions, providing clinical support in the effectiveness of treatment. Analysis of anthropometric parameters (weight, body mass index, arm circumference, circumference of the abdomen, the hip circumference, triceps skinfold thickness, bicipital skin fold, subscapular skin fold, skin fold suprailíaca, strength, percentage of fat mass and metabolic rate basal), hemodynamic parameters (systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate) and biochemical parameters (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transferase, creatinine, uric acid, amylase, insulin, total bilirubin, glucose, calcium, sodium and potassium), lipid profile (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides), concentration of homocysteine and C-reactive protein, are relevant in so far represent important markers of changes related to metabolic disorders and atherosclerotic risk. As obesity and coronary diseases can induce such changes, which is important to evaluate the risk that the weight gain induced by olanzapine brings to the schizophrenic patient. Statistical analysis was performed using a mixed effect linear model, suitable for analysis of measurements taken over a pre-established. The significance level was set at $p < 0.05$.

Key-words: Homocysteine. Olanzapine. Therapeutic monitoring.

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática das vias metabólicas da homocisteína	17
Figura 2. Metabolismo da homocisteína e possível mecanismo da doença aterosclerótica	19
Figura 3. Visão diagramática das vias de metabolismo da homocisteína e da metionina	20
Figura 4. Formas circundantes da homocisteína que compõe a homocisteína do plasma total	21
Figura 5. Mecanismo proposto para o envolvimento da homocisteína (Hcy) na doença vascular	22
Figura 6. A estrutura do PCR e seu ligante de membrana celular	27
Figura 7. Estrutura química da Olanzapina e da Clozapina	29
Figura 8. Metodologia de derivatização da homocisteína para análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de fluorescência	42
Figura 9. Metodologia de extração da olanzapina para análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de ultravioleta	45
Figura 10. Cromatogramas referentes à análise cromatográfica da homocisteína	57
Figura 11. Curva de calibração (A) e linearidade de 0 a 296 $\mu\text{mol/L}$ (B) referente ao método de análise da homocisteína em plasma de humanos	58
Figura 12. Coeficiente de correlação linear da curva de calibração do método de análise da homocisteína em plasma, com inclusão dos pontos de concentrações 1,78 e 2,37 $\mu\text{mol/L}$ no limite de quantificação	60
Figura 13. Cromatogramas referentes à análise cromatográfica da olanzapina	62
Figura 14. Curva de calibração (A) e linearidade de 0 a 1068 $\mu\text{g/L}$ (B) referente ao método de análise da olanzapina em plasma de humanos	63
Figura 15. Coeficiente de correlação linear da curva de calibração do método de análise da olanzapina em plasma, com inclusão dos pontos de concentrações 0,86 a 1,71 $\mu\text{g/L}$ no limite de quantificação	65
Figura 16. Avaliação da variação do peso dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	69
Figura 17. Avaliação do comportamento da variável peso em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	70
Figura 18. Avaliação da variação do Índice de Massa Corpóreo (IMC) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	71
Figura 19. Avaliação do comportamento da variável Índice de Massa Corpóreo (IMC) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	72
Figura 20. Avaliação da variação da circunferência do braço (CB) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	73

Figura 21. Avaliação do comportamento da variável circunferência do braço (CB) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	74
Figura 22. Avaliação da variação da circunferência da cintura (CC) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	75
Figura 23. Avaliação do comportamento da variável circunferência da cintura (CC) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	76
Figura 24. Avaliação da variação da circunferência do abdome (CA) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	77
Figura 25. Avaliação do comportamento da variável circunferência do abdome (CA) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	78
Figura 26. Avaliação da variação da circunferência do quadril (CQ) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	79
Figura 27. Avaliação do comportamento da variável circunferência do quadril (CQ) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	80
Figura 28. Avaliação da variação da prega cutânea tricipital (PCT) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	81
Figura 29. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea tricipital (PCT) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	82
Figura 30. Avaliação da variação da prega cutânea bicipital (PCB) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	83
Figura 31. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea bicipital (PCB) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	84
Figura 32. Avaliação da variação da prega cutânea subescapular (PCSE) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	85
Figura 33. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea subescapular (PCSE) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	86
Figura 34. Avaliação da variação da prega cutânea suprailíaca (PCSI) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	87
Figura 35. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea suprailíaca (PCSI) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	88
Figura 36. Avaliação da variação da resistência dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	89
Figura 37. Avaliação do comportamento da variável resistência em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	90
Figura 38. Avaliação da variação da porcentagem de massa gorda dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	91
Figura 39. Avaliação do comportamento da variável porcentagem de massa gorda em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	92
Figura 40. Avaliação da variação da taxa metabólica basal (TMB) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	93

Figura 41. Avaliação do comportamento da variável taxa metabólica basal (TMB) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	94
Figura 42. Avaliação da variação da frequência cardíaca (FC) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	95
Figura 43. Avaliação do comportamento da variável frequência cardíaca (FC) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	96
Figura 44. Avaliação da variação da pressão sistólica dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	97
Figura 45. Avaliação do comportamento da variável pressão sistólica em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	98
Figura 46. Avaliação da variação da pressão diastólica dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	99
Figura 47. Avaliação do comportamento da variável pressão diastólica em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	100
Figura 48. Avaliação da variação da concentração de sódio no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	101
Figura 49. Avaliação do comportamento da variável concentração de sódio no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	102
Figura 50. Avaliação da variação da concentração de potássio no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	103
Figura 51. Avaliação do comportamento da variável concentração de potássio no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	104
Figura 52. Avaliação da variação da concentração de cálcio total no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	105
Figura 53. Avaliação do comportamento da variável concentração de cálcio total no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	106
Figura 54. Avaliação da variação da concentração de bilirrubina total no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	107
Figura 55. Avaliação do comportamento da variável concentração de bilirrubina total no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	108
Figura 56. Avaliação da variação da concentração de bilirrubina direta no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	109
Figura 57. Avaliação do comportamento da variável concentração de bilirrubina direta no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	110
Figura 58. Avaliação da variação da concentração de bilirrubina indireta no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	111
Figura 59. Avaliação do comportamento da variável concentração de bilirrubina indireta no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	112
Figura 60. Avaliação da variação da concentração de uréia no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	113

Figura 61. Avaliação do comportamento da variável concentração de uréia no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	114
Figura 62. Avaliação da variação da concentração de ácido úrico no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	115
Figura 63. Avaliação do comportamento da variável concentração de ácido úrico no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	116
Figura 64. Avaliação da variação da concentração da enzima alanina aminotransferase (ALT ou TGP) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	117
Figura 65. Avaliação do comportamento da variável concentração da enzima alanina aminotransferase (ALT ou TGP) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	118
Figura 66. Avaliação da variação da concentração da enzima aspartato aminotransferase (AST ou TGO) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	119
Figura 67. Avaliação do comportamento da variável enzima aspartato aminotransferase (AST ou TGO) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	120
Figura 68. Avaliação da variação da concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	121
Figura 69. Avaliação do comportamento da variável concentração de creatinina no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina (LAC – HCFMRP)	122
Figura 70. Avaliação da variação da concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	123
Figura 71. Avaliação do comportamento da variável concentração de creatinina no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina (LAC – UNAERP)	124
Figura 72. Avaliação da variação da concentração de colesterol no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	125
Figura 73. Avaliação do comportamento da variável concentração de colesterol no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	126
Figura 74. Avaliação da variação da concentração de triglicérides no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	127
Figura 75. Avaliação do comportamento da variável concentração de triglicérides no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	128
Figura 76. Avaliação da variação da concentração de HDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	129
Figura 77. Avaliação do comportamento da variável concentração de HDL – colesterol no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	130
Figura 78. Avaliação da variação da concentração de LDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	131
Figura 79. Avaliação do comportamento da variável concentração de LDL – colesterol no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	132

Figura 80. Avaliação da variação da concentração de glicose no soro dos dezessete indivíduos avaliados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	133
Figura 81. Avaliação do comportamento da variável concentração de glicose no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	134
Figura 82. Avaliação da variação da concentração de insulina no soro em dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	135
Figura 83. Avaliação do comportamento da variável concentração de insulina no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	136
Figura 84. Avaliação da variação da resistência à insulina através do índice de HOMA IR (homeostasis model assessment) dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	137
Figura 85. Avaliação do comportamento da variável resistência à insulina através do índice de HOMA IR (homeostasis model assessment) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	138
Figura 86. Avaliação da variação da concentração de fosfatase alcalina (ALP) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	139
Figura 87. Avaliação do comportamento da variável concentração de fosfatase alcalina (ALP) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	140
Figura 88. Avaliação da variação da concentração de gama-glutamyltransferase (GGT ou γ GT) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	141
Figura 89. Avaliação do comportamento da variável concentração de gama-glutamyltransferase (GGT ou γ GT) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	142
Figura 90. Avaliação da variação da concentração de α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase (AMS) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	143
Figura 91. Avaliação do comportamento da variável concentração de α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase (AMS) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	144
Figura 92. Avaliação da variação da concentração de homocisteína no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	145
Figura 93. Avaliação do comportamento da variável concentração de homocisteína no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina	146
Figura 94. Avaliação da variação da concentração plasmática de olanzapina dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento	147

Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação da obesidade através do IMC	9
Tabela 2. Valores de referência de PCR na avaliação do risco de doenças cardiovasculares e de processos inflamatórios ou infecciosos	28
Tabela 3. Descrição das variáveis que caracterizam a amostra.....	34
Tabela 4. Medicação utilizada pelos indivíduos amostrados ao longo do período de coleta das amostras	36
Tabela 5. Valores de referência dos parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos avaliados e proteína C reativa	39
Tabela 6. Precisão e exatidão do método desenvolvido para determinação e quantificação da homocisteína em plasma humano	59
Tabela 7. Resultados obtidos na avaliação da recuperação do método desenvolvido para determinação e quantificação da homocisteína em plasma humano	59
Tabela 8. Precisão e exatidão do limite de quantificação da homocisteína	60
Tabela 9. Especificidade do método de determinação e quantificação da homocisteína plasmática	61
Tabela 10. Precisão e exatidão do método desenvolvido para determinação e quantificação da olanzapina em plasma humano	64
Tabela 11. Resultados obtidos na avaliação da recuperação do método desenvolvido para determinação e quantificação da olanzapina em plasma humano	64
Tabela 12. Precisão e exatidão do limite de quantificação da olanzapina	65
Tabela 13. Especificidade do método de determinação e quantificação da olanzapina plasmática	66
Tabela 14. Comparações entre as médias dos valores de peso dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	70
Tabela 15. Comparações entre as médias dos valores de Índice de Massa Corpóreo (IMC) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados ...	72
Tabela 16. Comparações entre as médias dos valores de circunferência do braço (CB) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	74
Tabela 17. Comparações entre as médias dos valores de circunferência da cintura (CC) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	76
Tabela 18. Comparações entre as médias dos valores de circunferência do abdome (CA) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	78
Tabela 19. Comparações entre as médias dos valores de circunferência do quadril (CQ) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	80
Tabela 20. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea triptal (PCT) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	82

Tabela 21. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea bicipital (PCB) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	84
Tabela 22. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea subescapular (PCSE) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados .	86
Tabela 23. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea suprailíaca (PCSI) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados ..	88
Tabela 24. Comparações entre as médias dos valores de resistência dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	90
Tabela 25. Comparações entre as médias dos valores de porcentagem de massa gorda dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	92
Tabela 26. Comparações entre as médias dos valores de taxa metabólica basal (TMB) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	94
Tabela 27. Comparações entre as médias dos valores de frequência cardíaca (FC) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	96
Tabela 28. Comparações entre as médias dos valores de pressão sistólica (PS) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	98
Tabela 29. Comparações entre as médias dos valores de pressão diastólica (PD) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta dos dados	100
Tabela 30. Comparações entre as médias dos valores de concentração de sódio no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	102
Tabela 31. Comparações entre as médias dos valores de concentração de potássio no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	104
Tabela 32. Comparações entre as médias dos valores da concentração de cálcio total no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	106
Tabela 33. Comparações entre as médias dos valores de concentração de bilirrubina total no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	108
Tabela 34. Comparações entre as médias dos valores de concentração de bilirrubina direta no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	110
Tabela 35. Comparações entre as médias dos valores de concentração de bilirrubina indireta no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	112
Tabela 36. Comparações entre as médias dos valores de concentração de uréia no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	114
Tabela 37. Comparações entre as médias dos valores de concentração de ácido úrico no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	116
Tabela 38. Comparações entre as médias dos valores de concentração da enzima alanina aminotransferase (ALT ou TGP) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	118

Tabela 39. Comparações entre as médias dos valores de concentração da enzima aspartato aminotransferase (AST ou TGO) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	120
Tabela 40. Comparações entre as médias dos valores de concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados (LAC – HCFMRP)	122
Tabela 41. Comparações entre as médias dos valores de concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados (LAC – UNAERP)	124
Tabela 42. Comparações entre as médias dos valores de concentração de colesterol no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	126
Tabela 43. Comparações entre as médias dos valores de concentração de triglicérides no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	128
Tabela 44. Comparações entre as médias dos valores de concentração de HDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	130
Tabela 45. Comparações entre as médias dos valores de concentração de LDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	132
Tabela 46. Comparações entre as médias dos valores de concentração de glicose no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	134
Tabela 47. Comparações entre as médias dos valores de concentração de insulina no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	136
Tabela 48. Comparações entre as médias dos valores de resistência à insulina através do índice de HOMA IR (homeostasis model assessment) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	138
Tabela 49. Comparações entre as médias dos valores de concentração de fosfatase alcalina (ALP) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	140
Tabela 50. Comparações entre as médias dos valores da concentração de gama-glutamilttransferase (GGT ou γ GT) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	142
Tabela 51. Comparações entre as médias dos valores de concentração de α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase (AMS) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados	144
Tabela 52. Comparações entre as médias dos valores de concentração de homocisteína no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados ..	146
Tabela 53. Concentração da Proteína C Reativa (PCR) no soro dos indivíduos avaliados.	148
Tabela 54. Correlação dose/concentração plasmática de olanzapina	150

Lista de Abreviaturas

ALP = fosfatase alcalina

ALT ou TGP = alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica

AMS = α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase

AST ou TGO = aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmica oxalacética

BD = bilirrubina direta

BI = bilirrubina indireta

BT = bilirrubina total

CA = circunferência do abdome

CAPM = cianogênio de alto peso molecular

CB = circunferência do braço

CLAE = Cromatografia líquida de alta eficiência

CQ = circunferência do quadril

CV = coeficiente de variação

C β S: cistationa β sintetase

DCNT = doenças crônicas não-transmissíveis

DCV = doença cardiovascular

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica

EDTA = tetracetato etileno diamino dissódico

EPCR = endothelial protein C receptor (receptor endotelial de proteína C)

FC = frequência cardíaca

GGT = gama glutamiltransferase

Hcy = homocisteína

HMWK = high-molecular-weight kininogen (cininogênio de alto peso molecular)

HOMA = homeostasis model assessment (índice de resistência à insulina)

IAM = infarto agudo do miocárdio

IL = interleucina

IMC = índice de massa corpóreo

MC = monócito

MCP1 = Monocyte chemotactic protein-1 (proteína-1 quimiotática de monócito)

MS = metionina sintetase

MTHFR: metileno-tetra-hidrofolato redutase

NaOH = cloreto de sódio

PA = pressão arterial

PBS = tampão fosfato

PCB = prega cutânea bicipital

PCR = proteína C reativa

PCSE = prega cutânea subescapular

PCSI = prega cutânea suprailíaca

PCT = prega cutânea tricipital

PK = pré-caliceína

SAM = S-adenosil-metionina

SBD-F = 7-fluorbenzeno-2-oxa-1-3-diazol-4-sulfonado

TAT = trombina antitrombina

TCA = ácido tricloroacético

TCEP = cloridrato de tris(carboxietil) fosfina

TFPI = Inibidor do fator tissular

TMB = taxa metabólica basal

TP = tempo de protrombina

tR = tempo de retenção

TTPa = tempo de tromboplastina parcial ativada

5-metil-THF = 5-metil-tetra-hidrofolato

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Esquizofrenia

1.1.1. Conceitos e etiologia da esquizofrenia

A história dos psiquiatras e neurologistas que escreveram e teorizaram acerca da esquizofrenia encontra paralelo com a própria história da psiquiatria. Vários estudiosos, como Emil Kraepelin (1856-1926), Eugen Bleuler (1857-1939), Benedict A. Morel (1809-1873), Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899) entre outros, são figuras importantes na história da esquizofrenia (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 1997).

O histórico conceitual da esquizofrenia data do final do século XIX com a denominação de “demência precoce” por Emil Kraepelin (EY; BERNARD; BRISSET, 1985).

Kraepelin estabeleceu uma classificação de transtornos mentais que se baseava no modelo médico. Seu objetivo era delinear a existência de doenças com etiologia, sintomatologia, curso e resultados comuns. Para denominar um desses transtornos, Kraepelin propôs o termo demência precoce, porque começava no início da vida e quase invariavelmente levava a problemas psíquicos. Seus sintomas característicos incluíam alucinações, perturbações da atenção, compreensão e fluxo de pensamento, esvaziamento afetivo e sintomas catatônicos. A etiologia era endógena, ou seja, o transtorno surgia devido a causas internas e apresentava três formas: hebefrênica, catatônica e paranóide (EY; BERNARD; BRISSET, 1985).

Outro cientista que teve importante influência sobre o conceito de esquizofrenia foi Eugen Bleuler. O termo esquizofrenia (esquizo = cisão, frenia = mente) foi introduzido em 1911, pelo psiquiatra suíço Eugen Bleuler para definir uma doença psíquica caracterizada, basicamente, pela "cisão do pensamento, do afeto, da vontade e do sentimento subjetivo da personalidade" (GATTAZ, 2000). Para explicar melhor sua teoria relativa aos “cismas mentais internos” nesses pacientes, Bleuler descreveu sintomas fundamentais (ou primários) específicos da esquizofrenia que se tornaram conhecidos como os quatro “As” : associação desconexa de idéias, ambivalência, autismo e alterações de afeto. Bleuler também descreveu os sintomas acessórios (ou secundários), que incluíam alucinações e delírios (EY; BERNARD; BRISSET, 1985).

Diversos avanços, incluindo a definição objetiva e uniforme dos sintomas e critérios diagnósticos para esquizofrenia, o advento dos antipsicóticos, a caracterização de seus mecanismos de ação e padrões de respostas e, por fim, a identificação de anormalidades biológicas na doença, têm tornado possível o surgimento de classificações mais precisas de subtipos esquizofrênicos, que levam em conta características de curso, resposta a tratamento, prognóstico e substrato patogênico. Dentre estas classificações, a dicotomização da esquizofrenia em subtipos I e II ou positivo e negativo proposta por Crow em 1980 é talvez a classificação mais conhecida. Segundo ele, os dois tipos podem refletir dois processos patológicos de etiologia e prognóstico distintos (KAPLAN; SADOCK, 2007), sendo que suas principais características estão abaixo descritas:

1) Sintomas positivos ou tipo I:

Os sintomas positivos estão presentes com maior visibilidade na fase aguda da doença e incluem os delírios: idéias delirantes ou pensamentos irreais descritos como idéias individuais do doente que não são compartilhadas, isto é, um indivíduo que acredita estar sendo perseguido pela polícia secreta, e acha que é o responsável pelas guerras do mundo; as alucinações, percepções irreais: ouvir, ver, saborear, cheirar ou sentir algo irreal, sendo mais freqüente as alucinações auditivo-visuais; pensamento e discurso desorganizado, elaboração de frases sem sentido ou invenção de palavras; alterações do comportamento, ansiedade, impulsos, agressividade (AFONSO, 2002).

2) Sintomas negativos ou tipo II:

Os sintomas negativos são o resultado da perda ou diminuição das capacidades mentais, acompanham a evolução da doença e refletem um estado deficitário da motivação, das emoções, do discurso, do pensamento e das relações interpessoais (AFONSO, 2002), como a falta de vontade ou de iniciativa; isolamento social; apatia; indiferença emocional; pobreza do pensamento. Estes sinais não se manifestam em todos os indivíduos esquizofrênicos. A doença pode aparecer e desaparecer em ciclos de recidivas e remissões. Não há, contudo, sinais nem sintomas patognomônicos da doença, podendo-se de alguma forma fazer referência a um quadro prodromico que são em grande parte sintomas negativos, como por exemplo inversão do ciclo de sono, isolamento, perda de interesse por atividades anteriormente agradáveis, descuido com a higiene pessoal, idéias bizarras, comportamentos pouco habituais, dificuldades escolares e profissionais, entre outras. Posterior a esta fase inicial surgem os sintomas positivos (FREITAS; LUIS; FERREIRA, 2000).

Atualmente, as definições de esquizofrenia mais utilizadas são do “Research Diagnostic Criteria” (RDC), da 10ª Edição da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da 4ª Edição da Classificação Americana (DSM – IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) da Associação Americana de Psiquiatria. Todos estes sistemas têm pontos em comum, pois requerem claras evidências de psicoses (alucinações, delírios e desordens de pensamento) que estão acontecendo ou ocorreram no passado e sintomas afetivos (emocionais) não proeminentes. Também há uma especificação quanto à duração mínima da doença, sendo de apenas duas semanas para o RDC, de um mês para o ICD-10 e de seis meses para o DSM-IV (FRITH; JOHNSTON, 2003).

1.1.2. Teorias etiológicas da esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença funcional do cérebro caracterizada essencialmente por uma fragmentação da estrutura básica dos processos de pensamento, acompanhada pela dificuldade em estabelecer a distinção entre experiências internas e externas. Embora seja primariamente uma doença que afeta os processos cognitivos, os seus efeitos repercutem também sobre o comportamento e as emoções. Classicamente encontra-se caracterizada por uma coleção de sintomas, entre os quais avultam alterações do pensamento, alucinações (sobretudo auditivas), delírios, embotamento emocional, com perda de contato com a realidade, causando, talvez, uma disfunção social crônica. Atualmente é encarada não como uma doença única, mas como um grupo de patologias, atingindo todas as classes sociais e grupos humanos. Sua prevalência atinge 1% da população mundial, manifestando-se habitualmente entre os 15 e os 25 anos, nos homens e nas mulheres, podendo igualmente ocorrer na infância ou na meia-idade (KAPLAN; SADOCK, 2007).

As causas da esquizofrenia são ainda desconhecidas. Porém, há consenso em atribuir a desorganização da personalidade, verificada na esquizofrenia, à interação de variáveis culturais, psicológicas e biológicas, entre as quais se destacam as de natureza genética. Assim, ao longo do tempo muitas teorias foram criadas para explicar o surgimento da doença:

- Teoria genética

A teoria genética admite que vários genes podem estar envolvidos, contribuindo juntamente com os fatores ambientais para o eclodir da doença. Sabe-se que a probabilidade de um indivíduo vir a sofrer de esquizofrenia aumenta se houver um caso desta doença na família. No caso de um dos pais sofrer de esquizofrenia, a prevalência da doença nos descendentes diretos é de 12% (KAPLAN; SADOCK, 2007). Na situação em que ambos os pais se encontram atingidos pela doença, esse valor sobe para 40%. No entanto, mesmo na ausência de história familiar, a doença pode ainda ocorrer (AFONSO, 2002). Segundo Afonso (2002), sabe-se ainda que cerca de 81% dos doentes com esquizofrenia não têm qualquer familiar em primeiro grau atingido pela doença e cerca de 91% não têm sequer um familiar afetado.

- Teoria neurobiológica

As teorias neurobiológicas defendem que a esquizofrenia é essencialmente causada por alterações bioquímicas e estruturais do cérebro, em especial por uma disfunção dopaminérgica, embora alterações em outros neurotransmissores estejam também envolvidas. A maioria dos neurolépticos (antipsicóticos) atua precisamente nos receptores da dopamina no cérebro, reduzindo a produção endógena deste neurotransmissor. Exatamente por isso, alguns sintomas característicos da esquizofrenia podem ser desencadeados por fármacos que aumentam a atividade dopaminérgica como por exemplo as anfetaminas (FREITAS; LUIS; FERREIRA, 2000) e os canabinóides (ZUARDI et al., 2008). Esta teoria é parcialmente comprovada pelo fato de a maioria dos fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia (neurolépticos) atuarem através do bloqueio dos receptores (D2) da dopamina (FREITAS; LUIS; FERREIRA, 2000).

- Teoria psicanalítica

As teorias psicanalíticas (ou de relação precoce) têm como base a teoria freudiana da psicanálise, e remetem para a fase oral do desenvolvimento psicológico, na qual a ausência de gratificação verbal ou da relação inicial entre mãe e bebê conduz igualmente as personalidades frias ou desinteressadas (ou indiferentes) no estabelecimento das relações. A ausência de relações interpessoais satisfatórias estaria assim na origem da esquizofrenia (NEEB, 1997).

A teoria psicanalítica atual postula que os vários sintomas da esquizofrenia possuem um significado para cada paciente em particular, por exemplo: delírios, de modo semelhante às alucinações, são tentativas regressivas e restitutivas, de criarem uma nova realidade ou expressarem medos ou impulsos ocultos (KAPLAN; SADOCK, 2007).

- Teoria familiar

As teorias familiares, apesar de terem bastante interesse histórico, são as que possuem menor fundamento científico. Surgiram na década de 1950, baseadas umas no tipo de comunicação entre os vários elementos das famílias e aparecendo outras mais ligadas às estruturas familiares. Dos estudos desenvolvidos surge o conceito “mãe esquizofrenogênica”, mães possessivas e dominadoras, como geradoras de personalidades esquizofrênicas. Estudos posteriores contudo não ratificam esta hipótese (KAPLAN; SADOCK, 2007).

Apesar de existirem todas estas hipóteses para a explicação da origem da esquizofrenia, nenhuma delas individualmente consegue dar uma resposta satisfatória às muitas dúvidas que existem em torno das causas da doença, reforçando assim a idéia de uma provável etiologia multifatorial (KAPLAN; SADOCK, 2007).

1.2. Obesidade

1.2.1. 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. 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 OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995; GREENWAY; SMITH, 2000).

A ABESO (Associação Brasileira de Estudos Sobre Obesidade), durante o Congresso Latino-Americano de Obesidade, realizado em 1998, conceituou obesidade 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 e sedentarismo (MACDONALD, 2000).

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).

De acordo com os trabalhos descritos anteriormente, observamos que a obesidade pode ser considerada uma patologia multifatorial. Sendo assim, a OMS determinou, durante o último Consenso Latino-Americano de Obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998), as cinco principais causas de obesidade no mundo:

- hábitos alimentares inadequados;
- inatividade física;
- 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.
- obesidade secundária a utilização de fármacos, como glicocorticóides, alguns antidepressivos e antiepiléticos, lítio, antipsicóticos atípicos, fenotiazidas e medroxiprogesterona.
- obesidade de causa genética.

1.2.2. Classificação da obesidade

No Consenso Latino-Americano de Obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998), aprovado pela OMS, a obesidade pode ser classificada de acordo com a distribuição de gordura corporal, como se segue:

- 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.
- 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.
- Universal: caracteriza-se pela distribuição uniforme de tecido adiposo por todo o corpo.

A obesidade pode ser mensurada através de métodos antropométricos (perímetro, dobras cutâneas, densidade corporal, água corporal total, impedância bioelétrica tetrapolar, interatância infravermelha, ativação de nêutrons, tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear) ou através de exames laboratoriais (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 $22,5 \text{ Kg/m}^2$ e $21,5 \text{ Kg/m}^2$, 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).

O Consenso Latino-Americano de Obesidade (1998), preconizou uma classificação da obesidade baseado no IMC e em riscos associados, conforme apresentado na tabela 1:

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

Classificação da Obesidade	IMC (Kg/m ²)	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).

Outra variável que está sendo recomendada para avaliação da obesidade intra-abdominal (visceral) está relacionada à circunferência abdominal, considerada, segundo a OMS, a metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca em posição de inspiração. Do ponto de vista quantitativo, valores superiores a 98 e 88 cm para homens e mulheres respectivamente, podem aumentar as chances do aparecimento de comorbidades relacionadas à obesidade (LEAN; HAN; MORRISON, 1995; MACDONALD, 2000; GOKCEL et al., 2002).

Como os métodos antropométricos de avaliação da obesidade possuem algumas limitações, foi sugerida 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. A bioimpedância fornece dados como a resistência, porcentagem de massa gorda corporal e taxa metabólica basal. No corpo humano, a massa magra é altamente condutora, por conter grande quantidade de água e eletrólitos e apresentar um meio de baixa resistência elétrica. Gordura e ossos são maus condutores ou meios de alta resistência, com pouca quantidade de água e eletrólitos (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 (HOUTKOOPER et al., 1996).

Assim, métodos antropométricos de medição indireta da porcentagem de gordura corporal, através da avaliação das pregas cutâneas, podem constituir parâmetros importantes para confirmação dos valores obtidos pela bioimpedância (ELLIS, 2000).

1.2.3. Comorbidades associadas à obesidade

Em muitos países, independentemente do estágio sócio-econômico, o aumento 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, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças cardiovasculares, câncer, osteoartrite, diminuição da capacidade pulmonar, síndrome da apnéia noturna e doença da vesícula biliar (DIEHL, 1991; PUCCINI; GOIHMAN, 1996; COLLAZO-CLAVEL, 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; CHESKIN; BAROFSHKY, 1996; RICHARDS; ADAMS; HUNT, 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; ADAMS; HUNT, 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 diabetes, hipertensão e dislipidemias, aumentando o risco de mortalidade. 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; GOIHMAN, 1996; COLLAZO-CLAVEL, 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). A OMS, ao longo dos anos vem enfatizando 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; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

1.2.4. Obesidade induzida por fármacos antipsicóticos

A esquizofrenia é uma patologia severa e incapacitante que afeta cerca de 1% da população adulta mundial (MCGUFFIN; OWEN; FARMER, 1995). Seu tratamento 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, 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 apresentam incremento de peso, alcançando valores de até 20% de aumento de peso em relação ao peso inicial (BRIFFA; MEEHAN, 1998; ALLISON et al., 1999a; ALLISON et al., 1999b).

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, diabetes mellitus e apnéia do sono (DIEHL, 1991; PUCCINI; GOIHMAN, 1996; COLLAZO-CLAVEL, 1999).

1.3. Doenças cardiovasculares

1.3.1. Fatores de risco para doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de mortalidade na população mais idosa. O papel dos eventos trombóticos na patogênese das DCV tem sido amplamente documentado. Estudos anteriores concentram-se na relação do sistema de coagulação e DCV: atividade do fator de coagulação, atividade da inibição da coagulação e ativação dos marcadores de coagulação (ALIBERTI et al., 2000; SPADA et al., 2004).

O risco de se desenvolver doenças crônico-degenerativas é avaliado com base na análise conjunta de características que aumentam a probabilidade de um indivíduo vir a apresentar a doença. É necessário distinguir o conceito de fator de risco (agente causal) de marcador de risco (associação com maior risco, porém sem causalidade estabelecida) (GRUNDY et al., 1998; ARMAGANIJAN; BATLOUNI, 2000). O conhecimento tanto dos fatores quanto dos marcadores de risco é fundamental para o estabelecimento de estratégias de prevenção das doenças cardiovasculares (GRUNDY et al., 1998; MENDONÇA, 2001).

Entre os fatores de risco de maior probabilidade para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (DCV) estabelecidos desde o estudo de Framingham, destacam-se o fumo, a hipertensão arterial, as dislipidemias e o diabetes mellitus. A obesidade e a inatividade física foram positivamente associadas com o risco de desenvolver DCV, constituindo-se nos fatores de risco mais significativos (GRUNDY et al., 1998). Da mesma forma, o National Cholesterol Education Program (NCEP), a American Heart Association (AHA), a Sociedade Européia de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Cardiologia têm assinalado a fundamental implicação da obesidade, da dieta e da inatividade física no risco cardiovascular (KRAUSS et al., 2000; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001).

1.3.2. Marcadores antropométricos

A OMS indica o uso da antropometria para a vigilância dos fatores de risco das doenças crônicas. Além do peso e da altura, recomenda a medida da cintura e do quadril como forma de avaliar a deposição da gordura abdominal (WORLD HEALTH ORGANIZATION,

1995). Esses parâmetros antropométricos têm a vantagem de apresentar fácil mensuração e obtenção a baixo custo, podendo ser utilizados tanto na saúde pública quanto na clínica.

O Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 25 kg/m^2 , que caracteriza o sobrepeso, está associado ao maior risco de desenvolvimento de morbidades crônicas não transmissíveis, sendo este gradativo e contínuo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Entretanto, como os indivíduos diferem em relação à composição corporal e localização da gordura, o uso do IMC deve ser associado a medidas da distribuição de gordura, como forma de melhor predizer o risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998; JANSSEN et al., 2002). Os homens tendem a ter maior proporção de gordura abdominal, conferindo-lhes o chamado padrão masculino ou andróide de distribuição de gordura. Por outro lado, as mulheres tendem a ter maior quantidade de gordura na região glútea, apresentando o padrão feminino ou ginecóide de distribuição de gordura corporal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Este padrão pode ser avaliado pela razão entre a circunferência da cintura e circunferência do quadril, conhecido como razão cintura/quadril (RCQ) (BRAY, 1989), bem como pela razão cintura/altura (RCA) (LEE et al., 1995) e circunferência da cintura (LEAN; HAN; MORRISON, 1995). A RCQ e a circunferência da cintura (CC), são as medidas mais utilizadas para estimar a gordura abdominal que, por sua vez, relaciona-se à quantidade de tecido adiposo visceral (EGGER, 1995).

1.3.3. Marcadores bioquímicos

Estudos epidemiológicos longitudinais têm demonstrado que existe uma correlação direta entre os níveis de colesterol plasmático e triglicerídeos e o aumento de doenças cardiovasculares (SCHULTE; CULLEN; ASSMANN, 1999; KANNEL, 2000). Essa correlação depende, particularmente, da concentração das lipoproteínas (notadamente LDL e HDL) que transportam o colesterol na corrente sanguínea (BERTOLAMI, 2000).

Os mecanismos pelos quais as diversas lipoproteínas se relacionam com as doenças cardiovasculares são complexos, envolvendo a formação de células espumosas, resposta inflamatória, alterações plaquetárias, alterações do endotélio e formação de placas ateroscleróticas (BERTOLAMI, 2000; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001). Entre os fatores de risco envolvidos neste processo têm-se as dislipidemias, o diabetes,

a hipertensão arterial, o tabagismo e concentrações elevadas de homocisteína (SCHAEFER, 2002).

As dislipidemias podem ser classificadas, do ponto de vista laboratorial, em hipercolesterolemia isolada (aumento do colesterol total e/ou da fração LDL - colesterol), hipertrigliceridemia isolada (aumento dos triglicerídeos), hiperlipidemia mista (aumento do colesterol total e dos triglicerídeos) e diminuição isolada do HDL-colesterol ou associada ao aumento dos triglicerídeos ou LDL-colesterol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001). Os valores de referência para o diagnóstico de dislipidemias em adultos são: colesterol total de 200 a 239 mg/dL (limítrofe) e ≥ 240 mg/dL (alto); LDL-colesterol de 130 a 159 mg/dL (limítrofe), de 160 a 189 mg/dL (alto) e ≥ 190 mg/dL (muito alto); HDL-colesterol >40 mg/dL; triglicérides de 150 a 200 mg/dL (limítrofe), 200 a 499 mg/dL (alto) e ≥ 500 mg/dL (muito alto) (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001).

Além das dislipidemias, há indícios de que níveis elevados de homocisteína e proteína C reativa estão associados com maior risco de doenças cardiovasculares, o que permite classificá-las como possíveis marcadores de risco (TAVARES, 2000; MARCHESINI et al., 2002). A homocisteína é um aminoácido derivado do metabolismo da metionina e sua elevação tem sido associada à disfunção do endotélio, trombose e maior gravidade da aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001). Entretanto, ainda não há consenso quanto a eficácia em reduzir-se a concentração dessas substâncias para reduzir-se o risco de desenvolvimento das doenças citadas; portanto, mais estudos são necessários para elucidar o papel dessas substâncias no processo aterosclerótico (TAVARES, 2000; MARCHESINI et al., 2002).

A proteína C reativa é um marcador da inflamação; sua concentração sangüínea acima de 1,9 mg/dL, também tem sido associada a um alto risco de doença cardiovascular, uma vez que um processo inflamatório crônico está envolvido na aterosclerose (DANESH et al., 2000; RIDKER, 2001).

Como os indivíduos podem apresentar múltiplos fatores de risco, é possível prever o risco absoluto de se desenvolver doença cardíaca coronariana (angina, infarto agudo do miocárdio e morte) utilizando-se os escores de risco de Framingham. Neste método, de acordo com o sexo, são atribuídos pontos para idade, colesterol total e fração HDL, fumo e pressão sangüínea. A fração LDL-colesterol é considerada fator causal e independente da

aterosclerose. O risco absoluto é estratificado em baixo risco (risco absoluto de eventos <10% em 10 anos), médio risco (risco absoluto de eventos entre 10% e 20% em 10 anos) e alto risco (risco absoluto de eventos $\geq 20\%$ em 10 anos). O diabetes é considerado risco equivalente à aterosclerose. Geralmente, a classificação de baixo risco inclui indivíduos com um fator de risco (exceto diabetes) além do colesterol LDL >160 mg/dL; a de médio risco inclui indivíduos com dois fatores de risco; e a de alto risco, indivíduos com mais de dois fatores de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2001; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001; SCHAEFER, 2002).

1.4. Homocisteína

1.4.1. Conceitos e Etiologia

A homocisteína foi descoberta por Vincent Du Vigneaud em 1932, que publicou um trabalho pioneiro sobre a importância desse aminoácido na bioquímica e na nutrição. Estudos posteriores em crianças com homocisteinúria mostraram associação entre a elevação da homocisteína sanguínea e fenômenos ateroscleróticos e tromboembólicos como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte precoce (MALINOW, 1994). Em 1969, descreveu-se pela primeira vez a relação entre hiperhomocisteinemia, aterosclerose e trombose arterial e venosa em portadores de homocisteinúria (MCCULLY, 1969).

A homocisteína é um aminoácido sulfurado, que apresenta um grupo sulfidríla (SH) em sua estrutura. Este aminoácido não é um constituinte da dieta e não é formador de proteínas, mas é produzido exclusivamente como um produto intermediário do metabolismo intracelular da metionina alimentar (NYGARD et al., 1999).

O metabolismo da homocisteína está situado entre duas vias metabólicas: a da remetilação, que ocorre principalmente no jejum, e da transulfuração, que ocorre quando há sobrecarga de metionina (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004), conforme ilustrado na figura 1. Na remetilação, a homocisteína adquire um grupo metil da 5-metil-tetra-hidrofolato (5-metil-THF) ou da betaína para formar a metionina. A formação da 5-metil-THF é dependente da enzima metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), que é a proteína reguladora do metabolismo da homocisteína. A reação com a 5-metil-THF ocorre em todos os tecidos e é dependente da vitamina B₁₂. Na via de transulfuração, que ocorre principalmente no fígado e nos rins, a enzima cistationa β sintetase (C β S) liga a homocisteína com a serina para formar a cistationina por meio de uma reação irreversível, dependente de piridoxal fosfato (vitamina B₆), formando ao final a cisteína (FINKELSTEIN, 1998). Em condições metabólicas normais, há um rigoroso balanço entre a formação e a eliminação de homocisteína (SELHUB, 1999).

Figura 1. Representação esquemática das vias metabólicas da homocisteína. (Modificado de RASSOUL et al., 2000).

Valores plasmáticos e urinários de homocisteína refletem síntese celular, utilização e integridade de suas vias de metabolismo (MAYER; JACOBSEN; ROBINSON, 1996). No fígado a metionina é catabolizada dando origem a S-adenosil-metionina (SAM), S-adenosil-homocisteína e homocisteína (COOPER, 1983). A regulação do metabolismo da homocisteína, ilustrada nas figuras 3 e 4, faz-se através da S-adenosil-metionina (SAM), folatos e estado de oxirredução (FINKELSTEIN, 1998; FONSECA; GUBA; FINK, 1999).

1. SAM – em pacientes recebendo dieta rica em proteínas animais contendo metionina, 70% da homocisteína é catabolizada pela enzima CβS via transulfuração; enquanto naqueles com dieta aprotéica ou em jejum a via da remetilação é favorecida e apenas 10% é catabolizada pela CβS. Isso explica porque o excesso de metionina não leva a grande aumento da homocisteína em pacientes com anormalidades da via de remetilação (deficiência parcial da metileno-tetra-hidrofolato redutase – MTHFR), deficiência de folato e/ou cobalamina) (DURAND et al., 2001). A diminuição da SAM resultante da via de remetilação alterada é compensada pelo aumento da síntese desta pelo suprimento de metionina. A sobrecarga de metionina pode reduzir a homocisteína

pelo favorecimento do seu catabolismo através da C β S (MILLER et al., 1994). Entretanto, com o estoque de folato e/ou cobalamina normal ou alteração da via da transulfuração (deficiência de piridoxina ou parcial de C β S), a sobrecarga de metionina causa hiper-homocisteinemia (SILBERG et al., 1997). Existe a hipótese ainda não comprovada de que a saturação da via de transulfuração ocorra pela ingestão prolongada de metionina acompanhada de inibição da desmetilação e elevação da homocisteína plasmática (SILBERG et al., 1997).

2. Folatos – com o suplemento de folato há aumento da 5-MTHFR e conseqüente aumento da SAM pela inibição da via alternativa de transmetilação (enzima glicina metiltransferase). O aumento da SAM leva a inibição da via de desmetilação através da 5-MTHFR e ativação da via de transulfuração pelo aumento da atividade da C β S, acarretando diminuição dos níveis de homocisteína (JACQUES et al., 1996).
3. Estado de oxirredução (redox) – a C β S é ativa e a metionina sintetase (MS) é inativa na forma oxidada (CHEN; BENERJEE, 1998). Em condições oxidativas, a via de transulfuração é favorecida para formação de cisteína e glutatona (MOSHAROV; CRANFORD; BENERJEE, 2000). O estresse oxidativo diminui a desmetilação e aumenta transulfuração para manter o pool intracelular de glutatona (auto-regulação) (DURAND et al., 2001).

Figura 2. Metabolismo da homocisteína e possível mecanismo da doença aterosclerótica (HANKEY; EIKELBOOM, 2000).

MTHFR = metileno-tetra-hidrofolato redutase; CβS = cistationa β sintetase.

Figura 3. Visão diagramática das vias de metabolismo da homocisteína e da metionina (NAIR et al., 2000).

MTHFR = metileno-tetra-hidrofolato redutase;

CβS = cistationa β sintetase;

MS = metionina sintetase.

Nos tecidos animais pode haver várias formas circundantes de homocisteína, conforme apresentado na figura 4: homocisteína na forma reduzida, ou seja, com um grupo sulfidril livre, a qual está presente em pequena quantidade nos tecidos, ou homocisteína no estado oxidado, sob a forma de homocisteína (um dissulfeto da homocisteína), dissulfato misto homocisteína-cisteína e homocisteína ligada a proteínas (principalmente albumina) por ligações dissulfeto (NYGARD et al., 1999).

Figura 4. Formas circundantes da homocisteína que compõe a homocisteína do plasma total (JACOBSEN, 2007).

A concentração normal de homocisteína no plasma é de aproximadamente 10 $\mu\text{mol/L}$, com variação entre 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$ (DUCROS, et al., 2002; UELAND et al., 1993), e acima destes valores caracteriza-se a hiperhomocisteinemia (MALINOW et al., 1989). Kang, Wong e Malinow (1992) classificaram arbitrariamente a hiperhomocisteinemia nas formas grave, para concentrações maiores que 100 $\mu\text{mol/L}$, intermediária para concentrações entre 31 e 100 $\mu\text{mol/L}$ e moderada para concentrações entre 15 e 30 $\mu\text{mol/L}$.

A concentração plasmática de homocisteína pode ser influenciada tanto por fatores nutricionais, tais como a concentração de ácido fólico e das vitaminas B6 e B12, quanto por fatores hereditários, especialmente ligados às enzimas do metabolismo da metionina e da cisteína (ANDREASSI et al., 2003; VERHOEF et al., 1997).

Inúmeras pesquisas epidemiológicas têm demonstrado que a elevação das concentrações sanguíneas de homocisteína possa ser um fator de risco independente para doença vascular coronariana (STAMPFER et al., 1992; PANCHARUNITT et al., 1994; ARNESEN et al., 1995), cerebral (BRATTSTROM et al., 1994; VERHOEF et al., 1994) ou periférica (MALINOW et al., 1989; KANG; WONG; MALINOW, 1992; FERMO et al., 1995; CALDWELL et al., 1998), bem como para a trombose venosa, além de representar um preditor de mortalidade, independente dos fatores de risco tradicionalmente conhecidos (ANDERSON et al., 2000).

Figura 5. Mecanismo proposto para o envolvimento da homocisteína (Hcy) na doença vascular (JACOBSEN, 2007).

No mecanismo proposto para o envolvimento da homocisteína na doença vascular, ilustrado na figura 5, as células brancas do sangue, tais como os monócitos e neutrófilos, passam através dos vasos sanguíneos normalmente com contato randômico com as células endoteliais (EC). Quando ocorrem danos nas células endoteliais resultantes de ações lesivas, células brancas migram e aderem à superfície endotelial. A homocisteína pode aumentar a progressão da doença vascular pelo estímulo da produção de quimioatrativos dos monócitos e neutrófilos, MCP1 (proteína-1 quimioatrativa de monócito) e IL-8 (interleucina-8), no endotélio vascular. A secreção ocorre em direção ao lado de baixo da célula, estabelecendo um gradiente de concentração por quimiotaxia. Uma vez aderidos, os monócitos migram entre as células endoteliais e se tornam resistentes no espaço interno vascular, transformando em macrófagos, e fagocitando a proteína oxidada de baixa densidade (LDL), o que torna as preenchidas por vacúolos (observadas no início da lesão, chamadas de estrias graxas). As células vacuoladas são as fontes de oxigênio reativo que possuem papel nas outras seqüências de eventos que promovem a arteriosclerose (JACOBSEN, 2007).

Apesar da grande quantidade de dados epidemiológicos a favor da relação entre hiperhomocisteinemia e aumento do risco para doenças vasculares (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, doença arterial periférica e trombose venosa), os mecanismos pelos

quais a hiperhomocisteinemia contribui para a aterogênese e trombogênese são apenas parcialmente compreendidos (VENÂNCIO, 2002).

Em razão da homocisteína ser um tiol, isto é, composto orgânico que contém o grupo -SH (designado por grupo tiol, grupo mercaptano ou grupo sulfidrílo), pode sofrer auto-oxidação e oxidação com outros grupos tióis. Isto resulta em espécies de oxigênio reativo – peróxido de hidrogênio e radical aniônico superóxido, originando estresse oxidativo. A concentração de cisteína no plasma total é 20 a 30 vezes maior que a homocisteína plasmática, já a cisteína, que também sofre reações oxidativas similares, não é usualmente considerada como um fator de risco (JACOBSEN, 2007).

A homocisteína pode ainda induzir a expressão e a secreção das quimioquinas, tais como: proteína-1 quimioatrativa de monócito (MCP-1) e interleucina-8 (IL-8) nas células do endotélio vascular. As produções dessas quimioquinas por células do endotélio estimuladas podem atrair monócitos e neutrófilos aos locais do dano vascular onde eles podem apossar-se do espaço íntimo (CARMEL; JACOBSEN, 2001; JACOBSEN, 2007).

Estudos mostram que a agressão ao endotélio é um dos mecanismos pelo qual a homocisteína leva à lesão vascular (EICHINGER; STUMPFLEN; HIRSCHL, 1998). Trabalhos pioneiros in vivo realizados por Harker et al., em 1974 e 1976, com primatas não humanos (babuíños), mostraram que a injeção intravenosa de homocisteína provocou a lesão endotelial, caracterizada pela descamação endotelial, proliferação de células musculares lisas e espessamento da camada interna vascular, associada à reduzida meia vida plaquetária, com a rápida formação das lesões vasculares, similares às lesões ateroscleróticas precoces em humanos.

Estudos recentes, realizados em humanos e em animais, sugeriram que a hiperhomocisteinemia moderada altera a produção de óxido nítrico no endotélio, um potente inibidor plaquetário e vasodilatador. A homocisteína teria o efeito de diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico, de maneira dose-dependente, alterando sua síntese endotelial, o que provocaria eventos vasculares agudos, particularmente em indivíduos com outros fatores de risco (IKEDA et al., 1999).

Especula-se, também, que a hiperhomocisteinemia moderada exerce um papel importante na disfunção endotelial através de mecanismos oxidativos. Estudos in vitro com culturas de células endoteliais mostraram que a auto-oxidação da homocisteína no plasma produziria espécies derivadas de oxigênio, incluindo o superóxido de hidrogênio, os quais provocariam toxicidade vascular, proliferação de células musculares lisas, oxidação da fração

LDL - colesterol, e estariam também ligados à formação de células espumosas e das estrias gordurosas, características de lesões ateroscleróticas (LOSCALZO, 1996).

Outros efeitos da homocisteína no endotélio vascular seriam as alterações das propriedades antitrombóticas. Estudos *in vitro* em células expostas a homocisteína demonstraram um aumento da atividade dos fatores de coagulação XII e V, redução da ativação da proteína C, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e prostaciclina, inibição da agregação plaquetária, aumento da atividade do fator de Von-Willebrand, inibição de expressão da trombosmodulina, indução da expressão do fator tecidual e supressão da expressão do heparan sulfato na parede vascular (WELCH; LOSCALZO, 1998). Todas essas alterações gerariam um ambiente trombogênico vascular com a ativação da cascata de coagulação e modificação do tônus vascular (VENÂNCIO, 2002).

A variabilidade de ações da homocisteína apontada por estes estudos demonstra que ainda não há uma hipótese explicativa para os efeitos aterotrombogênicos da homocisteína (VENÂNCIO, 2002).

Fatores fisiológicos, genéticos, nutricionais, induzidos por drogas e hormonais determinam a hiperhomocisteinemia plasmática (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004).

As causas mais comuns de hiperhomocisteinemia na população em geral, estão relacionadas aos defeitos genéticos na codificação de enzimas ou, à deficiência de vitaminas que estão envolvidas no metabolismo da homocisteína. Dependendo da via metabólica defeituosa, a concentração de homocisteína pode variar. Um dano na via de remetilação pode acarretar em um aumento substancial na concentração de homocisteína plasmática de jejum, por deficiência de folato ou vitamina B₁₂, ou por defeito na codificação do gene da enzima MTHFR. Por outro lado, um dano na via de transulfuração, pode causar um leve aumento da homocisteína plasmática devido a um defeito na codificação genética da enzima CBS ou deficiência de vitamina B₁₂ (SELHUB, 1999).

A hiper-homocisteinemia genética é frequentemente resultado da deficiência heterozigótica da CBS e MTHFR (KANG, 1996), e estariam associados à ocorrência de hiper-homocisteinemia moderada e intermediária (MALINOW, 1994). A hiper-homocisteinemia grave é causada pela presença da homozigose para a deficiência de CBS. Neste caso, os pacientes apresentam quadro clínico caracterizado por homocisteinúria, doença vascular arterial e venosa prematura, retardo mental e anormalidades esqueléticas. A deficiência homozigótica da enzima MTHFR (variante termolábil), presente em mais de 5% da população em geral e em 14 a 17% dos pacientes com doenças vasculares (KANG, 1996), pode resultar em hiperhomocisteinemia grave, e caracteriza-se pela presença de doença arterial prematura e

tromboembolismo venoso, disfunção neurológica, retardo psicomotor e convulsões (REES; RODGERS, 1993).

Algumas situações patológicas podem cursar com alto nível de homocisteína circulante. Em pacientes com redução da função renal, a homocisteína está inversamente relacionada à creatinina sérica, e os níveis de homocisteína são consistentemente elevados sob hemodiálise (KANG; WONG; MALINOW, 1992). Em algumas doenças crônicas como a psoríase grave, doenças hepáticas, anemia, alguns tipos de câncer e doença de Alzheimer foi também observado hiperomocisteinemia (UELAND; REFSUM, 1989). Medicamentos que interagem com o metabolismo do folato, como os corticóides, ciclosporinas, anticonvulsivantes e diuréticos, ou com o da vitamina B₁₂, como o óxido nítrico, também podem resultar de hiperomocisteinemia moderada ou intermediária (MALINOW et al., 1993).

Os principais fatores fisiológicos que têm sido relacionados ao aumento na concentração plasmática da homocisteína são sexo e idade. Sabe-se que homens saudáveis têm níveis plasmáticos de homocisteína 21% superiores ao de mulheres (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004). Sabe-se, ainda, que os níveis de homocisteína encontrados em homens e mulheres pós-menopausa são, em geral, mais elevados que nas mulheres pré-menopausa (BOERS et al., 1985; RIDKER et al., 1999), e ocorre aumento progressivo da homocisteína com as idades em ambos os sexos (BOUSHEY et al., 1995; NYGARD et al., 1997; GRAHAM et al., 1997; SELHUB et al., 1999). A diminuição da produção ou na atividade enzimática do metabolismo da homocisteína, declínio fisiológico na função renal, diminuição da biodisponibilidade de vitaminas como folato, B₆ e B₁₂, bem como a redução dos níveis de estrógeno em mulheres pós-menopausa, podem explicar este fenômeno (ZACARIAS-CASTILLO; HERNANDEZ; GONZALES, 2001).

Outro aspecto a ser considerado quanto à elevação da concentração de homocisteína é a influência de fatores relacionados ao estilo de vida. O hábito tabágico, a inatividade física, o consumo excessivo e crônico de bebida alcoólica e café, e a presença de fatores de risco conhecidos para doença vascular arterial, incluindo hipertensão arterial, níveis elevados de colesterol total e LDL-colesterol, níveis reduzidos de HDL-colesterol e obesidade, podem estar associados ao aumento da homocisteína em adultos (NYGARD et al., 1997; NYGARD et al., 1998; JACQUES et al., 2001). Em condições de resistência insulínica, como no diabetes tipo 1 e 2, a associação com hiperomocisteinemia ainda é controversa (MALINOW, 1994).

Dentre as causas não genéticas da hiperomocisteinemia, o estado nutricional parece ser o parâmetro mais importante na regulação da concentração de homocisteína. Merecem

destaque as alterações nutricionais relacionadas às deficiências de vitaminas B₆, B₁₂ e folato, que são cofatores no metabolismo da homocisteína (KANG; WONG; MALINOW, 1992). Essas deficiências são altamente prevalentes e podem acometer muitos casos de hiperhomocisteinemia moderada. A concentração plasmática de homocisteína está inversamente relacionada aos níveis de folato, vitaminas B₆ e B₁₂ (SELHUB, 1999) e à ingestão dessas vitaminas (SELHUB et al., 1993; BOUSHEY et al., 1994; GRAHAM et al., 1997).

Alguns aminoácidos também parecem ser fatores importantes no controle do metabolismo da homocisteína. Ingestão excessiva (aguda e crônica) de metionina e proteína podem aumentar a síntese de homocisteína e aumentar sua concentração plasmática em níveis moderados (GUTTORMSEN et al., 1994).

1.5. Proteína C Reativa (PCR)

A Proteína C Reativa (PCR) é um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas, conforme ilustrado na figura 7. É produzida pelo fígado a fim de combater a invasão de antígenos. Sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas por células inflamatórias, principalmente a interleucina-6 (IL-6). Elevação dos níveis de PCR pode ser encontrada em diversas situações clínicas, como, por exemplo, em doenças reumáticas e cardiovasculares, infecções, neoplasias, Diabetes Mellitus, obesidade, doença periodontal, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), tabagismo e outras doenças relacionadas com inflamação sistêmica (DANESH et al., 2004; SIN; MAN, 2003).

Figura 6. Estrutura da PCR e seu ligante de membrana celular (KUSHNER, 1990).

O valor de referência de PCR é de 0 a 6,0 mg/L. Nos pacientes com inflamação aguda, a concentração pode aumentar 1000 vezes. Por outro lado, outros reativos de fase aguda, tais como fibrinogênio, haptoglobina, ceruloplasmina, e proteínas C3 e C4 do complemento, podem aumentar apenas três vezes ou menos o valor basal (DANESH et al., 2004; SIN; MAN, 2003).

A liberação de PCR é mediada por citocinas tais como a interleucina-6, que estimula os hepatócitos que preferencialmente estimulam a produção de proteínas positivas de fase

aguda no lugar de outras proteínas negativas de fase aguda (tais como albumina e o transferrina). Concentrações elevadas são observadas em pacientes com infecções, estresse, artrites, trauma, cirurgia, e infarto agudo do miocárdio (IAM) (KUSHNER, 1990).

Embora a PCR tenha sido utilizada por muitos anos para o diagnóstico de lesão ou inflamação do tecido cardiovascular, há um interesse renovado em seu uso em doenças cardiovasculares. Isto é devido a uma melhor compreensão do papel da inflamação na fisiopatologia das arteriosclerose e síndromes coronarianas agudas. Estudos clínicos mostraram que a PCR pode ser útil na classificação do risco de indivíduos aparentemente saudáveis e nos pacientes com angina instável e no IAM (KUSHNER, 1990). A tabela 2 ilustra os valores de referência de PCR na avaliação do risco de doenças cardiovasculares e de processos inflamatórios ou infecciosos (KLUFT; MAAT, 2001; HAIDARI ET AL., 2001).

Tabela 2. Valores de referência de PCR na avaliação do risco de doenças cardiovasculares e de processos inflamatórios ou infecciosos (DANESH et al., 2004; SIN; MAN, 2003)

Quadro clínico	Valores de PCR (mg/L)
Risco de doença vascular	3,0
Processo inflamatório ou infeccioso	5,0

A dosagem da proteína C reativa é uma forma importante de avaliar o risco para doenças cardiovascular, bem como acompanhar a evolução da doença. Porém, ainda é pouco utilizada na clínica devido à necessidade de técnicas ultra-sensíveis (KLUFT; MAAT, 2001).

1.6. 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; BALDESSARINI; WARAICH, 2005).

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; OHTANI; SAWADA, 2005).

A olanzapina é estruturalmente similar à clozapina, e está classificada como uma tienobenzodiazepina, como mostra a figura 8. Como muitos antipsicóticos atípicos, em comparação com os típicos, a olanzapina possui uma maior afinidade pelos receptores de histamina, os muscarínicos e os α -adrenérgicos. Também apresenta uma afinidade maior pelo receptor de serotonina 5-HT₂ do que pelo receptor D₂ de dopamina (ELI LILLY AND COMPANY, 2008).

Olanzapina

Clozapina

Figura 7. Estrutura química da Olanzapina e da Clozapina (ELI LILLY AND COMPANY, 2008).

A olanzapina apresenta uma cinética linear e sua meia vida varia de 21 a 54 horas. Assim, a concentração plasmática do estado de equilíbrio estável ou steady state é atingida aproximadamente uma semana após o início do tratamento. A olanzapina sofre amplo efeito de primeira passagem sendo metabolizada pelas isoenzimas 1A2 e 2D6 (rota menor) do sistema do citocromo P-450. O metabolismo do fármaco, bem como a sua biodisponibilidade não é afetado pela presença de alimentos no estômago, entretanto, pode aumentar ou diminuir na presença de agentes que induzem (tabaco) ou inibem (fluoxetina e ciprofloxacino) a atividade do citocromo P-450 1A2 (ELI LILLY AND COMPANY, 2008).

Os efeitos adversos associados ao uso da olanzapina descritos em literatura incluem: ganho de peso, resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemias e diabetes mellitus tipo 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; KORO, 2004).

Baldessarini et al., (2003), verificaram que a olanzapina induziu 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.

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 através do 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-HT₂ poderia exercer papel adicional na responsabilidade pelo ganho de peso associado aos antipsicóticos atípicos, mas esta correlação não é consistente, 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; KORO, 2004).

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Avaliar o ganho de peso em pacientes em terapia crônica com a olanzapina através dos parâmetros antropométricos: peso, índice de massa corpóreo – IMC, circunferência do braço – CB, circunferência do abdome – CA, circunferência do quadril – CQ, prega cutânea tricipital – PCT, prega cutânea bicipital – PCB, prega cutânea subescapular – PCSE e prega cutânea suprailíaca – PCSI, porcentagem de massa gorda, resistência e taxa metabólica basal – TMB.
- Avaliar os parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca.
- Avaliar o perfil lipídico: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides e a resistência periférica à insulina através do índice de HOMA-IR.
- Avaliar os parâmetros bioquímicos: aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmica oxalacética (AST ou TGO), alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica (ALT ou TGP), gama glutamiltransferase (GGT ou γ GT), creatinina, ácido úrico, amilase, insulina, bilirrubinas, glicemia, cálcio, sódio e potássio.
- Determinar proteína C reativa.
- Avaliar o nível de homocisteína plasmática por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).
- Determinar a concentração plasmática da olanzapina por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).
- Correlacionar dose/concentração plasmática da olanzapina com os parâmetros acima citados.

3. Casuística e Métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

3.1.1. Indivíduos

O estudo longitudinal foi realizado em 17 indivíduos esquizofrênicos, sendo 6 do sexo feminino e 11 do sexo masculino, com idades entre 18 e 47 anos, selecionados dentre os pacientes em tratamento internados na Enfermaria de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EPQU-HCFMRP). Todos os pacientes concordaram, juntamente com os seus familiares ou responsáveis, com a participação no estudo e só foram incluídos no mesmo após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 8.8).

Tabela 3. Descrição das variáveis que caracterizam a amostra.

Variável	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade (anos)	17	25,47	8,64	18	22	47
Altura (m)	17	1,67	0,08	1,53	1,67	1,8

O presente trabalho obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP – USP (Processo HCRP nº. 2930/2006 – Anexo 8.10).

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

Critérios de inclusão de pacientes:

- Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia de acordo com os critérios do DSM-IV.
- Idade entre 18 e 64 anos, ambos os sexos, que não tenham outras patologias clínicas ou condições médicas gerais associadas.
- Pacientes que estejam em tratamento antipsicótico outro que não a olanzapina e que tenham indicação de introdução ou substituição do tratamento atual por olanzapina.
- Pacientes com IMC abaixo de 30 Kg/m².

Critérios de exclusão de pacientes:

- Dependência de álcool e drogas, gestantes, lactantes, diabéticos, portadores de imunodeficiência adquirida e pacientes com infecções virais hepatotrópicas.

Todas as avaliações e coletas de sangue foram realizadas no Ambulatório de Reabilitação Psicossocial (AREP) da EPQU-HCFMRP por profissionais de nutrição e enfermagem legalmente habilitados para tal atividade, assegurando a proteção e confidencialidade do paciente, em consideração à sua condição de pertinência a um grupo vulnerável.

3.1.3. Coleta de material

As coletas sanguíneas e as avaliações foram realizadas antes do início do tratamento com a olanzapina e após um e dois meses do uso da medicação. Apenas dois dos dezessete indivíduos amostrados foram submetidos a uma quarta avaliação antropométrica e coleta de sangue após doze meses do início do tratamento com a olanzapina, afim de avaliar as conseqüências do uso da medicação supracitada a longo prazo. As amostras sanguíneas foram obtidas por punção venosa anticubital após um período de jejum de dez horas do paciente.

As amostras de sangue a serem analisadas no Laboratório de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP – USP) para dosagem de homocisteína, olanzapina e PCR (proteína C reativa) foram centrifugadas a 3000g durante 25 minutos em centrífuga refrigerada a 4°C (Centrifuge 5810R, EPPENDORF). As amostras de soro e plasma obtidas foram aliquotadas e congeladas à temperatura de -80°C negativos até a realização dos ensaios supracitados.

Para a determinação das concentrações de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, sódio, potássio, cálcio total, glicemia, bilirrubina total, bilirrubina direta e indireta, uréia, alanina aminotransferase ou transaminase glutâmico pirúvica (ALT ou TGP), aspartato aminotransferase ou transaminase glutâmica oxalacética (AST ou TGO) e creatinina algumas amostras sanguíneas foram encaminhadas imediatamente após a coleta ao Laboratório de Análises Clínicas do HCFMRP – USP. As dosagens foram realizadas utilizando-se kits de fabricação Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S/A e método colorimétrico e enzimático.

As determinações dos níveis de insulina, ácido úrico, creatinina, fosfatase alcalina (ALP), α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase (AMS) e gama glutamiltransferase (GGT ou γ GT) foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) logo após a realização de cada coleta de sangue.

A primeira coleta sanguínea foi realizada antes do início do tratamento com a olanzapina (tempo 0 ou tempo controle), durante o período de internação do paciente. As coletas realizadas 30 dias (tempo 1), 60 dias (tempo 2) e 12 meses (tempo 3) após o início do tratamento foram realizadas no acompanhamento pós-alta de rotina desses pacientes, que ocorreram no mesmo ambulatório (AREP – EPQU), o que não acarretou em ônus adicionais aos pacientes. As coletas foram realizadas utilizando material proveniente do Laboratório de Análises Toxicológicas da FCFRP-USP, adquiridos com verba do próprio laboratório, assim também não se gerou ônus ao HCFMRP-USP.

Tabela 4. Medicação utilizada pelos indivíduos amostrados ao longo do período de coleta das amostras

Indivíduo	Tempo	Medicamentos em uso / Dose
1	T0	Citalopran (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia)
	T1	Olanzapina (20mg/dia); Citalopran (20mg/dia); Hidroclorotiazida
	T2	Olanzapina (20mg/dia); Citalopran (20mg/dia); Hidroclorotiazida
	T3	Olanzapina (20mg/dia); Citalopran (20mg/dia); Hidroclorotiazida (150mg/dia); Omega 3 (1g/dia)
2	T0	Clorpromazina (100mg/dia)
	T1	Olanzapina (30mg/dia)
	T2	Olanzapina (30mg/dia)
3	T0	Diazepam (10mg/dia)
	T1	Olanzapina (20 mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
	T2	Olanzapina (20 mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
4	T0	Risperidona (2mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Biperideno Retard
	T1	Olanzapina (30mg/dia)
	T2	Olanzapina (30mg/dia)
5	T0	Clorpromazina (100mg/dia)
	T1	Olanzapina (20mg/dia)
	T2	Olanzapina (20mg/dia)
6	T0	Haloperidol (10mg/dia); Carbamazepina (900mg/dia); Clobazam
	T1	Olanzapina (25mg/dia)
	T2	Olanzapina (25mg/dia)
7	T0	Clorpromazina (100mg/dia); Lorazepam (2mg/dia)
	T1	Olanzapina (30mg/dia); Clorpromazina (300mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Lamotrigina (100mg/dia)
	T2	Olanzapina (30mg/dia); Clorpromazina (300mg/dia); Lorazepam (2mg/dia); Lamotrigina (100mg/dia)

8	T0	Clorpromazina (100mg/dia)
	T1	Olanzapina (20mg/dia)
	T2	Olanzapina (35mg/dia)
9	T0	Clorpromazina (100mg/dia)
	T1	Olanzapina (30mg/dia)
	T2	Olanzapina (30mg/dia)
10	T0	Haloperidol (25mg/dia)
	T1	Olanzapina (20mg/dia)
	T2	Olanzapina (20mg/dia)
	T3	Olanzapina (20mg/dia); Minociclina (100mg/dia)
11	T0	Risperidona (2mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
	T1	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
	T2	Olanzapina (20mg/dia); Diazepam (10mg/dia)
12	T0	Haloperidol (5mg/dia); Biperideno Retard (4mg/dia)
	T1	Olanzapina (20mg/dia)
	T2	Olanzapina (20mg/dia)
13	T0	Diazepam (10mg/dia); Ziprazidona (160mg/dia)
	T1	Olanzapina (10mg/dia); Diazepam (10mg/dia); Ácido Valpróico
	T2	Olanzapina (10mg/dia); Diazepam (10mg/dia); Ácido Valpróico
14	T0	Ziprazidona (40mg/dia)
	T1	Olanzapina (30mg/dia)
	T2	Olanzapina (20mg/dia)
15	T0	Ziprazidona (160mg/dia)
	T1	Olanzapina (10mg/dia)
	T2	Olanzapina (10mg/dia)
16	T0	Risperidona (4mg/dia); Biperideno (2mg/dia)
	T1	Olanzapina (10mg/dia)
	T2	Olanzapina (10mg/dia)
17	T0	Prometazina (25mg/dia); Haloperidol (5mg/dia)
	T1	Olanzapina (10mg/dia)
	T2	Olanzapina (10mg/dia)

3.1.4. Protocolo Clínico

Previamente a qualquer análise, o indivíduo e seu familiar ou responsável foram informados sobre a pesquisa. O pesquisador responsável pelo trabalho, acompanhado do médico responsável pelo paciente, fez a exposição do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Perante a aceitação do paciente e após a assinatura do termo os procedimentos foram realizados.

Os indivíduos foram submetidos a avaliações antropométricas (peso, altura, IMC, circunferência do braço, circunferência abdominal, circunferência do quadril, prega cutânea bicipital, prega cutânea tricipital, prega cutânea subescapular, prega cutânea suprailíaca, além da determinação da porcentagem de massa gorda, resistência e taxa metabólica basal através da bioimpedância) e hemodinâmicas (pressão arterial e frequência cardíaca). Além disso, também foram avaliados clínica e laboratorialmente por meio das seguintes análises: dosagens de homocisteína, olanzapina, proteína C reativa, fosfatase alcalina – ALT, α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase – AMS, gama glutamiltransferase – GGT ou γ GT, sódio, potássio, cálcio total, bilirrubinas, creatinina, ácido úrico, amilase, glicemia, insulina, triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol.

3.1.5. Análise de riscos e benefícios

Os riscos aos pacientes foram somente aqueles inerentes às punções venosas, como a dor da punção, mas que seguiram os protocolos de segurança com a utilização de material totalmente descartável, além de serem realizadas por profissional qualificado e experiente.

Os benefícios ao paciente incluíram um acompanhamento completo da terapêutica, podendo prevenir-se quanto ao desenvolvimento de diabetes, alterações de pressão e do perfil lipídico, além do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Os benefícios à comunidade foram na forma dos resultados que poderão indicar qual o mecanismo de aumento de peso e complicações inerentes a esta situação que ocorre com esses pacientes pertencentes a um grupo especial, podendo gerar conhecimento para que esses aspectos possam ser minimizados no futuro.

Tabela 5. Valores de referência dos parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos avaliados e proteína C reativa

PARÂMETROS	VALORES DE REFERÊNCIA
SÓDIO	135 – 145 mmol/L
POTÁSSIO	3,5 – 5,0 mmol/L
CÁLCIO TOTAL	8,4 – 10,5 mg/dL
GLICEMIA	70,0 – 100,0 mg/dL
BILIRRUBINAS	
Bilirrubina total (BT)	0,2 – 1,2 mg/dL
Bilirrubina direta (BD)	Até 0,3 mg/dL
Bilirrubina indireta (BI)	Até 0,9 mg/dL
URÉIA	10,0 – 50,0 mg/dL
TGP/ALT (alanina aminotransferase)	Até 31,0 U/L
TGO/AST (aspartato aminotransferase)	Até 32,0 U/L
CREATININA	0,7 – 1,5 mg/dL
LIPIDOGRAMA	
Colesterol (COL)	< 200 mg/dL
Triglicérides (TRI)	< 150 mg/dL
HDL – colesterol	> 35 mg/dL
LDL - colesterol	< 130 mg/dL
INSULINA	2 – 13 um/L
ÁCIDO ÚRICO	2,4 – 10,3 mg/dL
ALP (fosfatase alcalina)	30 – 200 U/L
AMS (α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase)	25 – 125 U/L
GGT (gama-glutamilttransferase)	
Homens	11 – 61 U/L
Mulheres	9 – 39 U/L
HOMOCISTEÍNA	5 – 15 umol/L
PCR (proteína C reativa)	< 6,0 mg/L
FC (frequência cardíaca)	
Homens	60 – 80 Batimentos/Minuto
Mulheres	70 – 90 Batimentos/Minuto
Crianças	90 – 120 Batimentos/Minuto
PA SISTÓLICA (pressão arterial sistólica)	< 130 mmHg
PA DIASTÓLICA (pressão arterial diastólica)	< 80mmHg

3.2. Métodos

3.2.1. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) desenvolvida para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

3.2.1.1. Determinação e quantificação da homocisteína plasmática por CLAE

A homocisteína foi determinada por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. O método foi desenvolvido e validado no Laboratório de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da FCFRP-USP.

A) Soluções padrões e reagentes

A concentração de homocisteína (HCy) foi determinada em soro (50 µL), 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 construída utilizando “pool” de plasma humano, no entanto, a curva padrão obtida utilizando-se “pool” de soro humano também pode ser utilizada, já que ambas foram testadas e apresentaram as mesmas características.

Para a construção das curvas de calibração da homocisteína, alíquotas da solução estoque de homocisteína (Fluka, Sigma-Aldrich, Buchs, Suíça) (740 µmol/L em ácido perclórico 0,12 M) foram diluídas em água Milli-Q (Milford, MA, EUA) para obter concentrações de 2,96; 7,40; 11,84; 14,80; 29,60 e 74,00 µmol/L. A 50 µL do “pool” de plasma, adicionou-se 5 µL do padrão diluído, 25 µL de N-acetil-L-cisteína (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) como padrão interno, na concentração de 304,8 µmol/L em água, 25 µL tampão fosfato (PBS) 0,1M pH 7,4 (Merck – Darmstadt, Germany) e 10 µL 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, agitou-se por um minuto em vortex (Phoenix).

Após incubação por 30 minutos a temperatura ambiente, adicionou-se 100 µL de uma solução a 10% de ácido tricloroacético (TCA – Nuclear, EUA) acrescida de tetracetato etileno diamino dissódico (EDTA – Mallinckrodt – Paris, Kentucky) na concentração de 1mmol/L para desproteínização da amostra, agitou-se por um minuto em vórtex (Phoenix).

Centrifugou-se a amostra a 8000g por 20 minutos a 0°C em centrífuga refrigerada (Himac CF15D2, HITACHI), e 50 µL do sobrenadante foi então separado e adicionado de 10

μL de uma solução 1,55 mol/L de cloreto de sódio – NaOH (Merck – Darmstadt, Germany) para neutralização do ácido em excesso, 100 μL de tampão borato pH 9,5 0,125 mol/L (Merck – Darmstadt, Germany) acrescido de EDTA 4 mmol/L (Mallinckrodt – Paris, Kentucky) e 50 μL 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). Agitou-se por um minuto em vórtex (Phoenix) e incubou-se a 60 °C por 60 minutos em Banho Maria (Fanem – modelo 100) para que o processo de derivatização ocorresse, e injetou-se 20 μL no sistema cromatográfico descrito em 3.2.1.1 (C).

B) Preparo da amostra

O mesmo procedimento descrito no item anterior foi realizado com as amostras de soro, já que se trata de substância endógena a ser analisada, e que, portanto, encontra-se em concentrações detectáveis mesmo no “pool” de plasma utilizado para a confecção da curva padrão. A metodologia de trabalho encontra-se esquematizada na Figura 6.

Figura 8. Metodologia de derivatização da homocisteína para análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de fluorescência.

PBS: tampão borato pH 9,5 0,125 mol/L; TCEP: cloridrato de tris-carboxietil-fosfina; EDTA: tetracetato etileno diamino dissódico; TCA: ácido tricloroacético; SBD-F: 7-fluorobenzeno-2-oxa-1-3-diazol-4-sulfonado.

C) Análise Cromatográfica

As análises cromatográficas para determinação da concentração plasmática e/ou sorológica de homocisteína foram realizadas em um sistema Shimadzu, constando de uma bomba modelo LC-10 ATvp, integrador C-R8A (Shimadzu, Columbia, MD EUA), detector de fluorescência modelo RF-551 (Shimadzu, Columbia, MD, EUA) em um injetor Rheodyne semi-auto manual RH 7215. Foi utilizada nas análises uma coluna LiChrospher® 100, RP-18 (5µm) em LiChroCART® 125-4 (Merck) e pré-coluna LiChrospher® 100, RP-18 (5µm) em LiChroCART® 4-4 (Merck). A fase móvel foi formada por um tampão filtrado de acetato 0,1 mol/L pH 5,5 e metanol grau HPLC na proporção de 98:2 , que após preparada foi degaseificada através de um sistema de ultra-som (Ultrasonic Cleaner – modelo 2840D). 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.

3.2.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) desenvolvida para determinação e quantificação da olanzapina plasmática

3.2.2.1. Determinação e quantificação da olanzapina plasmática por CLAE

A olanzapina foi determinada por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. O método foi desenvolvido e validado no Laboratório de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da FCFRP-USP.

A) Soluções padrões e reagentes

A concentração de olanzapina foi determinada em soro (1,0 mL), 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 construída utilizando “pool” de plasma humano.

Para a construção das curvas de calibração da olanzapina, alíquotas da solução estoque de olanzapina (Eli Lilly and Company, Indianápolis, EUA) na concentração de 1,068 g/L em etanol foram diluídas também em etanol para obter concentrações de 2,14; 4,27; 8,54; 21,36; 42,72; 85,44; 106,8; 128,2; 170,9 e 213,6 µg/L. A 1,0 mL do “pool” de plasma, adicionou-se 25 µL do padrão diluído, 10 µL de 2-metil-olanzapina (Eli Lilly and Company, Indianápolis, EUA) como padrão interno na concentração de 10 µg/L em etanol, 5 µL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) 4,0 M para promover o ajuste para pH 10 e 5 mL da mistura de hexano e etanol (proporção de 98:2) afim de promover uma extração líquido-líquido, agitou-se por 30 minutos em shaker (Marconi).

Após a agitação por 30 minutos a temperatura ambiente, centrifugou-se a amostra por 10 minutos a uma rotação de 2000g em centrífuga (Centrífuga Excelsa II Fanem®). A fase orgânica da mistura centrifugada (fase superior) foi transferida para tubo cônico e secada completamente sob fluxo de ar comprimido.

A amostra seca foi ressuspensa em 200 µL fase móvel, composta por metanol e tampão acetato 0,1 M e pH 5,5 na proporção de 55:45, e 100 µL de hexano. Injetou-se 100 µL no sistema cromatográfico descrito em 3.2.2.1 (C).

B) Preparo da amostra

O mesmo procedimento descrito no item anterior foi realizado com as amostras de plasma. A metodologia de trabalho encontra-se esquematizada na Figura 10.

Figura 9. Metodologia de extração da olanzapina para análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de ultravioleta.

C) Análise Cromatográfica

As análises cromatográficas para determinação da concentração plasmática de olanzapina foram realizadas em um sistema Shimadzu, constando de uma bomba modelo LC-10 ATvp, integrador C-R8A (Shimadzu, Columbia, MD EUA), detector de ultravioleta modelo SPD-20A (Shimadzu, Columbia, MD, EUA) em um injetor Rheodyne semi-auto manual RH 7215. Foi utilizada nas análises uma coluna LiChrospher® 250-4, RP-select B (5µm) em LiChroCART® 125-4 (Merck) e pré-coluna LiChrospher® 250-4, RP-select B (5µm) em LiChroCART® 4-4 (Merck). A fase móvel foi formada por um tampão filtrado de acetato 0,1 mol/L pH 5,5 e metanol grau HPLC na proporção de 65:35 , que após preparada foi degaseificada através de um sistema de ultra-som (Ultrasonic Cleaner – modelo 2840D). O fluxo de eluição foi de 0,60 mL/minuto, e o detector de ultravioleta ajustado para comprimento de onda (λ) de 270 nm.

3.2.3. Validação das metodologias analíticas

A validação de métodos analíticos constitui um procedimento fundamental para verificar se o método desenvolvido é adequado para o uso pretendido e para garantir a confiabilidade dos dados produzidos. Com isso, parâmetros analíticos específicos são determinados com respeito à curva de calibração, linearidade, precisão intra e interensaios, exatidão, recuperação, limite de quantificação, especificidade e estabilidade (CHASIN et al., 1998).

3.2.3.1. Curva de calibração

A curva de calibração define adequadamente a relação que existe entre as concentrações das amostras analisadas e a resposta obtida pelo equipamento. Para construirmos uma curva de calibração é necessária a análise cromatográfica de 5 a 8 amostras submetidas ao método de extração proposto. As concentrações dos padrões devem ser escolhidas com base nas concentrações esperadas no estudo realizado. Em seguida, são calculadas as equações de regressão linear ($y = ax + b$) e o coeficiente de correlação (r^2). Coeficiente de correlação igual a 1 indica correlação perfeita entre x e y, enquanto coeficiente igual a 0 indica não haver correlação entre esses valores (CHASIN et al., 1998).

A) Homocisteína

Para a construção das curvas de calibração para a homocisteína, 25µL de cada uma das soluções padrão descritas no item 3.2.1.1(A) foram submetidas aos procedimentos de precipitação protéica e análise cromatográfica descritos nos itens 3.2.1.1(A) e 3.2.1.1(B).

A regressão linear foi obtida plotando-se as seis concentrações plasmáticas no eixo das abscissas (X) e a relação da altura dos picos obtidos pelo padrão interno no eixo das ordenadas (Y).

A) Olanzapina

Para a construção das curvas de calibração para a olanzapina, 25µL de cada uma das soluções padrão descritas no item 3.2.2.1(A) foram submetidas aos procedimentos de extração e análise cromatográfica descritos nos itens 3.2.2.1(A) e 3.2.2.1(B).

A regressão linear foi obtida plotando-se as seis concentrações plasmáticas no eixo das abscissas (X) e a relação da altura dos picos obtidos pelo padrão interno no eixo das ordenadas (Y).

3.2.3.2. Linearidade

Para a maioria das técnicas analíticas cromatográficas, uma relação de primeira ordem, ou seja, linear, é observada entre a resposta do detector (y) e a concentração (x) da substância nas amostras, podendo ser descrita pela equação de regressão linear: $y = ax + b$, onde a é a inclinação da reta e b é a intersecção da curva no eixo y (PENG; CHIOU, 1990). A linearidade correspondente a capacidade do método de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância analisada dentro de uma determinada faixa (SWARTZ; KRULL, 1998).

Segundo as normas do Center for Drug Evaluation and Research (UNITED STATES, 1998) aceitam-se valores de r^2 maiores que 0,95, contudo em nossos ensaios foram consideradas lineares curvas com r^2 superior a 0,98 (CHASIN et al., 1998). As linearidades dos métodos foram obtidas de forma idêntica a da curva de calibração, estendendo-se a faixa de concentração até 296 $\mu\text{mol/mL}$ de plasma para a homocisteína e até 1068 $\mu\text{g/L}$ de plasma para a olanzapina.

3.2.3.3. Precisão

A precisão é uma medida da dispersão dos resultados obtidos em ensaios independentes em condições definidas. Dependendo das condições definidas durante a validação, a precisão pode ser expressa como repetitividade, repetibilidade, reprodutibilidade ou precisão intermediária do método (EURACHEM, 1998; INMETRO, 2003a).

A precisão é expressa através do desvio padrão ou desvio padrão relativo dos resultados obtidos. A precisão, como a exatidão, depende da concentração do analito e, portanto, deve ser determinada em diferentes níveis de concentração (EURACHEM, 1998; INMETRO, 2003a).

Na precisão intra-ensaio foram analisadas dez alíquotas ($n = 10$) de uma mesma amostra dentro de um dia, para cada concentração. Na precisão interensaio, foram

considerados os resultados das análises de cinco alíquotas diferentes realizadas em cinco dias consecutivos ($n = 5$), em duplicada para cada concentração. As concentrações do fármaco nas amostras foram determinadas empregando-se curvas de calibração preparadas diariamente (INMETRO, 2003a).

O valor numérico usado para quantificar a precisão é o coeficiente de variação (CV) ou desvio padrão relativo:

$$CV = [S/K] \times 100$$

Onde S = desvio padrão e K = valor médio da relação (altura do padrão/ altura do padrão interno/ concentração do padrão).

3.2.3.4. Exatidão

A exatidão é a concordância entre o resultado de um ensaio e o valor de referência aceito como convencionalmente verdadeiro. Quando a avaliação é realizada com a média de uma série de resultados, envolvendo a variação destes dados, obtém-se a veracidade de um método, o que é normalmente determinado durante a validação (EURACHEM, 1998; INMETRO, 2003a).

A determinação da exatidão pode ser realizada através de análises de material de referência, participação em comparações interlaboratoriais, comparações de resultados obtidos por diferentes métodos e ensaios de recuperação realizados em pelo menos três níveis de concentração (EURACHEM, 1998; INMETRO, 2003a).

Para a exatidão intra e interensaio foram avaliados os resultados experimentais obtidos na precisão. A exatidão foi expressa em porcentagem de erro sistemático:

$$\% \text{ de erro sistemático} = [\text{valor obtido} - \text{valor real} / \text{valor real}] \times 100$$

3.2.3.5. *Recuperação*

A recuperação de um método analítico é melhor estabelecida pela comparação da resposta de uma amostra extraída, em concentrações altas, medias e baixas, com outras não extraídas representando 100% de recuperação (CAUSON, 1997).

Para os cálculos, na recuperação absoluta é necessário corrigir o volume de solvente recuperado para o volume de solvente adicionado. Na recuperação absoluta, o padrão interno, quando usado, é adicionado à fase orgânica após o procedimento de extração.

Embora recuperações próximas a 100% sejam desejáveis, a extensão da recuperação de um analito pode ser aceita até na ordem de 50 – 60%, se a recuperação for precisa, exata e reprodutível (CHASIN et al., 1998).

Para as metodologias apresentadas, foram avaliadas as recuperações absolutas de cada substância. A recuperação da homocisteína foi obtida através da construção de uma curva não extraída (curva seca) com seis concentrações (2,96; 7,40; 11,84; 14,80; 29,60 e 74,00 µmol/L) e uma curva extraída, como descrito no item 3.2.1.1. (A), também com seis concentrações, ambas em duplicatas.

A recuperação da olanzapina também foi obtida através da construção de uma curva não extraída (curva seca) com cinco concentrações (2,14; 8,54; 21,36; 85,44 e 170,9 µg/L) e uma curva extraída, como descrito no item 3.2.2.1. (A), também com seis concentrações, ambas em duplicatas.

A porcentagem de recuperação foi calculada dividindo-se a resposta da curva extraída (K curva extraída) pela resposta da curva não extraída (K curva seca) e multiplicando-se este valor por 100.

$$\% \text{ recuperação} = (\text{K curva extraída} / \text{K curva seca}) \times 100$$

3.2.3.6. *Limite de quantificação*

O limite de quantificação (LQ) representa a mais baixa concentração da substância analisada que pode ser detectada com certo limite de confiabilidade (SWARTZ; KRULL, 1998). Para o LQ ser aceito, ele deve apresentar precisão e exatidão de até 20%, e deve ser pelo menos cinco vezes maior que algum interferente com mesmo tempo de retenção presente na amostra branca.

Para determinar essa concentração, foi construída uma curva de calibração para homocisteína, como descrito no item 3.2.1.1.(A), e uma curva de calibração para a olanzapina, como descrito no item 3.2.2.1.(A).

O limite de quantificação foi considerado como a menor concentração que forneceu precisão e exatidão com erro menor que 20%, segundo definição de Pommier, Sioufi e Godbillon (1997).

3.2.3.7. Especificidade

A especificidade pode ser definida como a habilidade do método em distinguir o analito de todas as outras substâncias presentes na amostra. Isto pode ser estabelecido pela comparação do tempo de retenção cromatográfico do analito com outras substâncias. Se houver algum interferente na amostra, ele deve ser 1/5 do limite de quantificação (CAUSON, 1997). Havendo coincidência nos tempos de retenção, o interferente é submetido ao procedimento de extração e então reanalisado.

A especificidade do método desenvolvido para determinação e quantificação da homocisteína em plasma humano foi verificada avaliando-se outros fármacos que poderiam estar presentes nas amostras dos pacientes, tais como: biperideno, biperideno retard, carbamazepina, citalopram, clobazam, clorpromazina, diazepam, dipirona, haloperidol, hidroclorotiazida, lamotrigina, lorazepam, minociclina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprazidona. Para tanto, alíquotas de solução-padrão correspondentes às concentrações plasmáticas destes fármacos foram adicionadas a um tubo cônico e o solvente evaporado até a secura. Após a dissolução do resíduo na fase móvel, os possíveis interferentes foram analisados pelo cromatógrafo.

Para a verificação da especificidade do método desenvolvido para a determinação e quantificação da olanzapina em plasma humano, avaliou-se o método na presença dos mesmos fármacos citados anteriormente. Alíquotas de solução-padrão correspondentes às concentrações plasmáticas de cada um dos fármacos foram adicionadas a um tubo cônico e o solvente evaporado até a secura. Após a dissolução do resíduo na fase móvel, os possíveis interferentes foram analisados pelo cromatógrafo.

3.2.3.8. Estabilidade

A estabilidade de fármacos e outras substâncias endógenas em fluídos biológicos depende de suas propriedades químicas, da matriz biológica e das condições de acondicionamento utilizadas (INMETRO, 2003a).

As determinações de estabilidade devem utilizar amostras preparadas a partir de uma solução estoque recente da substância em análise, adicionada a uma matriz biológica isenta de interferência (INMETRO, 2003a).

Para os estudos de estabilidade, brancos de plasma foram adicionados de soluções padrão para obtenção de amostras em quatro diferentes concentrações de homocisteína e olanzapina.

Alíquotas de 500µL de plasma enriquecido com homocisteína e olanzapina foram armazenadas a 20°C negativos até a análise.

As alíquotas foram analisadas durante sete dias consecutivos, a cada quinzena, durante duas quinzenas consecutivas e a cada mês, durante três meses consecutivos.

3.2.4. Determinação dos parâmetros antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos

3.2.4.1. Parâmetros antropométricos

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 é considerada, segundo a OMS, a metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca em posição de inspiração e foi aferida utilizando-se uma fita métrica (GOKCEL et al., 2002; MACDONALD, 2000; LEAN; HAN; MORRISON, 1995).

A taxa metabólica basal (TMB), porcentagem de massa gorda e resistência foram avaliadas através do exame de bioimpedância (impedância bioelétrica) utilizando aparelho da marca RJL Prizum systems, modelo 101-A, com eletrodos da marca TBW. As medidas foram feitas com o indivíduo deitado, na posição supina, com braços e pernas abduzidos a 45 graus, a partir do corpo. Imediatamente antes da colocação dos eletrodos, as áreas de contato foram limpas com álcool. Um eletrodo emissor foi colocado próximo à articulação metacarpo-falangea da superfície dorsal da mão direita e o outro distal do arco transversal da superfície superior do pé direito. Um eletrodo detector foi colocado entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito e o outro, entre os maléolos medial e lateral do tornozelo direito, seguindo as recomendações do fabricante.

A composição corporal dos pacientes foi avaliada também por método antropométrico, medida da espessura das dobras cutâneas (bicipital, tricipital, subescapular e supra-ilíaca) e das circunferências (braço, abdome e quadril). Utilizou-se para a mensuração um picômetro manuseado por um avaliador especializado. Para a interpretação dos resultados, seguiu-se o protocolo de Durnin e Womersley, 1974 e Frisancho, 1990.

3.2.4.2. 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 do HCFMRP – USP e da UNAERP.

Dentro dos parâmetros bioquímicos foi realizado o cálculo de resistência à insulina através do índice HOMA IR (homeostasis model assessment), obtido pelo cálculo abaixo (MATTHEWS et al., 1985) :

$$\text{HOMA IR} = \text{Insulina (mU/mL)} \times \text{glicemia mg/dL} \times 0,05551 / 22,5$$

Sendo que, os valores normais estimados para o índice são de 3,5 para homens e 3,9 para mulheres.

3.2.4.3. Parâmetros Hemodinâmicos

A pressão arterial (P.A.) e a frequência cardíaca foram monitoradas através de um aparelho automático da marca Panasonic[®], sendo que as avaliações foram padronizadas e as aferições realizadas sempre no mesmo horário.

3.2.5. Determinação da Proteína C Reativa (PCR)

A PCR aparece muito precocemente no soro de pacientes afetados por uma variedade de processos inflamatórios e necrose de tecidos, tais como infecções bacterianas, doença reumática aguda, infarto do miocárdio, certas doenças virais, tuberculose pulmonar ativa, artrite reumatóide e neoplasia maligna (DANESH et al., 2004; SIN; MAN, 2003).

O aumento da PCR é uma resposta inespecífica à atividade inflamatória, sendo suas características mais marcantes o aparecimento precoce, bem como o seu rápido desaparecimento (1 a 2 semanas) (DANESH et al., 2004; SIN; MAN, 2003).

O Imuno-Látex PCR utiliza partículas de látex cobertas com anticorpo monoclonal anti-PCR, estabilizadas e suspensas em tampão glicina pH 8,2. O método qualitativo indica a presença ou ausência de proteína C reativa pela presença ou ausência de aglutinação, que pode ser graduada em cruzes. Os casos positivos podem ser submetidos ao método semi-quantitativo pela diluição progressiva do soro. O título obtido pode ser transformado em mg/dL.

Quando a suspensão de látex é misturada com soro contendo PCR, observa-se uma nítida aglutinação se a concentração de PCR estiver entre 6,0 a 400 mg/L. Não havendo aglutinação, a concentração de PCR no soro é inferior a 6,0 mg/L.

3.3. Análise estatística

As variáveis antropométricas, bioquímicas e hemostáticas, bem como as concentrações plasmáticas de homocisteína e olanzapina, foram analisadas separadamente para cada indivíduo em cada um dos tempos pré-estabelecidos (tempos T0, T1, T2 e T3).

Para atingir esse objetivo utilizou-se o método paramétrico e o modelo linear de efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos), o qual é adequado na análise de dados onde as respostas de um mesmo indivíduo estão agrupadas e a suposição de independência entre as observações num mesmo grupo não é adequada (SCHALL, 1991). Para a utilização deste modelo, é preciso que seus resíduos tenham distribuição normal com média zero e variância constante. Nos casos em que o pressuposto não foi atendido, utilizou-se uma transformação na variável resposta.

Os dados provenientes de estudos longitudinais se caracterizam pela seqüência temporal de duas ou mais observações em cada indivíduo. Nos estudos de coorte, esses dados geralmente apresentam estrutura desbalanceada. O desbalanceamento é uma consequência natural do fato de as medidas obtidas em cada indivíduo serem observadas em tempos diferentes. Além disso, nos estudos de coorte aberta, o tempo total de observação nem sempre é igual para todos os indivíduos, no momento em que os dados vão ser analisados. O modelo de efeitos aleatórios permite descrever a tendência temporal levando em conta a correlação que existe entre medidas sucessivas e também estimar a variação na medida basal e a taxa de mudança ao longo do tempo (FAUSTO et al., 2008).

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SAS® e o ajuste do modelo foi feito através do procedimento PROC MIXED do software SAS® (9.0). Para as construções dos gráficos utilizou-se o software R 2.6.2.

As distribuições das variáveis analisadas foram descritas graficamente por *box-plots*, sendo que a “caixa” (box) representa os valores centrais dos dados, os espaçamentos entre as diferentes partes da “caixa” indicam o grau de dispersão e assimetria desses dados. Além disso, também é possível identificar os outliers: valores discrepantes ou extremos na amostra de dados, e as medianas: medida de tendência central que caracteriza as observações de uma determinada variável de tal forma que este número (a mediana) de um grupo de dados ordenados separa a metade inferior dos dados (metade dos dados com valores inferiores ou iguais à mediana) da metade superior (metade dos dados com valores superiores ou iguais à mediana) (FAUSTO et al., 2008). Em todos os testes de hipóteses envolvidos na análise estatística dos dados fixou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Padronização e validação dos métodos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

4.1.1. Determinação e quantificação da concentração plasmática da homocisteína por CLAE

4.1.1.1. Cromatogramas referentes à metodologia analítica para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Figura 10. Cromatogramas referentes à análise cromatográfica da homocisteína.

A) Plasma humano adicionado com o padrão de homocisteína de concentração 14,8 μ mol/L de plasma (50 μ g/L) (tR = tempo de retenção em minutos / tR = 5,167 minutos para homocisteína e tR = 10,1 para padrão interno N-acetilcisteína);

B) Plasma Branco (homocisteína endógena / tR = 4,85 minutos) adicionado com padrão interno (N-acetilcisteína / tR = 9,5 minutos).

4.1.1.2. Curva de calibração e curva de linearidade referente à metodologia analítica para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Figura 11. (A) Curva de calibração; (B) Linearidade de 0 a 296 $\mu\text{mol/L}$ referente ao método de análise da homocisteína em plasma de humanos.

4.1.1.3. Precisão e exatidão referente à metodologia analítica para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Tabela 6. Precisão e exatidão do método desenvolvido para determinação e quantificação da homocisteína em plasma humano

Concentração real	Concentração obtida (μmol/L)	Precisão (CV, %)	Exatidão (% de erro)
INTRA – ENSAIO (n = 10)			
7,40 μmol/L	7,94	5,58	7,30
29,60 μmol/L	31,41	7,27	6,11
74,00 μmol/L	78,60	4,51	6,22
INTERENSAIO (n = 5)			
7,40 μmol/L	7,69	5,66	3,92
29,60 μmol/L	26,97	8,65	8,89
74,00 μmol/L	72,40	5,03	2,16

CV = coeficiente de variação

4.1.1.4. Recuperação referente à metodologia analítica para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Tabela 7. Resultados obtidos na avaliação da recuperação do método desenvolvido para determinação e quantificação da homocisteína em plasma humano

Concentração plasmática (μmol/L)	Altura (mV) curva seca	K curva seca	Altura (mV) curva extraída	K curva extraída
2,96	0,094	0,032	0,61	0,027
7,40	0,280	0,038	0,75	0,029
11,84	0,460	0,039	0,86	0,028
14,80	0,530	0,036	0,93	0,027
29,60	1,120	0,038	1,45	0,031
74,00	2,540	0,034	2,64	0,028

% recuperação = (K curva extraída / K curva seca) x 100

% recuperação = (0,028 / 0,036) x 100

% recuperação = 77,8

4.1.1.5. Limite de quantificação referente à metodologia analítica para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Tabela 8. Precisão e exatidão do limite de quantificação da homocisteína

Concentração plasmática (μmol/L)	Valor obtido (μmol/L)	Precisão (CV %)	Exatidão (% de erro)
1,776	1,720	6,63	3,15
2,368	2,420	6,66	2,20

Figura 12. Coeficiente de correlação linear da curva de calibração do método de análise da homocisteína em plasma, com inclusão dos pontos de concentrações 1,78 e 2,37 μmol/L no limite de quantificação.

4.1.1.6. Especificidade da metodologia analítica para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Tabela 9. Especificidade do método de determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Fármaco	Concentração (mg/mL)	tR (minutos)
Biperideno	1,0	11,86
Carbamazepina	1,0	11,72
Citalopram	1,0	11,86
Clorpromazina	1,0	11,92
Diazepam	1,0	11,92
Dipirona	0,5	11,75
Haloperidol	1,0	11,86
Hidroclorotiazida	1,0	11,65
Lamotrigina	1,0	11,72
Lorazepam	1,0	12,25
Olanzapina	1,0	ND

tR = tempo de retenção; **ND** = não detectado em um tempo de 30 minutos

4.1.1.7. Estabilidade do método analítico para a determinação e quantificação da homocisteína plasmática

Através dos testes de estabilidade da homocisteína e N-acetilcisteína (padrão interno), como descrito no item 3.2.3.8, foi possível evidenciar que a estabilidade para as soluções conservadas a - 20°C foi de 4 meses.

4.1.2. Determinação e quantificação da olanzapina plasmática por CLAE

4.1.2.1. Cromatogramas referentes à metodologia analítica para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Figura 13. Cromatogramas referentes à análise cromatográfica da olanzapina.

A) Plasma humano adicionado com o padrão de olanzapina de concentração 170,9 $\mu\text{g/L}$ de plasma (t_R = tempo de retenção em minutos / t_R = 13,893 minutos para olanzapina e t_R = 20,934 para padrão interno (2-metil-olanzapina 10 $\mu\text{g/mL}$);

B) Plasma Branco adicionado com o padrão interno (2-metil-olanzapina 10 $\mu\text{g/mL}$ / t_R = 20,914 minutos).

4.1.2.2. Curva de calibração e curva de linearidade referente à metodologia analítica para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Figura 14. (A) Curva de calibração; (B) Linearidade de 2,136 a 1068 µg/L referente ao método de análise da olanzapina em plasma de humanos.

4.1.2.3. Precisão e exatidão referente à metodologia analítica para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Tabela 10. Precisão e exatidão do método desenvolvido para determinação e quantificação da olanzapina em plasma humano

Concentração real	Concentração obtida (µg/L)	Precisão (CV, %)	Exatidão (% de erro)
INTRA – ENSAIO (n = 10)			
2,136 µg/L	2,444	12,3	14,4
21,36 µg/L	22,41	2,18	4,92
170,8 µg/L	171,9	0,55	0,64
INTERENSAIO (n = 5)			
2,136 µg/L	2,456	13,3	14,9
21,36 µg/L	21,80	0,96	2,06
170,8 µg/L	172,7	0,65	1,11

CV = coeficiente de variação

4.1.2.4. Recuperação referente à metodologia analítica para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Tabela 11. Resultados obtidos na avaliação da recuperação do método desenvolvido para determinação e quantificação da olanzapina em plasma humano

Concentração plasmática (µg/L)	Área (curva seca)	K curva seca	Altura (mV) curva extraída	K curva extraída
2,14	0,0139	0,0097	2,14	0,0081
8,54	0,1250	0,0092	8,54	0,0071
21,4	0,2088	0,0098	21,4	0,0066
85,4	0,9314	0,0099	85,4	0,0083
170,9	1,6608	0,0097	170,9	0,0074

% recuperação = (K curva extraída / K curva seca) x 100

% recuperação = (0,0075 / 0,00966) x 100

% recuperação = 77,6

4.1.2.5. Limite de quantificação à metodologia analítica para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Tabela 12. Precisão e exatidão do limite de quantificação da olanzapina

Concentração plasmática (µg/L)	Valor obtido (µg/L)	Precisão (CV %)	Exatidão (% de erro)
1,71	1,92	10,15	12,28
0,86	0,96	9,45	11,63

Figura 15. Coeficiente de correlação linear da curva de calibração do método de análise da olanzapina em plasma, com inclusão dos pontos de concentrações 0,86 e 1,71 µg/L no limite de quantificação.

4.1.2.6. Especificidade da metodologia analítica para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Tabela 13. Especificidade do método de determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Fármaco	Concentração (mg/mL)	tR (minutos)
Biperideno	1,0	10,6
Carbamazepina	1,0	9,60
Citalopram	1,0	ND
Clorpromazina	1,0	5,80
Diazepam	1,0	4,13
Dipirona	0,5	ND
Haloperidol	1,0	6,15
Hidroclorotiazida	1,0	7,19
Homocisteína	1,0	ND
Lamotrigina	1,0	12,3
Lorazepam	1,0	12,8

tR = tempo de retenção; **ND** = não detectado em um tempo de 30 minutos

4.1.2.7. Estabilidade da metodologia analítica para a determinação e quantificação da olanzapina plasmática

Através dos testes de estabilidade da olanzapina e 2-metil-olanzapina (padrão interno), como descrito no item 3.2.3.8, foi possível evidenciar que a estabilidade para as soluções conservadas a - 20°C foi de 4 meses.

4.2. Avaliação dos dados antropométricos, hemodinâmicos e parâmetros bioquímicos

Os dados antropométricos e hemodinâmicos, os resultados dos exames bioquímicos, as dosagens de homocisteína e de olanzapina referentes aos dezessete (17) indivíduos amostrados estão demonstrados nas figuras 16 a 94, nas tabelas 13 a 51 e também nos anexos 8.2, 8.3, 8.4 e 8.5.

A primeira avaliação e coleta ocorreram antes do início da administração da olanzapina (tempo zero: T0), a segunda após 30 dias (tempo 1: T1) e a terceira após 60 dias (tempo 2: T2) do início do tratamento, assim, cada paciente foi seu próprio controle. Apenas dois dos indivíduos amostrados (indivíduos 1 e 10) foram submetidos a uma quarta avaliação antropométrica e coleta de sangue após doze meses do início do tratamento com a olanzapina (tempo 3: T3).

As figuras 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38 e 40 mostram as variações dos parâmetros antropométricos de cada um dos dezessete indivíduos avaliados separadamente após os trinta (30) primeiros dias de tratamento com a olanzapina e após sessenta (60) dias de tratamento. Os indivíduos 1 e 10 foram submetidos a uma nova avaliação após doze (12) meses de tratamento com a olanzapina, afim de monitorar a longo prazo o risco de desenvolvimento de obesidade e de comorbidades a ela associadas.

As figuras 42, 44 e 46 exibem as variações dos parâmetros hemodinâmicos de cada um dos indivíduos avaliados ao longo dos meses de estudo.

As avaliações dos parâmetros bioquímicos, dos níveis plasmáticos de homocisteína e olanzapina realizadas durante os meses de estudo estão demonstradas nas figuras 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92 e 94 e mostram as variações de cada um dos parâmetros para cada um dos dezessete indivíduos avaliados separadamente.

Os gráficos *box-plots* (Figuras 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91 e 93) mostram de forma agrupada como as medidas dos dezessete pacientes se comportaram em cada um dos tempos de coleta de dados (T0: antes do início do tratamento com a olanzapina; T1: após 30 dias de tratamento com a olanzapina e T2: após 60 dias de tratamento com a olanzapina) para uma determinada variável. A “caixa” (box) representa os valores centrais dos dados, os espaçamentos entre as diferentes partes da “caixa” indicam o grau de dispersão e assimetria desses dados, a mediana separa a metade inferior dos dados (metade dos dados com

valores inferiores ou iguais à mediana) da metade superior (metade dos dados com valores superiores ou iguais à mediana) e os outliers representam pontos discrepantes ou extremos na amostra de dados.

Como apenas dois indivíduos (indivíduos 1 e 10) foram submetidos a uma quarta coleta de dados, não há como estabelecer comparações estatísticas em relação ao tempo 3 (T3: após doze meses de tratamento com a olanzapina), o qual não foi incluso nos gráficos *box-plots* e nas tabelas de comparações estatísticas (Tabelas 13 a 51).

As tabelas 13 a 51 trazem comparações estatísticas entre as médias dos valores dos dados amostrados em cada um dos tempos de coleta (T0: antes do início da administração da olanzapina; T1: após 30 dias de tratamento com a olanzapina e T2: após 60 dias do início do tratamento), bem como o intervalo de confiança e a significância estatística das variações encontradas para cada parâmetro.

A análise dos parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corpóreo – IMC, circunferência do braço – CB, circunferência do abdome – CA, circunferência do quadril – CQ, prega cutânea tricipital – PCT, prega cutânea bicipital – PCB, prega cutânea subescapular – PCSE, prega cutânea suprailíaca – PCSI, resistência, % de massa gorda e taxa metabólica basal – TMB), hemodinâmicos (pressão arterial – PA e frequência cardíaca – FC), bioquímicos (sódio, potássio, cálcio, glicemia, bilirrubinas, uréia, alanina aminotransferase – ALT, aspartato aminotransferase – AST, creatinina, insulina, ácido úrico, fosfatase alcalina – ALP, α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase – AMS e gama glutamiltransferase – GGT ou γ GT) e perfil lipídico (colesterol total, LDL – colesterol, HDL – colesterol e triglicérides) dos pacientes em estudo são relevantes na medida em que representam marcadores importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de risco cardiovascular.

4.2.1. Avaliação dos parâmetros antropométricos

Figura 16. Avaliação da variação do peso dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

T0 = antes do início do tratamento com a Olanzapina

T1 = após 30 dias de tratamento com a Olanzapina

T2 = após 60 dias de tratamento com a Olanzapina

T3 = após 1 ano de tratamento com a Olanzapina

Figura 17. Avaliação do comportamento da variável peso em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 14. Comparações entre as médias dos valores de peso dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados

TEMPO	MÉDIA DOS PESOS (Kg)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DOS PESOS	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DOS PESOS	IC (95%)		p-valor
T0	64,38	T1 – T0	4,31	- 6,36	- 2,25	< 0,01
T1	68,99	T2 – T0	- 0,36	- 9,91	- 5,80	< 0,01
T2	64,02	T2 – T1	- 4,97	- 5,61	- 1,50	< 0,01

IC (95%): Intervalo de confiança de 95%

T0 = antes do início do tratamento com a Olanzapina

T1 = após 30 dias de tratamento com a Olanzapina

T2 = após 60 dias de tratamento com a Olanzapina

Figura 18. Avaliação da variação do Índice de Massa Corpóreo (IMC) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 19. Avaliação do comportamento da variável Índice de Massa Corpóreo (IMC) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 15. Comparações entre as médias dos valores de Índice de Massa Corpóreo (IMC) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DOS IMCs (Kg/m ²)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DOS IMCs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DOS IMCs	IC (95%)		p-valor
T0	23,76	T1 – T0	0,24	- 2,18	- 0,79	< 0,01
T1	24,00	T2 – T0	0,42	- 3,42	- 2,04	< 0,01
T2	24,18	T2 – T1	0,18	- 1,94	- 0,55	< 0,01

Figura 20. Avaliação da variação da circunferência do braço (CB) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 21. Avaliação do comportamento da variável circunferência do braço (CB) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 16. Comparações entre as médias dos valores de circunferência do braço (CB) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CB (cm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CB	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CB	IC (95%)		p-valor
T0	27,44	T1 – T0	1,15	- 1,79	- 0,51	< 0,01
T1	28,59	T2 – T0	2,62	- 3,26	- 1,98	< 0,01
T2	30,06	T2 – T1	1,47	- 2,12	- 0,84	< 0,01

Figura 22. Avaliação da variação da circunferência da cintura (CC) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 23. Avaliação do comportamento da variável circunferência da cintura (CC) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 17. Comparações entre as médias dos valores de circunferência da cintura (CC) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CB (cm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CB	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CB	IC (95%)		p-valor
T0	75,68	T1 – T0	3,39	- 5,29	- 1,48	< 0,01
T1	79,07	T2 – T0	6,57	- 8,48	- 4,67	< 0,01
T2	82,25	T2 – T1	3,18	- 5,09	- 1,28	< 0,01

Figura 24. Avaliação da variação da circunferência do abdome (CA) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 25. Avaliação do comportamento da variável circunferência do abdome (CA) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 18. Comparações entre as médias dos valores de circunferência do abdome (CA) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CA (cm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CA	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CA	IC (95%)		p-valor
T0	81,62	T1 – T0	4,18	- 6,59	- 1,77	< 0,01
T1	85,80	T2 – T0	7,05	- 9,46	- 4,64	< 0,01
T2	88,68	T2 – T1	2,88	- 5,29	- 0,47	0,02

Figura 26. Avaliação da variação da circunferência do quadril (CQ) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 27. Avaliação do comportamento da variável circunferência do quadril (CQ) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 19. Comparações entre as médias dos valores de circunferência do quadril (CQ) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CQ (cm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CQ	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CQ	IC (95%)		p-valor
T0	90,94	T1 – T0	3,36	- 5,51	- 1,21	< 0,01
T1	94,30	T2 – T0	5,80	- 7,95	- 3,65	< 0,01
T2	96,74	T2 – T1	2,44	- 4,49	- 0,29	0,03

Figura 28. Avaliação da variação da prega cutânea tricipital (PCT) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 29. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea tricipital (PCT) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 20. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea tricipital (PCT) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS PCTs (mm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS PCTs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS PCTs	IC (95%)		p-valor
T0	11,81	T1 – T0	2,35	- 3,97	- 0,72	0,01
T1	14,16	T2 – T0	3,69	- 5,31	- 2,07	< 0,01
T2	15,50	T2 – T1	1,34	- 2,96	0,28	0,10

Figura 30. Avaliação da variação da prega cutânea bicipital (PCB) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 31. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea bicipital (PCB) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 21. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea bicipital (PCB) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS PCBs (mm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS PCBs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS PCBs	IC (95%)		p-valor
T0	8,41	T1 – T0	0,88	- 2,25	0,48	0,01
T1	9,29	T2 – T0	2,73	- 4,10	- 1,36	< 0,01
T2	11,14	T2 – T1	1,85	- 3,21	- 0,48	0,10

Figura 32. Avaliação da variação da prega cutânea subescapular (PCSE) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 33. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea subescapular (PCSE) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 22. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea subescapular (PCSE) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS PCSEs (mm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS PCSEs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS PCSEs	IC (95%)		p-valor
T0	14,61	T1 – T0	2,25	- 3,58	- 0,93	< 0,01
T1	16,86	T2 – T0	3,32	- 4,65	- 2,00	< 0,01
T2	17,93	T2 – T1	1,07	- 2,39	0,25	0,11

Figura 34. Avaliação da variação da prega cutânea suprailíaca (PCSI) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 35. Avaliação do comportamento da variável prega cutânea suprailíaca (PCSI) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 23. Comparações entre as médias dos valores de prega cutânea suprailíaca (PCSI) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS PCSIs (mm)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS PCSIs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS PCSIs	IC (95%)		p-valor
T0	14,78	T1 – T0	2,28	- 3,70	- 0,85	< 0,01
T1	17,05	T2 – T0	3,24	- 4,66	- 1,81	< 0,01
T2	18,01	T2 – T1	0,96	- 2,38	0,46	0,18

Figura 36. Avaliação da variação da resistência dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 37. Avaliação do comportamento da variável resistência em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 24. Comparações entre as médias dos valores de resistência dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS RESISTÊNCIAS	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS RESISTÊNCIAS	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS RESISTÊNCIAS	IC (95%)		p-valor
T0	634,76	T1 – T0	- 25,12	- 3,07	53,31	0,08
T1	609,65	T2 – T0	- 30,35	2,16	58,54	0,04
T2	604,41	T2 – T1	- 5,24	- 22,95	33,42	0,71

Figura 38. Avaliação da variação da porcentagem de massa gorda dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 39. Avaliação do comportamento da variável porcentagem de massa gorda em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 25. Comparações entre as médias dos valores de porcentagem de massa gorda dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS MASSAS GORDAS	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS MASSAS GORDAS	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS MASSAS GORDAS	IC (95%)		p-valor
T0	22,23	T1 – T0	2,58	- 4,44	- 0,72	0,01
T1	24,81	T2 – T0	5,45	- 7,31	- 3,59	< 0,01
T2	27,68	T2 – T1	2,87	- 4,73	- 1,01	< 0,01

Figura 40. Avaliação da variação da taxa metabólica basal (TMB) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 41. Avaliação do comportamento da variável taxa metabólica basal (TMB) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 26. Comparações entre as médias dos valores de taxa metabólica basal (TMB) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS TMBs	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS TMBs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS TMBs	IC (95%)		p-valor
T0	1532,47	T1 – T0	62,12	- 93,16	- 31,08	0,01
T1	1594,59	T2 – T0	101,29	- 132,34	- 70,25	< 0,01
T2	1633,76	T2 – T1	39,18	- 70,22	- 8,13	< 0,01

4.2.2. Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos

Figura 42. Avaliação da variação da frequência cardíaca (FC) dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 43. Avaliação do comportamento da variável frequência cardíaca (FC) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 27. Comparações entre as médias dos valores de frequência cardíaca (FC) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS FCs (bat./min.)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS FCs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS FCs	IC (95%)		p-valor
T0	82,18	T1 – T0	4,76	- 8,11	- 1,42	0,01
T1	86,94	T2 – T0	2,06	- 5,41	1,29	0,22
T2	84,24	T2 – T1	- 2,71	- 0,64	6,05	0,11

Figura 44. Avaliação da variação da pressão sistólica dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 45. Avaliação do comportamento da variável pressão sistólica em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 28. Comparações entre as médias dos valores de pressão sistólica (PS) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS PSs (mmHg)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS PSs	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS PSs	IC (95%)		p-valor
T0	115,29	T1 – T0	- 4,71	- 0,97	10,38	0,10
T1	110,59	T2 – T0	0,59	- 6,27	5,09	0,83
T2	115,88	T2 – T1	5,29	- 10,97	0,38	0,07

Figura 46. Avaliação da variação da pressão diastólica dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 47. Avaliação do comportamento da variável pressão diastólica em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 29. Comparações entre as médias dos valores de pressão diastólica (PD) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta dos dados.

TEMPO	MÉDIA DAS PDS (mmHg)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS PDS	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS PDS	IC (95%)		p-valor
T0	76,18	T1 – T0	- 2,36	- 1,62	6,33	0,24
T1	73,82	T2 – T0	0,00	- 3,98	3,98	1,00
T2	76,18	T2 – T1	2,36	- 6,33	1,62	0,24

4.2.2. Avaliação dos parâmetros bioquímicos

Figura 48. Avaliação da variação da concentração de sódio no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 49. Avaliação do comportamento da variável concentração de sódio no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 30. Comparações entre as médias dos valores de concentração de sódio no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE SÓDIO NO SORO (mmol/L)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE SÓDIO NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE SÓDIO NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	138,34	T1 – T0	0,04	- 1,89	1,82	0,97
T1	138,37	T2 – T0	0,21	- 2,06	1,65	0,82
T2	138,54	T2 – T1	0,17	- 2,03	1,69	0,85

Figura 50. Avaliação da variação da concentração de potássio no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 51. Avaliação do comportamento da variável concentração de potássio no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 31. Comparações entre as médias dos valores de concentração de potássio no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE POTÁSSIO NO SORO (mmol/L)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE POTÁSSIO NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE POTÁSSIO NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	4,15	T1 – T0	0,11	- 0,05	0,26	0,18
T1	4,05	T2 – T0	0,18	0,02	0,33	0,03
T2	3,98	T2 – T1	0,07	- 0,09	0,23	0,37

Figura 52. Avaliação da variação da concentração de cálcio total no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 53. Avaliação do comportamento da variável concentração de cálcio total no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 32. Comparações entre as médias dos valores da concentração de cálcio total no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE CÁLCIO TOTAL NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE CÁLCIO TOTAL NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE CÁLCIO TOTAL NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	9,84	T1 – T0	- 0,17	- 0,15	0,49	0,29
T1	9,67	T2 – T0	- 0,07	- 0,25	0,39	0,66
T2	9,77	T2 – T1	- 0,07	- 0,42	0,22	0,53

Figura 54. Avaliação da variação da concentração de bilirrubina total no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 55. Avaliação do comportamento da variável concentração de bilirrubina total no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 33. Comparações entre as médias dos valores de concentração de bilirrubina total no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE BILIRRUBINA TOTAL NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE BILIRRUBINA TOTAL NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE BILIRRUBINA TOTAL NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	0,55	T1 – T0	- 0,12	- 0,01	0,24	0,06
T1	0,43	T2 – T0	- 0,11	- 0,01	0,23	0,08
T2	0,44	T2 – T1	0,01	- 0,13	0,12	0,93

Figura 56. Avaliação da variação da concentração de bilirrubina direta no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 57. Avaliação do comportamento da variável concentração de bilirrubina direta no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 34. Comparações entre as médias dos valores de concentração de bilirrubina direta no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE BILIRRUBINA DIRETA NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE BILIRRUBINA DIRETA NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE BILIRRUBINA DIRETA NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	0,15	T1 – T0	- 0,02	- 0,02	0,06	0,35
T1	0,13	T2 – T0	- 0,01	- 0,03	0,05	0,54
T2	0,14	T2 – T1	0,01	- 0,05	0,03	0,75

Figura 58. Avaliação da variação da concentração de bilirrubina indireta no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 59. Avaliação do comportamento da variável concentração de bilirrubina indireta no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 35. Comparações entre as médias dos valores de concentração de bilirrubina indireta no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE BILIRRUBINA INDIRETA NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE INBILIRRUBINA DIRETA NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE INBILIRRUBINA DIRETA NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	0,40	T1 – T0	- 0,07	- 0,03	0,15	0,16
T1	0,33	T2 – T0	- 0,06	- 0,03	0,15	0,20
T2	0,34	T2 – T1	0,01	- 0,09	0,08	0,91

Figura 60. Avaliação da variação da concentração de uréia no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 61. Avaliação do comportamento da variável concentração de uréia no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 36. Comparações entre as médias dos valores de concentração de uréia no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE URÉIA NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE URÉIA NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE URÉIA NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	27,00	T1 – T0	0,65	- 3,22	1,92	0,61
T1	27,65	T2 – T0	1,65	- 4,22	0,92	0,20
T2	28,65	T2 – T1	1,00	- 3,57	1,57	0,43

Figura 62. Avaliação da variação da concentração de ácido úrico no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 63. Avaliação do comportamento da variável concentração de ácido úrico no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 37. Comparações entre as médias dos valores de concentração de ácido úrico no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE ÁCIDO ÚRICO NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ÁCIDO ÚRICO NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ÁCIDO ÚRICO NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	1,67	T1 – T0	- 0,05	- 0,69	0,37	0,55
T1	1,62	T2 – T0	- 0,09	- 0,41	0,65	0,65
T2	1,58	T2 – T1	- 0,04	- 0,25	0,81	0,30

Figura 64. Avaliação da variação da concentração da enzima alanina aminotransferase (ALT ou TGP) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 65. Avaliação do comportamento da variável concentração da enzima alanina aminotransferase (ALT ou TGP) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 38. Comparações entre as médias dos valores de concentração da enzima alanina aminotransferase (ALT ou TGP) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE ALT NO SORO (U/L)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ALT NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ALT NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	24,82	T1 – T0	9,62	- 18,89	- 0,34	0,04
T1	34,44	T2 – T0	2,77	- 12,04	6,51	0,55
T2	27,59	T2 – T1	- 6,85	- 2,42	16,13	0,14

Figura 66. Avaliação da variação da concentração da enzima aspartato aminotransferase (AST ou TGO) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 67. Avaliação do comportamento da variável enzima aspartato aminotransferase (AST ou TGO) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 39. Comparações entre as médias dos valores de concentração da enzima aspartato aminotransferase (AST ou TGO) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE ALT NO SORO (U/L)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ALT NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ALT NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	22,61	T1 – T0	0,53	- 4,83	3,76	0,80
T1	23,14	T2 – T0	- 0,37	- 3,93	4,67	0,86
T2	22,24	T2 – T1	- 0,90	- 3,39	5,20	0,67

Figura 68. Avaliação da variação da concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

* Dosagem de creatinina realizada no Laboratório de Análises Clínicas do HCFMRP (LAC – HCFMRP)

Figura 69. Avaliação do comportamento da variável concentração de creatinina no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina (LAC – HCFMRP).

Tabela 40. Comparações entre as médias dos valores de concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados (LAC – HCFMRP).

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE CREATININA NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE CREATININA NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE CREATININA NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	0,91	T1 – T0	- 0,04	- 0,02	0,09	0,19
T1	0,87	T2 – T0	- 0,04	- 0,02	0,09	0,19
T2	0,87	T2 – T1	0,00	- 0,05	0,05	1,00

Figura 70. Avaliação da variação da concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

** Dosagem de creatinina realizada no Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP (LAC – UNAERP)

Figura 71. Avaliação do comportamento da variável concentração de creatinina no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina (LAC – UNAERP).

Tabela 41. Comparações entre as médias dos valores de concentração de creatinina no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados (LAC – UNAERP).

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE CREATININA NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE CREATININA NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE CREATININA NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	0,88	T1 – T0	- 0,05	- 0,04	0,15	0,25
T1	0,83	T2 – T0	- 0,04	- 0,05	0,13	0,37
T2	0,84	T2 – T1	0,01	- 0,10	0,08	0,80

Figura 72. Avaliação da variação da concentração de colesterol no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 73. Avaliação do comportamento da variável concentração de colesterol no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 42. Comparações entre as médias dos valores de concentração de colesterol no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE COLESTEROL NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE COLESTEROL NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE COLESTEROL NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	157,59	T1 – T0	13,23	- 49,0	22,53	0,46
T1	170,82	T2 – T0	31,76	- 67,53	4,00	0,08
T2	189,35	T2 – T1	18,53	- 54,30	17,24	0,30

Figura 74. Avaliação da variação da concentração de triglicérides no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 75. Avaliação do comportamento da variável concentração de triglicérides no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 43. Comparações entre as médias dos valores de concentração de triglicérides no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE TRIGLICÉRIDES NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE TRIGLICÉRIDES NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE TRIGLICÉRIDES NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	102,76	T1 – T0	47,94	- 80,5	- 15,36	0,01
T1	150,71	T2 – T0	37,76	- 70,35	- 5,18	0,02
T2	140,53	T2 – T1	- 10,18	- 22,41	42,76	0,53

Figura 76. Avaliação da variação da concentração de HDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 77. Avaliação do comportamento da variável concentração de HDL – colesterol no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 44. Comparações entre as médias dos valores de concentração de HDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE HDL COLESTEROL NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE HDL COLESTEROL NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE HDL COLESTEROL NO SORO	IC (95%)	p-valor
T0	43,71	T1 – T0	- 2,76	- 0,50 6,03	0,09
T1	40,94	T2 – T0	- 4,00	0,74 7,26	0,02
T2	39,71	T2 – T1	- 1,24	- 2,03 4,50	0,45

Figura 78. Avaliação da variação da concentração de LDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 79. Avaliação do comportamento da variável concentração de LDL – colesterol no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 45. Comparações entre as médias dos valores de concentração de LDL – colesterol no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE LDL COLESTEROL NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE LDL COLESTEROL NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE LDL COLESTEROL NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	94,29	T1 – T0	4,18	- 21,05	12,70	0,62
T1	98,47	T2 – T0	6,00	- 22,88	10,88	0,47
T2	100,29	T2 – T1	1,82	- 18,70	15,05	0,83

Figura 80. Avaliação da variação da concentração de glicose no soro dos dezessete indivíduos avaliados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 81. Avaliação do comportamento da variável concentração de glicose no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 46. Comparações entre as médias dos valores de concentração de glicose no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE GLICOSE NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE GLICOSE NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE GLICOSE NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	77,47	T1 – T0	0,88	- 5,30	3,53	0,69
T1	78,35	T2 – T0	3,54	- 7,95	0,87	0,11
T2	81,01	T2 – T1	2,66	- 7,07	1,75	0,23

Figura 82. Avaliação da variação da concentração de insulina no soro em dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 83. Avaliação do comportamento da variável concentração de insulina no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 47. Comparações entre as médias dos valores de concentração de insulina no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE INSULINA NO SORO (mg/dL)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE INSULINA NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE INSULINA NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	8,54	T1 – T0	- 0,45	- 2,09	3,00	0,72
T1	8,08	T2 – T0	- 0,89	- 1,65	3,44	0,48
T2	7,64	T2 – T1	- 0,44	- 2,10	2,99	0,73

Figura 84. Avaliação da variação da resistência à insulina através do índice de HOMA IR (homeostasis model assessment) dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Insulina (mU/mL)} \times \text{Glicemia (mg/dL)} \times 0,05551}{22,5}$$

Figura 85. Avaliação do comportamento da variável resistência à insulina através do índice de HOMA IR (homeostasis model assessment) em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 48. Comparações entre as médias dos valores de resistência à insulina através do índice de HOMA IR (homeostasis model assessment) dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DA RESISTÊNCIA À INSULINA	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DA RESISTÊNCIA À INSULINA	IC (95%)	p-valor
T0	1,67	T1 – T0	- 0,05	- 0,47 0,57	0,84
T1	1,62	T2 – T0	- 0,09	- 0,42 0,61	0,71
T2	1,58	T2 – T1	- 0,04	- 0,48 0,56	0,87

Figura 86. Avaliação da variação da concentração de fosfatase alcalina (ALP) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 87. Avaliação do comportamento da variável concentração de fosfatase alcalina (ALP) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 49. Comparações entre as médias dos valores de concentração de fosfatase alcalina (ALP) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE ALP NO SORO (U/L)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ALP NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE ALP NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	8,54	T1 – T0	- 4,76	- 8,11	- 1,42	0,01
T1	8,08	T2 – T0	- 2,06	- 5,41	1,29	0,22
T2	7,64	T2 – T1	2,71	- 0,64	6,05	0,11

Figura 88. Avaliação da variação da concentração de gama-glutamilttransferase (GGT ou γ GT) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 89. Avaliação do comportamento da variável concentração de gama-glutamilttransferase (GGT ou γ GT) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 50. Comparações entre as médias dos valores da concentração de gama-glutamilttransferase (GGT ou γ GT) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE GGT NO SORO (U/L)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE GGT NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE GGT NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	23,88	T1 – T0	- 2,88	- 1,12	6,88	0,15
T1	21,00	T2 – T0	- 3,18	- 0,83	7,18	0,12
T2	20,71	T2 – T1	- 0,29	- 3,71	4,30	0,88

Figura 90. Avaliação da variação da concentração de α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase (AMS) no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 91. Avaliação do comportamento da variável concentração de α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase (AMS) no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 51. Comparações entre as médias dos valores de concentração de α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase (AMS) no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE AMS NO SORO (U/L)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE AMS NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE AMS NO SORO	IC (95%)		p-valor
T0	44,12	T1 – T0	6,59	- 12,27	- 0,91	0,02
T1	50,71	T2 – T0	5,12	- 10,80	0,57	0,08
T2	49,24	T2 – T1	- 1,47	- 4,21	7,15	0,60

Figura 92. Avaliação da variação da concentração de homocisteína no soro dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Figura 93. Avaliação do comportamento da variável concentração de homocisteína no soro em função do tempo de tratamento com a Olanzapina.

Tabela 52. Comparações entre as médias dos valores de concentração de homocisteína no soro dos dezessete indivíduos avaliados em cada um dos tempos de coleta de dados.

TEMPO	MÉDIA DAS CONCENTRÇÕES DE HOMOCISTEÍNA NO SORO ($\mu\text{mol/L}$)	COMPARAÇÕES ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE HOMOCISTEÍNA NO SORO	DIFERENÇA ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRÇÕES DE HOMOCISTEÍNA NO SORO	IC (95%)	p-valor
T0	19,46	T1 – T0	- 2,73	- 0,45 5,92	0,09
T1	16,73	T2 – T0	- 3,07	- 0,12 6,25	0,06
T2	16,39	T2 – T1	- 0,34	- 2,85 3,52	0,83

Figura 94. Avaliação da variação da concentração plasmática de olanzapina dos dezessete indivíduos amostrados em função do tempo de tratamento.

4.3. Determinação da Proteína C Reativa (PCR)

Tabela 53. Concentração da Proteína C Reativa (PCR) no soro dos indivíduos avaliados

Indivíduo	Tempo	Concentração (mg/L)
1	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
	T3	12 mg/L
2	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
3	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
4	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
5	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
6	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
7	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
8	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
9	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
10	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
	T3	6 mg/L
11	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
12	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
13	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L

14	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
15	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
16	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L
17	T0	< 6 mg/L
	T1	< 6 mg/L
	T2	< 6 mg/L

4.4. Correlação dose/concentração plasmática de olanzapina

Tabela 54. Correlação dose/concentração plasmática de olanzapina

Indivíduo	Tempo	Olanzapina / Dose	Concentração plasmática de Olanzapina (µg/L)
1	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (20mg/dia)	19,52
	T2	Olanzapina (20mg/dia)	19,02
	T3	Olanzapina (20mg/dia)	29,36
2	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (30mg/dia)	32,56
	T2	Olanzapina (30mg/dia)	33,15
3	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (20 mg/dia)	96,47
	T2	Olanzapina (20 mg/dia)	162,55
4	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (30mg/dia)	29,16
	T2	Olanzapina (30mg/dia)	26,95
5	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (20mg/dia)	22,05
	T2	Olanzapina (20mg/dia)	23,18
6	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (25mg/dia)	26,40
	T2	Olanzapina (25mg/dia)	26,65
7	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (30mg/dia)	32,15
	T2	Olanzapina (30mg/dia)	33,65
8	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (20mg/dia)	13,62
	T2	Olanzapina (35mg/dia)	22,71

9	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (30mg/dia)	45,98
	T2	Olanzapina (30mg/dia)	60,30
10	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (20mg/dia)	29,13
	T2	Olanzapina (20mg/dia)	33,65
	T3	Olanzapina (20mg/dia)	65,80
11	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (20mg/dia)	22,80
	T2	Olanzapina (20mg/dia)	25,15
12	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (20mg/dia)	19,25
	T2	Olanzapina (20mg/dia)	19,05
13	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (10mg/dia)	122,60
	T2	Olanzapina (10mg/dia)	55,47
14	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (30mg/dia)	105,13
	T2	Olanzapina (20mg/dia)	98,15
15	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (10mg/dia)	12,15
	T2	Olanzapina (10mg/dia)	18,65
16	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (10mg/dia)	11,16
	T2	Olanzapina (10mg/dia)	12,95
17	T0	Olanzapina (0mg/dia)	Não detectada
	T1	Olanzapina (10mg/dia)	28,15
	T2	Olanzapina (10mg/dia)	26,33

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1. Validação das metodologias por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Para a aplicação de uma análise em amostras biológicas, a validação é uma tarefa importante, já que os resultados obtidos nestas análises são freqüentemente usados na clínica para diagnósticos e tratamentos de doenças, em estudos farmacocinéticos, toxicológicos, farmacologia clínica e não clínica e estudos ambientais (PENG; CHIOU, 1990).

Conforme definição existente na Farmacopéia Americana, a validação de métodos assegura a credibilidade destes durante o uso rotineiro sendo algumas vezes mencionado como “o processo que fornece uma evidência documentada de que o método realiza aquilo para o qual é indicado para fazer” (SWQRTZ; KRULL, 1998).

Para alguns fármacos, a relação dose-concentração plasmática varia consideravelmente entre os pacientes e esta alta variabilidade é principalmente devido a variações significativas na farmacocinética, particularmente na absorção e eliminação. Portanto, em algumas terapias é imprescindível o ajuste de dosagem a fim de atingir a máxima eficácia terapêutica sem reações adversas (RASMUSSEM; BROSEN, 2000).

5.1.1. Padronização e validação para determinação da concentração plasmática da Homocisteína por CLAE

O procedimento desenvolvido para a determinação plasmática da homocisteína consistiu de um processo inicial de preparo da amostra, conforme descrito no item 3.2.1.1(A). Utilizou-se um cromatógrafo líquido equipado com uma coluna RP-18, partículas de 5µm (125x4nm). O detector de fluorescência foi condicionado para excitação em 385 nm e emissão em 515 nm. A homocisteína foi eluída com uma mistura de tampão filtrado de acetato 0,1 mol/L pH 5,5 e metanol grau HPLC na proporção de 98:2, fluxo de 0,75 mL/min, observando-se um tempo de retenção de 5,167 minutos para a homocisteína e de 10,1 minutos para o padrão interno N-acetilcisteína (Figura 10).

A curva de calibração da homocisteína foi construída com 6 pontos nas concentrações de 2,96 a 74,00 µmol/L (Figura 11-A). O limite de quantificação foi de 1,776 µmol/L (Figura

12) com linearidade de 1,776 a 296 $\mu\text{mol/L}$ (Figura 11-B). Em todas as curvas construídas, obteve-se um valor de coeficiente de determinação (r^2) de no mínimo 0,997.

Os resultados dos ensaios de precisão e exatidão variaram dentro da faixa de 2,16 a 8,89 % (Tabela 5).

O método de quantificação da homocisteína mostrou-se extremamente simples, rápido e eficaz, com uma ótima recuperação na análise, acima de 77 % (Tabela 6).

Outras vantagens da metodologia desenvolvida, além da rapidez da análise, foram a quantidade de amostra utilizada (50 μL), a especificidade do método (Tabela 8) e a estabilidade das soluções de padrão, padrão interno e amostras (4 meses quando conservadas a - 20°C).

5.1.2. Padronização e validação para determinação da concentração plasmática da Olanzapina por CLAE

A padronização do método para detecção e quantificação da olanzapina por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à detecção por ultravioleta concistiu em um procedimento inicial para extração da amostra da matriz biológica (plasma), conforme descrito no item 3.2.2.1(A).

Utilizou-se um cromatógrafo líquido equipado com uma coluna RP-select B com partículas de 5 μm e pré-coluna RP-select B também com partículas de 5 μm . O detector de ultravioleta foi ajustado para comprimento de onda (λ) de 270 nm.

Foram testadas três misturas de compostos para compor a fase móvel. Primeiramente testou-se uma mistura de tampão filtrado de acetato 0,1 mol/L pH 5,5 e acetonitrila grau HPLC na proporção de 45:55 (DUSCI et al., 2002), posteriormente testou-se a mesma mistura anteriormente citada acrescida de 0,2% de isopropanol grau HPLC, a fim de melhorar a resolução cromatográfica dos picos. Contudo, para a validação do método e análise das amostras de plasma, utilizou-se uma mistura de tampão acetato 0,1 mol/L pH 5,5 e metanol grau HPLC na proporção de 65:35, a qual apresentou melhor desempenho na separação dos picos referentes à olanzapina e à 2-metil-olanzapina (padrão interno).

A olanzapina foi eluída na fase móvel escolhida, observando-se um tempo de retenção de 13,893 minutos para a olanzapina e de 20,934 minutos para o padrão interno 2-metil-olanzapina 10 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 13) em fluxo de 0,60 mL/minuto.

A curva de calibração da olanzapina foi construída com 10 pontos nas concentrações de 2,14 a 213,6 $\mu\text{g/L}$ (Figura 14-A). O limite de quantificação foi de 0,86 $\mu\text{g/L}$ (Figura 15)

com linearidade de 0,86 a 1068 $\mu\text{g/L}$ (Figura 14-B). Em todas as curvas construídas, obteve-se um valor de coeficiente de determinação (r^2) de no mínimo 0,996.

Os resultados dos ensaios de precisão e exatidão variaram dentro da faixa de 0,64 a 14,9 % (Tabela 9).

O método de quantificação da olanzapina também se mostrou simples, rápido e eficaz, com recuperação acima de 77 % (Tabela 10).

A metodologia desenvolvida também apresentou como vantagens alta estabilidade (4 meses para amostras conservadas a - 20°C em etanol) e especificidade (Tabela 12).

5.2. Parâmetros antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos

Os parâmetros avaliados foram demonstrados na forma de *box-plots*, que permitem uma visualização mais clara dos dados, evidenciando a variação dos valores de cada parâmetro ao longo dos meses de tratamento com a olanzapina, bem como valores de máximo, mínimo e mediana. Como descrito no item Casuística e Métodos, realizou-se a análise estatística através do modelo linear de efeitos mistos, permitindo uma interpretação fidedigna dos resultados obtidos.

Do grupo de indivíduos estudados ($n = 17$), apenas dois deles foram submetidos a uma quarta avaliação antropométrica e coleta de sangue (tempo 3: T3), as quais foram realizadas doze meses após o início do tratamento com a Olanzapina com o intuito de verificar quais os possíveis riscos da administração desse fármaco a longo prazo.

Dentre todos os parâmetros avaliados, apenas alguns deles apresentaram variações com significância estatística, tendo por base os dados das tabelas 14 a 52 e do apêndice 8.6 (Tabela: Descrição e análise das variáveis obtidas).

Em relação ao parâmetro peso, foi possível observar que os indivíduos apresentaram um aumento estatisticamente significativo de 6,9% na média dos valores no primeiro mês de tratamento com a Olanzapina (Tabela 14). Já no segundo mês de tratamento, o ganho de peso foi 5,1% em relação à média do primeiro mês, totalizando um aumento de 12% ao longo dos dois meses de tratamento avaliados (Figuras 16 e 17).

Comparando-se os valores de IMC do mês zero (antes do início do tratamento com a Olanzapina) em relação aos meses 1 e 2 (30 e 60 dias após o início do tratamento, respectivamente), pode-se observar que houve uma variação crescente com significância

estatística de 6,3% no primeiro mês e de 5% no segundo mês na maioria dos indivíduos avaliados (Figuras 18 e 19), conforme mostra a tabela 15.

No parâmetro CB (circunferência do braço), verificou-se um aumento de 8,7% na média das medidas do tempo 0 (zero) em relação ao tempo 2 (dois) (Figuras 20 e 21), revelando significância estatística, pois a probabilidade de significância (p-valor) foi inferior a 0,01 (Tabela 16).

Houve um aumento estatisticamente significativo de 7,9% na média das medidas de CC (circunferência da cintura) após os dois meses de tratamento com a olanzapina (Tabela 17), demonstrando o risco de desenvolvimento de obesidade, já que esta medida está intimamente relacionada com a quantidade de tecido adiposo visceral (Figuras 22 e 23).

Da mesma forma no parâmetro CA (circunferência do abdômen), verificou-se um aumento nos valores das médias de 7,9% do tempo 0 (zero) em relação ao tempo 2 (dois), conforme evidencia as figuras 24 e 25.

A tabela 19, bem como as figuras 26 e 27, mostra uma tendência crescente de 6,0% nas médias do parâmetro CQ (circunferência do quadril) durante os dois meses de tratamento com o antipsicótico olanzapina.

De acordo com os dados da tabela 20, observou-se um aumento estatisticamente relevante de 16,6% e 23,8% nos valores das médias das pregas cutâneas tricipitais (PCT) do mês zero em relação aos meses 1 e 2, respectivamente (Figuras 28 e 29).

Os valores das médias da PCB (prega cutânea bicipital) apresentaram um aumento de 24,5% aproximadamente do mês 2 (T2) em relação ao mês zero (T0) e de 9,47% do mês 1 (T1) em relação ao mês zero (Figuras 30 e 31).

Os valores de PCSE (prega cutânea subescapular) apresentaram uma tendência crescente de 13,4% no primeiro mês de tratamento. No segundo mês, o aumento foi de 5,9% em relação à média do primeiro mês de tratamento (Figuras 32 e 33).

As médias dos valores de PCSI (prega cutânea suprailíaca) dos indivíduos avaliados apresentaram uma tendência crescente de 13,3% no primeiro momento (após 30 dias de tratamento) e de 5,3% no segundo momento (após 60 dias de tratamento) (Figuras 34 e 35).

No parâmetro resistência, pode-se observar uma redução de 4,8% nos valores das médias após os dois meses de tratamento, indicando aumento de tecido adiposo (Figuras 36 e 37).

A porcentagem de massa gorda dos indivíduos avaliados apresentou um aumento de 10,4% no primeiro mês de tratamento com a olanzapina. No segundo mês de tratamento o

aumento observado também foi de 10,4% , totalizando um aumento estatisticamente significativo de 19,7% (Figuras 38 e 39).

De acordo com a tabela 26, observa-se que houve um aumento estatisticamente relevante de 6,2% na média dos valores da taxa metabólica basal (TMB) (Figuras 40 e 41).

Com relação aos parâmetros hemodinâmicos: frequência cardíaca (Figuras 42 e 43), pressão arterial sistólica (Figuras 44 e 45) e pressão arterial diastólica (Figuras 46 e 47), verificaram-se variações aleatórias sem significado estatístico, conforme mostram as tabelas 27, 28 e 29.

Os parâmetros bioquímicos sódio, potássio e cálcio total apresentaram variações sem significância estatística (Tabelas 30, 31 e 32) e dentro dos seus respectivos limites de referência, como mostram as figuras 48, 50 e 52.

As bilirrubinas total, direta e indireta apresentaram variações estatisticamente irrelevantes como mostram as tabelas 33, 34 e 35. Todas as variações observadas ao longo dos dois meses de tratamento estão dentro dos valores de referência dos parâmetros supracitados (Figuras 54, 56 e 58).

Observou-se variações dentro dos valores normais para os parâmetros uréia e ácido úrico, como mostram as figuras 60 e 62, respectivamente.

Os dados das figuras 64 e 65 revelam um aumento sem significância estatística na média dos valores de TGP ou ALT (enzima alanina aminotransferase) de 27,9% no primeiro mês de tratamento com a olanzapina. Contudo, no segundo mês de tratamento verificou-se uma redução de 24,8% na média dos valores.

As médias dos valores de TGO ou AST (enzima aspartato aminotransferase) apresentaram uma constância ao longo dos meses avaliados (Figuras 66 e 67), com variações individuais sem significância estatística (Tabela 39).

No parâmetro creatinina, as médias dos valores obtidos, tanto nas análises realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do HCFMRP (Figuras 68 e 69) quanto naquelas realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP (Figuras 70 e 71), apresentaram pequenas variações estatisticamente irrelevantes (Tabelas 40 e 41).

As médias dos níveis de colesterol apresentaram uma tendência crescente de 16,8% após os dois meses de tratamento dos indivíduos estudados (Figuras 72 e 73). Entretanto, este aumento não apresentou significância estatística, como mostra a tabela 42.

Após os dois meses de intervenção com a Olanzapina, os pacientes avaliados apresentaram um aumento estatisticamente significativo de 26,9% na média dos níveis de

triglicérides (Figuras 74 e 75), visto que a probabilidade de significância (p-valor) foi igual a 0,02 (Tabela 43).

Observou-se uma tendência decrescente de 10,1% na média dos níveis de HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidade) do primeiro momento (tempo zero) em relação ao último (tempo 2), como mostram as figuras 76 e 77.

Já as médias dos níveis de LDL-colesterol (lipoproteínas de baixa densidade) apresentaram uma tendência crescente sem significância estatística de 6,0% após os dois meses de tratamento com a olanzapina (Figuras 78 e 79).

De acordo com as figuras 80 e 81, observa-se que houve um aumento de 4,4% nas médias dos valores de glicemia ao longo dos meses de tratamento. Entretanto, este aumento não apresenta relevância estatística (Tabela 46).

Houve uma redução sem significância estatística de 11,8% na média dos níveis de insulina após os dois meses de intervenção com a olanzapina (Tabela 47), como mostram as figuras 82 e 83.

As médias dos valores obtidos para o índice HOMA-IR, que mede o grau de resistência à insulina, mostraram-se relativamente constantes (Figura 85), sendo que todas as variações individuais verificadas apresentaram-se dentro dos limites normais (Figura 84).

Os parâmetros ALP (fosfatase alcalina) e GGT (gama-glutamyltransferase), marcadores das funções hepáticas, apresentaram pequenas variações estatisticamente irrelevantes (Figuras 86 e 88), como mostram as tabelas 49 e 50.

Em relação ao parâmetro AMS (α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase), foi possível observar que os indivíduos apresentaram um aumento estatisticamente significativo de 13% na média dos valores obtidos no primeiro mês de tratamento com a Olanzapina (Tabela 51). Já no segundo mês de tratamento, houve uma redução de 2,9% em relação à média dos valores do primeiro mês (Figuras 90 e 91).

De acordo com as figuras 92 e 93, pode-se observar uma tendência decrescente sem significância estatística de 18,7% na média dos níveis de homocisteína após os dois meses de tratamento (Tabela 52).

A figura 94 mostra que a maior parte dos indivíduos avaliados apresentou um equilíbrio na concentração plasmática de olanzapina após o segundo mês de tratamento sem reajuste de dose (Tabela 54).

De acordo com o exposto acima, houve uma grande dificuldade de interpretação dos resultados, visto que o fato de se trabalhar com muitas variáveis e durante um curto período

de tempo de avaliação dos indivíduos em terapia com a olanzapina, compromete uma correlação mais precisa.

Com relação aos parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corpóreo – IMC, circunferência do braço – CB, circunferência do abdome – CA, circunferência do quadril – CQ, prega cutânea tricipital – PCT, prega cutânea bicipital – PCB, prega cutânea subescapular – PCSE e prega cutânea suprailíaca – PCSI, pressão arterial, frequência cardíaca, porcentagem de massa gorda e taxa metabólica basal – TMB), pode-se constatar um aumento estatisticamente significativo nas médias de todas essas aferições realizadas durante os dois meses de coleta de dados, reforçando o risco de desenvolvimento de obesidade decorrente do uso prolongado do antipsicótico olanzapina, bem como o aparecimento de outros problemas de saúde secundários relacionados ao ganho de peso, tais como o diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial e dislipidemias, levando o paciente à coronariopatias. O câncer, osteoartrite, diminuição da capacidade pulmonar, síndrome da apnéia noturna e doença da vesícula biliar também são importantes quadros clínicos a serem considerados (DIEHL, 1991; PUCCINI; GOIHMAN, 1996; COLLAZO-CLAVEL, 1999).

Com relação aos parâmetros hemodinâmicos: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca, observaram-se oscilações não conclusivas, visto que a maior parte dos indivíduos avaliados manteve valores dentro dos limites normais segundo a Sociedade Brasileira de Hipertensão (2001).

Na análise dos parâmetros sódio, potássio e cálcio, os achados também não foram conclusivos, pois as variações das médias dos valores não apresentaram significância estatística e a maior parte dos dados manteve-se dentro dos valores de referência adotados.

Quanto aos parâmetros relacionados à avaliação da função hepática: bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e gama glutamiltransferase (GGT), verificou-se variações estatisticamente sem significância que também se mantiveram entre os limites de referência normais, sendo, portanto, dados insuficientes para uma conclusão precisa.

Em relação aos parâmetros de avaliação renal, como os níveis de uréia, ácido úrico e creatinina, não se obteve alterações relevantes durante o período amostrado, sendo que os níveis dos respectivos parâmetros permaneceram entre suas faixas de normalidade.

Durante os dois meses de avaliação dos indivíduos, foi possível observar um aumento gradativo, mas sem significância estatística, nas médias dos níveis de colesterol, triglicérides e LDL-colesterol, bem como uma lenta redução nas médias dos níveis de HDL-colesterol, fato

que pode indicar um provável aumento de risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, aterosclerose e cardiopatia isquêmica, em decorrência do uso da olanzapina por um período de tempo prolongado.

Na análise dos parâmetros glicemia e insulina, verificou-se uma elevação na média dos níveis de glicose dos indivíduos amostrados, enquanto as médias dos níveis de insulina apresentaram uma gradual redução ao longo dos dois meses de tratamento avaliados. Contudo, essas variações não apresentaram significância estatística, mas podem antever uma possível elevação do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo II em consequência ao uso contínuo da olanzapina.

As médias dos níveis de amilase (AMS) apresentaram um aumento após os dois meses de tratamento com a olanzapina, porém, esses valores permaneceram dentro da faixa de normalidade adotada, impossibilitando uma conclusão precisa quanto a um possível risco de problemas pancreáticos relacionado ao uso do fármaco.

Quanto ao parâmetro homocisteína, não se observou nenhuma relevância clínica, foi possível apenas verificar uma redução sem significância estatística na média dos níveis durante o período de avaliação dos indivíduos, impossibilitando o estabelecimento de uma possível correlação entre os níveis de homocisteína e a potenciação do risco a coronariopatias.

5.3. Proteína C Reativa (PCR)

Com relação à determinação da proteína C reativa (PCR), verificou-se que dos dezessete indivíduos avaliados, apenas os dois indivíduos submetidos a uma quarta coleta após um ano de tratamento com a olanzapina (tempo 3 - T3) apresentaram um aumento acima do valor de referência estabelecido, conforme mostra a tabela 53. Desta forma, essas alterações podem sugerir uma possível correlação com lesão ou inflamação do tecido cardiovascular.

6. *CONCLUSÕES*

6. CONCLUSÕES

1. Metodologias analíticas

Os métodos desenvolvidos e validados para a determinação e quantificação da homocisteína e da olanzapina em soro ou plasma humanos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, mostraram-se adequados e aplicáveis para estabelecer correlação com a concentração plasmática e com a dose administrada. Isto foi ratificado com os excelentes resultados obtidos para todos os parâmetros analíticos específicos determinados na otimização dos métodos.

2. Parâmetros antropométricos, bioquímicos e hemostáticos

Com base na avaliação dos dados antropométricos, bioquímicos e hemostáticos, observou-se que os pacientes esquizofrênicos em tratamento com a olanzapina podem desenvolver comorbidades associadas à obesidade, tais como hiperlipidemia, hipertensão, diabetes mellitus tipo II e coronariopatias.

3. Prevenção do risco cardiovascular

Desta forma, a avaliação dos dados antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos, associados à monitorização terapêutica, constitui importante suporte clínico na prevenção, tratamento e diagnóstico das coronariopatias em pacientes esquizofrênicos na terapia com a olanzapina.

7. REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

AFONSO, P. **Esquizofrenia: Conhecer a Doença**. Lisboa, Climepsi Editores, 2002.

ALIBERTI, G.; PULIGNANO, M.; DE MICHELE, I.; MINISOLA, S. The acute myocardial infarction in very elderly. **Arch. Gerontol. Geriatr.** v. 30, p. 261-267, 2000.

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.

ANDERSON, J.L., MUHLESTEIM, J.B., HORNE, B.D., CARLQUIST, J.F., BAIR, T.L., MADSEN, T.E., PEARSON, R.R. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. **Circulation**, v. 102, p. 1227-32, 2000.

ANDREASSI, M.G., BOTTO, N., COCCI, F., BATTAGLIA, D., ANTONIOLI, E., MASETTI, S., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, homocysteine, vitamin B12, and DNA damage in coronary artery disease. **Hum Genet**, v. 112, p. 171-7, 2003.

ARMAGANIJAN, D.; BATLOUNI, M. Impacto dos fatores de risco tradicionais. **Rev Soc Cardiol**, v. 10(6), p. 686-93, 2000.

ARNESEN, E.; REFSUM, H.; BONAA, K.H.; UELAND, P.M.; FORDE, O.H.; NORDREHAUG, J.E. Serum total homocysteine and coronary heart disease. **Int J Epidemiol**, v. 24, p. 704-9, 1995.

BALDESSARINI, R.J., HENNEN, J., WILSON, M., CALABRESE, J., CHENGAPPA, R., KECK, P.E., MCELOROY, S.L., SACHS, G., VIETA, E., WELGE, J.A. Olanzapine Versus Placebo in Acute Mania. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v.370, p. 23-24, 2003.

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.

BERTOLAMI, M.C. A conexão entre as lipoproteínas e a aterosclerose. **Rev Soc Cardiol**, cap. 10(6), p. 694-9, 2000.

BOERS, G.H.J.; SMALS, A.G.H.; TRIJBELS, F.J.M. et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. **N Engl J Med**, v. 313, p. 709-15, 1985.

BOUSHEY, D. G. et al. Effect of various regimens of vitamin B6 and folic acid on mild hyperhomocysteinemia in vascular patients. **Inherited Met Dis**, v. 17, p. 159-62, 1994.

BOUSHEY, C.J.; BERESFORD, S.A.; OMENN, G.S.; MOTULSSKY, A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. **JAMA**, v. 274, p. 1049-57, 1995.

BRATTSTRÖM, L.; LINDGREN, A.; ISRAELSSON, B. et al. Hyperhomocysteinaemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke risk factors. **Eur J Clin Invest**, v. 22, p. 214-21, 1994.

BRAY, G.A. Classification and evaluation of the obesities. **Med Clin North Am**, v. 73, p. 161-84, 1989.

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

CALDWELL, S.; MARTIN, S.C.; HILTON, A.C.; BARLET, W.A.; JONES, A.F.; MOSQUERA, D.A. Hyperhomocysteinaemia is associated with abdominal aortic aneurysm. **Br J Surg**, v. 85, p. 685-715, 1998.

CARMEL, R.; JACOBSEN, D.W. **Homocysteine in health and disease**. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 510 p., 2001.

CAUSON, R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis: Viewpoint and discussion. **J. Chromatogr. B.**, Amsterdam, v. 689, p. 175-180, 1997.

CHASIN, A.A.M.; NASCIMENTO, E.S.; RIBEIRO-NETO, L.M.; SIQUEIRA, M.E.P.B.; ANDRAUS, M.H.; SALVADORI, M.C.; FERNÍCOLA, N.A.G.; GORNI, R.; SALCEDO, S. Validação de métodos em análises toxicológicas: uma abordagem geral. **Rev. Brás. Toxicol.**, São Paulo, v. 11, p. 1-6, 1998.

CHEN, Z.; BENERJEE, R. Purification of soluble cytochrome B5 as a component of the reductive activation of porcine methionine synthase. **J Biol Chem**, v. 273, p. 26248-55, 1998.

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

COOPER, A. J. L. Biochemistry of sulfur containing amino acids. **Annu Rev Biochem**, v. 52, p. 187-222, 1983.

DANESH, J. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. **Br Med J**, v. 321, p. 199-204, 2000.

DANESH, J.; WHEELER, J.G.; HIRSCHFIELD, G.M.; EDA, S.; ERIKSDOTTIR, G.; RUMLEY, A.; LOWE, G.D.O.; PEPYS, M.B.; GUDNASON, V. C-Reactive Protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **N Engl J Med**. cap. 350(14), p. 1387-97, 2004.

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.

DURAND, P. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. **Lab Invest**, v. 81, n. 5, p. 645-72, 2001.

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.F. Determination of olanzapine in plasma by high-performance liquid chromatography using ultraviolet absorbance detection. **Journal of Chromatography B**, v. 773, p. 191-197, 2002.

EGGER, G. The case for using waist to hip ratio measurements in the routine medical checks. **Med J Aust**, v. 156, p. 280-5, 1995.

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

ELI LILLY AND COMPANY, **Zyprexa**. Disponível em: <<http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>> Acesso em: 20 jun. 2008.

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

EURACHEM. **The fitness for purpose of analytical methods, A laboratory guide to method validation and related topics**. EURACHEM: Teddington, p. 61, 1998.

EY, H.; BERNARD, P.; BRISSET, C. As psicoses esquizofrênicas. **Manual de psiquiatria**. Rio de Janeiro: Masson, p. 535-615, 1985.

FAUSTO, M.A. et al. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados. **Cad. Saúde Pública**, 2008, v. 24, n. 3, p. 513-524, 2008.

FERMO, I.; D'ANGELO, S.V.; PARONI, R.; MAZZOLA, G.; CALORI, G.; D'ANGELO, A. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. **Ann Intern Med**, v. 123, p. 747-53, 1995.

FINKELSTEIN, J. D. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. **Eur J Pediatr**, v. 157, suppl. 2, 1998.

FONSECA, V.; GUBA, S. C.; FINK, L. M. Hyperhomocysteinemia and endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. **Endocrine Reviews**, v. 20, n. 5, p. 738-59, 1999.

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

FREITAS, C.; LUIS, H.; FERREIRA, L. **Vivências dos pais enquanto cuidadores de um filho com esquizofrenia**. Lisboa, Dissertação apresentada à Escola Superior de Enfermagem Maria Fernanda Resende no âmbito do 2º curso de estudos superiores Especializados em Enfermagem de Saúde Mental e Psiquiátrica, 2000.

FRISANCHO, A.R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. United States of America: The University of Michigan Press, 1990, 189 p.

FRITH, C.; JOHNSTON, E. **Schizophrenia: a very short introduction**. New York: Oxford University Press, 2003, 197 p.

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

GATTAZ, W.F. Neuroquímica da esquizofrenia: papel dos fosfolípidos. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v.22, suppl.1, p. 5-8, 2000.

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.

GRAHAM, I. M. et al. The European concerted action project plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. **JAMA**, n. 277, p. 1775-81, 1997.

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

GRUNDY, S.M., et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. **Circulation**, v. 97, p. 1876-87, 1998.

GUTTORMSEN, A.B.; SCHEEDE, J.; FISKESTRAND, T.; UELAND, P.M.; REFSUM, H.M. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols are related to food intake in healthy human subjects. **J Nutr**, v.124, p. 1934-41, 1994.

HAIDARI, M. et al. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease. **Clin Biochem**, cap. 34(4), p. 309-15, 2001.

HANKEY, G. J.; EIKELBOOM, J. W. Homocysteine and vascular disease. **HHJ**, v. 52, p. S18-26, suppl., 2000.

HARKER, L.A.; SLICHTER, S.J.; SCOTT, C.R.; ROSS, R. Homocysteinemia, vascular injury and arterial thrombosis. **N Engl J Med**, v. 291, p. 537-43, 1974.

HARKER, L.A.; ROSS, R.; SLICHTER, S.J.; SCOTT, C.R. Homocystineinduced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. **J Clin Invest**, v. 58, p. 731-41, 1976.

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.

HOUTKOOOPER, 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.

IKEDA, U.; IKEDA, M.; MINOTA, S.; SHIMADA, K. Homocysteine increases nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. **Circulation**, v.99, p. 1230-5, 1999.

INMETRO. **Guia para a Expressão da Incerteza da Medição**, 3. ed. Brasileira em Língua Portuguesa. Rio de Janeiro, p. 120, 2003a.

JACOBSEN, D. W. **Homocisteína (para teste e tratamento)**. Disponível em: <http://www.dpcmedlab.com.br/areacientifica/artigo_130.pdf>. Acesso em: 12 mar 2007.

JACQUES, P.F. et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. **Circulation**, n. 93, p. 7-9, 1996.

JACQUES, P.F.; BOSTOM, A.G.; WILSON, P.W.F.; ROSENBERG, I.H.; SELHUB, J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham offspring cohort. **Am J Clin Nutr**, v. 73, p. 613-21, 2001.

JANSEN, I.; HEYMSFIELD, S.B.; ALLISON, D.B.; KOTLER, D.P.; ROSS, R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. **Am J Clin Nutr**, p. 75:683-8, 2002.

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.

KANG, S.S. Treatment of hyperhomocyst(e)inemia: Physiological basis. **J Nutr**, v. 126(4 Supl), p. 1273-5, 1996.

KANNEL, W.B. The Framingham Study: its 50 years legacy and future promise. **J Atheroscler Thromb**, v. 6, p. 60-6, 2000.

KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J.; GREBB, J. A. **Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 7ª edição. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997.

KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Compêndio de Psiquiatria**. 9ª edição. Porto Alegre, Artes Médicas, 2007.

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

KLUFT, C.; MAAT, M.P. Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals. **Ital Heart J.**, cap. 2(3), p. 172-80, 2001.

KRAUSS, R.M., et al. AHA Dietary guidelines. Revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. **Circulation**, v. 102(31),p. 2284-99, 2000.

KROEZE, W.K., HUFSEIN, 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.

KUSHNER, I. **C-reactive protein and the acute-phase response**. Hosp Pract. cap. 25(3A), p. 13-28, 1990.

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.

LEE, J.S.; AOKI, K.; KAWAKUBO, K.; GUNJI, A. A study on indices of body fat distribution for screening for obesity. **Sangyo Eiseigaku Zasshi**, v. 37, p. 9-18, 1995.

LOSCALZO, J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. **J Clin Invest**, v. 98, p. 5-7, 1996.

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

MALINOW, M.R.; KANG, S.S.; TAYLOR, L.M. et al. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. **Circulation**, v. 79, p. 1180-8, 1989.

MALINOW, M.R.; NIETO, F.J.; SZKOLO, M.; CHAMBLESS, L.E.; BOND, G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: The atherosclerosis risk in communities study. **Circulation**, v. 87, p. 1107-13, 1993.

MALINOW, M.R. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. **J Intern Med**, v. 236, p. 603-17, 1994.

MALINOW, M. R. et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. **NEJM**, n. 338, p. 1009-15, 1998.

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

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.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-19, 1985.

MAYER, E. L.; JACOBSEN, D. W., ROBINSON, K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. **JACC**, n. 27, p. 517-27, 1996.

MCCULLY, K.S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. **Am J Pathol**, 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.

MENDONÇA, G.A.S. Tendência de investigação epidemiológica em doenças crônicas. **Cad Saude Publica**, v. 17(3), p. 697-703, 2001.

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

MILLER, J. W. et al. Vitamin B-6 deficiency vs. folate deficiency: comparison of responses to methionine loading in rats. **Am J Clin Nutr**, n. 59, p. 1033-9, 1994.

MOSHAROV, E.; CRANFORD, M. R.; BENERJEE, R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. **Biochemistry**, n. 39, p. 13005-11, 2000.

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

NAIR, K. G. et al. The genetic basis of hiperhomocysteinemia. **IHJ**, n. 52, p. S16-7, suppl., 2000.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-97, 2001.

NEEB, K. **Fundamentos de Enfermagem de Saúde Mental**. Loures, Lusociência, 1997.

NEVES, L. B.; MACEDO, D. M.; LOPES, A. C. **Homocisteína**. J Brás Patol Méd Lab, v. 40, n. 5, p. 311-20, 2004.

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

NYGARD, O.; NORDREHANG, J.E.; REFSUM, H.; VELAND, P.M.; FARSTAD, M.; VOLLSET, S.E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 337, p. 230-236, 1997.

NYGARD, O.; REFSUM, H.; UELAND, P.M.; VOLLSET, S.E. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland homocysteine study. **Am J Clin Nutr**, v. 67, p. 263-70, 1998.

NYGARD, O.; VOLLSET, S.E.; REFSUM, H.; BRATTSTRÖM, L.; UELAND, P.M. Total homocysteine and cardiovascular disease. **J Intern Med**, v. 246, p. 425-54, 1999.

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.

PANCHARUNITI, N.; LEWIS, C.A.; SAUBERLICH, H.E. et al. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. **Am J Clin Nutr**, v. 59, p. 940-8, 1994.

PENG, G.W.; CHIOU, W.L. Analysis of drugs and other toxic substances in biological samples for pharmacokinetic studies. **J Chromat.**, Amsterdam, v. 531, p. 12-18, 1990.

POMMIER, F.; SIOUFI, A.; GODBILLON, J. Simultaneous determination of imipramine and its metabolite desimipramine in human plasma by capillary gas chromatography with mass-selective detection. **J. Chromat. B.**, Amsterdam, v. 703, p. 147-158, 1997.

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.

RASMUSSEN, B.B.; BROSEN, K. Is Therapeutic Drug Monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of selective serotonin reuptake inhibitors? **Ther. Drug Monit.**, New York, v. 22, p. 143-154, 2000.

RASSOUL, F.; RICHTER, V.; JANKE, C.; PURSCHWITZ, K.; KLÖTZER, B.; GEISEL, J.; HERRMAN, W. Plasma homocysteine and lipoprotein profile in patients with peripheral arterial occlusive disease. **Angiology**, v. 51, p. 189-96, 2000.

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.

REES, M.M.; RODGERS, G.M. Homocysteinaemia: association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. **Thromb Res**, v. **71**, p. 337–359, 1993.

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.

RIDKER, P.M.; MANSON, J.E.; BURING, J.E. et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. **JAMA**, v. 281, p. 1818-21, 1999.

RIDKER, P.M. High-Sensitivity C-Reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 103, p. 1813-8, 2001.

SCHAEFER, E.J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. **Am J Clin Nutr**, v. 75(2), p. 191-212, 2002.

SCHALL, R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**, v. 78, p. 719-727, 1991.

SCHULTE, H.; CULLEN, P.; ASSMANN, G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAN). **Atherosclerosis**, v. 144, p. 199-209, 1999.

SELHUB, J. et al. Vitamin states and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. **JAMA**, n. 270, p. 2693-8, 1993.

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

SILBERG, J. et al. Gender differences and other determinants of the rise in plasma homocysteine after L-methionine loading. **Atherosclerosis**, n. 133, p. 105-10, 1997.

SIN, D.D.; MAN, S.F.P. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Circulation**, cap. 107(11), p. 1514-9, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção de aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 77, supl. 3, p. S1-S48, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSAO. III Diretrizes para Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - monitorização ambulatorial da pressão arterial. **Arq. Bras. Cardiol**, vol.77, n.4, p. 384-389, 2001.

SPADA, R.; TOSCANO, G.; CHIARENZA, S.; DI MAURO, S.; COSENTINO, F.; IERO, I.; LANUZZA, B.; TRIPODI, M.; RERRI, R. Ischemic stroke and fibrinogen in the elderly. **Arch. Gerontol. Geriatr. Supl.** 9, p. 403-406, 2004.

STAMPFER, M.J.; MALINOW, M.R.; WILLET, W.C. et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. **JAMA**, v. 268, p. 877-81, 1992.

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

SWARTZ, M.E.; KRULL, I.S. Validação de métodos cromatográficos. **Pharm. Tech.**, New York, p. 12-18, jun. 1998.

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

UELAND, P.M.; REFSUM, H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. **J Lab Clin Med**, v. 144, p. 473-501, 1989.

UELAND, P.M.; REFSUM, H.; STABLER, S.P.; MALINOW, M.R.; ANDERSSON, A.; ALLEN, R.H. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. **Clin Chem**, v. 39, p. 1764-79, 1993.

UNITED STATES. Department of Health and Human services; FDA; CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. **Guidance for industry: Bioanalytical Methods Validation for Human Studies**. New York, 1998.

VENÂNCIO, L.S. **Indicadores nutricionais e níveis de homocisteína em pacientes com doença arterial periférica**. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2002.

VERHOEF, P.; HENNEKENS, C.H.; MALINOW, M.R.; KOK, F.J.; WOLLET, W.C.; STAMPFER, M.J. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke. **Stroke**, v. 25, p. 1924-30, 1994.

VERHOEF, P., KOK, F.J., KLUIJTMANS, L.A.J., REFSUM, H., VELAND, P.M., KRUYSEN, D.A.C.M. The 677 C→T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene: associations with plasma total homocysteine levels and risk of coronary atherosclerotic disease. **Atherosclerosis**, v. 132, p. 105-13, 1997.

WELCH, G.N.; LOSCALZO, J. Homocysteine and atherothrombosis. **N Engl J Med**, v. 338, p. 1042-9, 1998.

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

WHO CONSULTATION ON OBESITY. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. **WHO Technical Report Series**, n.894, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO. **Report of a WHO Expert Committee**. WHO Report Series 854, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO. **Report of a WHO Consultation on Obesity**, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health systems: improving performance. Geneva: WHO. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 78, n. 8, p. 1064-1064, 2000.

ZACARIAS-CASTILLO, R.; HERNANDEZ, A.E.R.; GONZALES, D.B. Hiperhomocisteinemia, Un nuevo factor de riesgo coronario. **Gac Méd Méx**, v.137, p. 335-345, 2001.

ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; GUIMARÃES, F.S. et al. Cannabis e Saúde Mental – Uma Revisão sobre a Droga de Abuso e o Medicamento. Ribeirão Preto: FUNPEC-Editora; 2008, 283 p.

De acordo com a Norma NBR 6023/89 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS E TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos de periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI) 1990.

8. *APÊNDICES*

8. APÊNDICES

8.1. Valores de referência dos parâmetros avaliados

EXAMES BIOQUÍMICOS	VALORES DE REFERÊNCIA
SÓDIO	135 – 145 mmol/L
POTÁSSIO	3,5 – 5,0 mmol/L
CÁLCIO TOTAL	8,4 – 10,5 mg/dL
GLICEMIA	70,0 – 100,0 mg/dL
BILIRRUBINAS	
Bilirrubina total (BT)	0,2 – 1,2 mg/dL
Bilirrubina direta (BD)	Até 0,3 mg/dL
Bilirrubina indireta (BI)	Até 0,9 mg/dL
URÉIA	10,0 – 50,0 mg/dL
TGP/ALT (alanina aminotransferase)	Até 31,0 U/L
TGO/AST (aspartato aminotransferase)	Até 32,0 U/L
CREATININA	0,7 – 1,5 mg/dL
LIPIDOGRAMA	
Colesterol (COL)	< 200 mg/dL
Triglicérides (TRI)	< 150 mg/dL
HDL – colesterol	> 35 mg/dL
LDL - colesterol	< 130 mg/dL
INSULINA	2 – 13 um/L
ÁCIDO ÚRICO	2,4 – 10,3 mg/dL
ALP (fosfatase alcalina)	30 – 200 U/L
AMS (α -1,4-Glucan-glucano hidrolase ou amilase)	25 – 125 U/L
GGT (gama-glutamilttransferase)	
Homens	11 – 61 U/L
Mulheres	9 – 39 U/L
HOMOCISTEÍNA	5 – 15 umol/L
PCR (proteína C reativa)	< 6,0 mg/L
FC (frequência cardíaca)	
Homens	60 – 80 Batimentos/Minuto
Mulheres	70 – 90 Batimentos/Minuto
Crianças	90 – 120 Batimentos/Minuto
PA SISTÓLICA (pressão arterial sistólica)	< 130 mmHg
PA DIASTÓLICA (pressão arterial diastólica)	< 80mmHg

8.2. Resultados das avaliações antropométricas dos indivíduos já avaliados

Indivíduo	Medida	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)	CB (cm)	CC (cm)	CA (cm)	CQ (cm)	PCT (mm)	PCB (mm)	PCSE (mm)	PCSI (mm)	Resistência	% massa gorda	% massa gorda ideal	TMB
1	T0	18	74,9	1,72	25,32	32,0	80,0	87,0	100,5	12,0	11,0	16,0	18,0	564	24,6	17 - 23	1841
1	T1	18	78,3	1,72	26,47	32,5	84,0	90,0	101	18,0	15,0	20,5	20,0	510	28,3	17 - 32	1884
1	T2	18	82,7	1,72	27,95	35,5	88,5	93,5	105	19,0	17,0	20,0	20,0	500	33,5	17 - 23	1895
1	T3	19	99,6	1,72	33,67	39,5	92,2	98,7	112	22	20	23,0	22,0	485	32	17 - 23	1899
2	T0	24	62,8	1,67	22,52	28,5	79,6	86,0	92	19,3	9,0	23,3	20,7	565	18,9	18 - 24	1600
2	T1	24	67,3	1,67	24,13	29,5	84,0	84,0	98	18,2	7,0	23,3	28,0	589	23,3	18 - 24	1662
2	T2	24	67,0	1,67	24,02	30,5	82,0	83,0	97	19,3	10,0	20,3	28,0	656	25,1	18 - 24	1657
3	T0	47	65,8	1,54	27,74	29,2	99,5	106,5	99,2	22,5	20,0	20,0	24,0	666	41,2	26 - 32	1330
3	T1	47	66,6	1,54	28,08	30,5	93,9	103,0	100	24,0	22,0	24,0	20,0	594	38,9	26 - 32	1354
3	T2	47	65,9	1,54	27,79	29,0	94,4	100,8	100,2	21,0	16,0	17,0	19,0	538	37,2	26 - 32	1345
4	T0	28	70,4	1,79	21,97	30,0	76,3	82,7	93,3	5,5	5,0	9,5	7,0	502	14,5	18 - 24	1737
4	T1	28	86,0	1,79	26,84	33,5	88,4	94,2	103,5	10,0	6,0	16,0	15,0	433	23,0	18 - 24	1951
4	T2	28	90,0	1,79	28,08	36,8	92,5	99,4	112,1	14,8	7,0	19,8	18,5	425	32,0	18 - 24	2036
5	T0	22	63,7	1,72	21,53	28,9	73,5	81,2	90,5	10,0	4,0	13,0	9,0	559	15,9	18 - 24	1651
5	T1	22	65,5	1,72	22,14	29,4	76,0	82,3	91	11,0	6,0	13,0	9,0	568	17,9	18 - 24	1675
5	T2	22	67,2	1,72	22,71	31,4	78,2	84,1	92,8	12,5	8,0	14,0	10,0	579	19,1	18 - 24	1688
6	T0	45	62,4	1,53	23,49	30,0	81,5	94,0	98,5	19,0	11,5	20,0	22,0	752	41,2	26 - 32	1317
6	T1	45	65,4	1,53	24,61	30,1	88,7	98,3	98,5	19,0	14,0	22,0	27,0	683	41,3	26 - 32	1348
6	T2	45	68,2	1,53	25,67	31,8	95,1	100,6	102	20,0	15,6	24,3	28,0	635	42,6	26 - 32	1398
7	T0	25	85,2	1,71	29,31	31,5	96,0	102,5	100	12,0	10,0	18,5	20,0	581	32,7	18 - 24	1915
7	T1	25	92,6	1,71	31,67	32,8	98,0	104,3	102	15,0	11,0	19,2	22,0	562	35,7	18 - 24	1988
7	T2	25	99,3	1,71	33,96	34,8	102,0	106,6	106	17,0	13,0	20,5	23,0	541	37,6	18 - 24	2005

Indivíduo	Medida	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)	CB (cm)	CC (cm)	CA (cm)	CQ (cm)	PCT (mm)	PCB (mm)	PCSE (mm)	PCSI (mm)	Resistência	% massa gorda	% massa gorda ideal	TMB
8	T0	21	50,0	1,56	20,55	24,2	66,5	72,8	77,2	9,0	5,0	12,0	9,0	696	23,2	24 - 30	1318
8	T1	21	50,6	1,56	20,79	24,0	68,5	73,3	88,0	10,0	5,0	13,0	10,0	694	23,90	24 - 30	1323
8	T2	21	54,2	1,56	22,27	25,2	75,6	78,8	90,5	11,0	9,0	15,0	13,0	711	28,2	24 - 30	1358
9	T0	20	63,7	1,62	24,27	28,0	73,5	86	102,2	25,0	8,5	27,0	23,5	700	33,0	23 - 29	1463
9	T1	20	67,9	1,62	25,87	29,0	78,3	88,8	104,5	23,5	14,0	27,0	25,0	676	35,5	23 - 29	1503
9	T2	20	68,5	1,62	26,10	30,4	78,1	88,5	104,6	23,0	16,0	29,0	25,0	550	32,3	23 - 29	1509
10	T0	18	57,6	1,65	21,16	24,9	70,6	79,1	94,5	13,0	11,0	14,5	14,0	743	26,2	23 - 29	1421
10	T1	18	62,5	1,65	22,96	25,6	72,6	85,0	96,2	14,0	14,0	18,6	18,0	717	31,5	23 - 29	1552
10	T2	18	75	1,65	27,55	28,3	82,0	89,7	99,3	16,0	19,0	22,3	22,0	698	36,6	23 - 29	1597
10	T3	19	90,4	1,65	33,20	32,9	97,3	103,9	113,6	27,0	26,0	30,0	39,0	567	43,8	23 - 29	1727
11	T0	22	53,8	1,69	18,84	24,3	69,5	74,5	72,8	10,0	6,0	9,0	17,0	663	11,5	18 - 24	1493
11	T1	22	56,8	1,69	19,89	25,5	72,2	76,9	86,0	14,5	7,0	12,0	17,0	620	13,4	18 - 24	1534
11	T2	22	61,2	1,69	21,43	27,0	75,3	78,9	92,0	19,1	9,0	16,0	18,0	615	15,3	18 - 24	1566
12	T0	22	69,2	1,79	21,60	29,5	79,9	80,9	94,2	10,0	7,0	11,0	12,0	631	20,8	19 - 25	1689
12	T1	22	71,2	1,79	22,22	31,5	81,0	95,0	93,8	11,0	8,0	13,0	12,9	620	22,2	19 - 25	1699
12	T2	22	74,8	1,79	23,35	33,0	85,0	96,0	96,2	13,0	10,0	13,8	14,2	614	23,9	19 - 25	1785
13	T0	20	57,4	1,65	21,08	26,6	72,5	73,0	85,4	6,0	4,0	8,0	7,0	458	9,4	17 - 23	1550
13	T1	20	67,1	1,65	24,65	28,8	80,9	84,0	90,5	9,0	5,0	11,0	12,0	425	14,6	17 - 23	1683
13	T2	20	67,7	1,65	24,87	30,0	81,2	84,3	91,2	11,0	5,0	13,0	12,0	508	18,4	17 - 23	1691
14	T0	21	62,2	1,80	19,20	26,8	73,2	74,6	93,8	8,0	6,5	10,0	13,0	686	13,8	18 - 24	1677
14	T1	21	65,2	1,80	20,12	27,1	75,4	76,0	93,8	9,0	6,0	12,5	14,0	640	15,2	18 - 24	1718
14	T2	21	65,6	1,80	20,25	27,4	80,1	78,8	93,4	9,0	9,5	15,0	13,0	651	16,0	18 - 24	1723

Indivíduo	Medida	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (Kg/m ²)	CB (cm)	CC (cm)	CA (cm)	CQ (cm)	PCT (mm)	PCB (mm)	PCSE (mm)	PCSI (mm)	Resistência	% massa gorda	% massa gorda ideal	TMB
15	T0	25	56,5	1,63	21,27	26,8	64,0	70,0	91,0	7,5	16,0	16,5	19,0	825	29,0	24 – 30	1374
15	T1	25	59,0	1,63	22,21	27,2	68,4	76,8	92,0	20,5	8,5	18,0	19,0	804	30,8	24 – 30	1398
15	T2	25	62,3	1,63	23,45	28,4	70,5	83,8	95,2	21,8	13,8	19,3	19,5	791	35,0	24 – 30	1412
16	T0	34	52,3	1,62	19,93	26,8	65,4	73,5	81,5	6,0	3,5	11,0	9,0	620	14,7	19 – 25	1364
16	T1	34	55,8	1,62	21,26	27,1	66,9	76,2	82,9	7,0	4,0	13,0	13,0	570	16,7	19 - 25	1412
16	T2	34	60,3	1,62	22,70	28,3	68,2	81,2	83,9	8,0	5,5	14,0	14,0	540	18,3	19 - 25	1589
17	T0	21	45,2	1,67	16,31	18,5	65,1	63,3	79,4	6,0	5,0	9,0	7,0	580	7,3	18 – 24	1312
17	T1	21	48,5	1,67	17,39	21,9	67,0	70,5	81,4	7,0	5,5	10,5	8,0	659	9,6	18 – 24	1424
17	T2	21	56,8	1,67	20,37	23,3	69,6	79,5	83,2	8,0	6,0	11,5	9,0	723	19,5	18 – 24	1520

8.3. Resultados dos exames bioquímicos dos indivíduos já avaliados

Indivíduo	Medida	Freq. Cardíaca (bat/min)	Pressão Sistólica (mmHg)	Pressão Diastólica (mmHg)	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	Cálcio total (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina direta (mg/dL)	Bilirrubina indireta (mg/dL)
1	T0	98	130	90	139,0	4,3	9,9	82,0	0,99	0,12	0,87
1	T1	110	150	90	140,0	3,8	10,2	91,0	0,69	0,08	0,61
1	T2	86	150	100	139,0	3,6	10,5	77,0	0,63	0,08	0,56
1	T3	88	150	100	144,0	3,8	10,6	77,0	0,65	0,06	0,54
2	T0	72	140	90	136,0	4,1	10,5	80,0	0,40	0,09	0,31
2	T1	88	120	100	134,0	4,3	10,3	77,0	0,25	0,06	0,20
2	T2	72	130	90	142,0	4,3	10,3	90,0	0,30	0,09	0,21
3	T0	88	140	80	138,0	4,3	8,8	95,0	0,24	0,02	0,21
3	T1	92	100	60	141,0	3,9	8,8	82,0	0,30	0,05	0,24
3	T2	90	120	60	141,0	4,0	9,6	90,0	0,47	0,05	0,42
4	T0	88	120	80	138,0	4,0	10,6	73,0	0,48	0,07	0,41
4	T1	90	120	75	141,0	4,1	11,3	80,0	0,58	0,08	0,51
4	T2	88	120	80	145,0	4,3	11,0	86,0	0,49	0,05	0,52
5	T0	88	110	80	139,0	4,2	11,6	101,0	0,32	0,08	0,23
5	T1	90	120	80	137,1	4,4	9,8	78,0	0,74	0,24	0,51
5	T2	90	120	80	136,0	4,2	10,0	99,0	0,62	0,24	0,42
6	T0	82	110	80	140,0	3,9	9,5	79,0	0,27	0,05	0,20
6	T1	85	110	80	139,0	4,2	9,3	73,0	0,05	0,19	0,25
6	T2	86	110	75	139,0	4,1	9,0	73,0	0,07	0,17	0,21
7	T0	87	120	75	137,0	4,3	8,6	71,0	0,68	0,13	0,55
7	T1	88	120	80	139,0	4,2	10,2	78,0	0,68	0,12	0,56
7	T2	88	120	80	136,0	4,1	10,2	77,0	0,62	0,13	0,55

Individuo	Medida	Freq. Cardíaca (bat/min)	Pressão Sistólica (mmHg)	Pressão Diastólica (mmHg)	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	Cálcio total (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina direta (mg/dL)	Bilirrubina indireta (mg/dL)
8	T0	77	110	70	134,0	4,2	10,3	76,0	0,29	0,12	0,17
8	T1	100	90	70	139,0	3,6	10,1	65,0	0,24	0,08	0,16
8	T2	89	100	70	141,0	3,9	9,7	69,0	0,31	0,08	0,23
9	T0	88	100	70	137,0	4,2	10,7	76,0	0,52	0,07	0,45
9	T1	87	100	65	137,0	4,7	10,2	91,0	0,39	0,05	0,33
9	T2	87	110	80	138,0	4,3	9,8	90,0	0,27	0,05	0,22
10	T0	80	120	80	138,0	4,0	10,4	80,0	0,31	0,04	0,27
10	T1	82	120	75	136,0	3,6	10,2	81,0	0,30	0,03	0,25
10	T2	85	120	75	135,0	2,9	11,2	81,2	0,28	0,04	0,33
10	T3	80	120	75	138,0	4,0	10,4	80,0	0,27	0,04	0,30
11	T0	80	110	80	138,0	4,0	9,6	81,0	0,98	0,29	0,68
11	T1	80	100	60	140,2	3,9	9,1	85,0	0,22	0,08	0,14
11	T2	80	110	70	139,2	3,8	9,0	85,0	0,20	0,06	0,10
12	T0	80	110	60	139,7	3,9	9,2	80,0	0,50	0,15	0,34
12	T1	76	120	70	137,5	3,7	9,0	91,0	0,65	0,18	0,48
12	T2	81	120	75	140,0	3,6	9,2	93,0	0,66	0,17	0,43
13	T0	80	120	80	137,7	4,2	9,6	63,0	1,10	0,37	0,73
13	T1	80	100	80	136,0	3,8	9,8	71,0	0,50	0,15	0,35
13	T2	80	120	80	137,0	4,3	9,5	73,0	0,40	0,19	0,32
14	T0	76	110	80	137,3	4,2	9,2	71	0,89	0,34	0,55
14	T1	86	110	70	142,0	3,9	9,2	69	0,41	0,18	0,23
14	T2	88	110	70	143,0	3,7	9,1	64	0,76	0,33	0,43

Individuo	Medida	Freq. Cardíaca (bat/min)	Pressão Sistólica (mmHg)	Pressão Diastólica (mmHg)	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	Cálcio total (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina direta (mg/dL)	Bilirrubina indireta (mg/dL)
15	T0	71	110	70	141,0	4,4	9,2	74	0,60	0,27	0,33
15	T1	80	90	60	138,0	4,1	9,0	70	0,60	0,32	0,38
15	T2	80	110	70	130,0	4,1	9,0	72	0,65	0,30	0,35
16	T0	78	90	70	141,0	4,1	10,3	69	0,39	0,14	0,25
16	T1	80	100	70	137,4	4,1	9,2	70	0,43	0,17	0,27
16	T2	82	100	70	134,0	4,0	10,0	70	0,39	0,14	0,25
17	T0	84	110	60	141,0	4,3	9,3	66	0,36	0,18	0,18
17	T1	84	110	70	138,1	4,5	8,7	80	0,35	0,15	0,21
17	T2	80	100	70	140,0	4,4	9,0	88	0,35	0,15	0,2136

8.4. Resultados dos exames bioquímicos dos indivíduos já avaliados

Indivíduo	Medida	Uréia (mg/dL)	TGP/ALT (U/L)	TGO/AST (U/L)	Creatinina I (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicerídes (mg/dL)	HDL- colesterol (mg/dL)	LDL- colesterol (mg/dL)
1	T0	20	44,0	32,4	0,9	106	44	25	72
1	T1	16	42,0	25,0	0,8	119	127	25	69
1	T2	17	54,0	37,0	0,8	113	102	22	70
1	T3	25	24	18	1	122	81	21	85
2	T0	34	30,0	20,9	0,9	179	110	38	119
2	T1	28	58,0	28,4	0,9	224	219	35	145
2	T2	33	31,0	21,0	0,8	202	152	31	141
3	T0	16	18,0	16,0	0,6	274	141	51	195
3	T1	18	20,0	12,0	0,7	199	224	38	116
3	T2	17	10,0	14,0	0,6	194	135	40	127
4	T0	28	18,0	14,0	0,9	133	55	44	78
4	T1	28	51,0	32,0	0,8	174	87	40	116
4	T2	28	25,0	30,0	0,8	195	89	39	126
5	T0	40	14,0	19,0	1,3	102	64	34	70
5	T1	34	12,0	21,0	1,4	147	115	43	81
5	T2	40	14,0	20,0	1,1	168	128	40	96
6	T0	39	17,0	24,0	0,8	205	117	45	137
6	T1	46	15,0	18,0	0,8	170	119	36	110
6	T2	44	16,0	18,0	0,7	185	125	29	102
7	T0	24	30,0	28,0	1,2	139	109	34	83
7	T1	28	27,0	19,0	1,0	180	228	35	99
7	T2	24	25,0	20,0	1,1	190	235	32	108

Individuo	Medida	Uréia (mg/dL)	TGP/ALT (U/L)	TGO/AST (U/L)	Creatinina I (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicerides (mg/dL)	HDL- colesterol (mg/dL)	LDL- colesterol (mg/dL)
8	T0	20	21,0	24,0	0,7	141	54	40	91
8	T1	28	33,0	34,0	0,8	161	115	37	101
8	T2	30	24,0	20,0	0,8	134	104	34	79
9	T0	26	39,0	37,0	0,6	174	132	67	81
9	T1	31	58,0	38,0	0,7	194	92	58	118
9	T2	28	15,0	27,0	0,8	159	114	58	78
10	T0	25	8,0	10,0	0,6	149	121	33	92
10	T1	24	7,5	11,0	0,5	158	133	30	99
10	T2	25	10,0	10,0	0,5	169	141	28	106
10	T3	25	12,0	10,0,0	0,6	196	180	28	115
11	T0	29	50,0	33,0	0,9	190	106	44	125
11	T1	16	23,0	25,0	0,8	139	340	33	38
11	T2	17	20,0	30,0	0,9	119	355	29	36
12	T0	18	20,0	21,0	1,2	173	274	37	81
12	T1	26	51,0	8,0	1,1	198	135	41	130
12	T2	25	50,0	16,0	1,2	218	146	40	150
13	T0	21	16,0	22,0	1,0	143	94	48	76
13	T1	27	28,0	27,0	0,8	130	194	31	60
13	T2	33	21,0	22,0	0,8	115	99	35	60
14	T0	36	17	17	1,0	137	24	45	87
14	T1	27	31	22	1,0	150	41	47	95
14	T2	34	32	24	1,0	144	32	47	91

Individuo	Medida	Uréia (mg/dL)	TGP/ALT (U/L)	TGO/AST (U/L)	Creatinina I (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicerides (mg/dL)	HDL- colesterol (mg/dL)	LDL- colesterol (mg/dL)
15	T0	20	13	11	0,9	171	116	53	95
15	T1	26	19	9	0,9	205	146	58	99
15	T2	25	12	11	1,0	512	158	69	113
16	T0	26	55	33	0,8	158	115	55	80
16	T1	25	31	16	0,9	214	140	56	130
16	T2	27	45	22	0,9	236	162	52	136
17	T0	37	12	22	1,1	105	71	50	41
17	T1	42	79	48	0,9	142	107	53	68
17	T2	40	65	36	1,0	166	112	50	86

8.5. Resultados dos exames bioquímicos dos indivíduos já avaliados

Indivíduo	Medida	Insulina (uU/mL)	HOMA	Ácido Úrico (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALP (U/L)	AMS (U/L)	GGT (U/L)	Homocisteína (umol/L)
1	T0	11,1	2,2	7,1	1,1	220	37	17	13,70
1	T1	11,8	2,6	4,3	0,8	203	48	18	12,28
1	T2	6,2	1,2	4,4	0,5	257	37	18	10,00
1	T3	8,9	1,7	6,1	0,8	186	70	23	11,63
2	T0	25,1	5	4,2	0,7	175	30	21	10,73
2	T1	10,8	2,1	4,8	0,9	168	40	26	9,30
2	T2	10,4	2,3	4,3	0,9	172	31	38	11,56
3	T0	12,4	2,9	1,7	0,5	126	35	42	26,44
3	T1	13,9	2,8	3,8	0,5	164	19	26	31,08
3	T2	11,9	2,6	3,7	0,6	128	19	10	23,58
4	T0	2,0	0,4	3,7	1,0	106	37	14	6,85
4	T1	7,3	1,4	4,3	0,7	106	50	19	9,13
4	T2	8,8	1,9	4,1	0,8	110	55	19	10,54
5	T0	7,8	1,9	5,6	1,3	111	39	3	96,92
5	T1	6,5	1,3	6,8	1,1	133	42	9	73,82
5	T2	6,9	1,7	6,1	1,1	115	51	7	78,45
6	T0	13,3	2,6	2,0	0,6	141	21	48	49,02
6	T1	4,2	0,8	2,7	0,8	133	59	30	29,57
6	T2	5,3	1	2,4	0,7	118	60	32	28,69
7	T0	10,8	1,9	4,9	0,9	153	34	18	9,50
7	T1	7,0	1,3	5,2	0,8	154	37	19	8,61
7	T2	8,0	1,5	4,3	1,1	155	36	17	7,46

Individuo	Medida	Insulina (uU/mL)	HOMA	Ácido Úrico (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALP (U/L)	AMS (U/L)	GGT (U/L)	Homocisteína (umol/L)
8	T0	3,9	0,7	3,9	0,8	110	52	9	12,56
8	T1	4,2	0,7	4,1	0,8	158	58	9	10,00
8	T2	6,0	1,0	2,9	0,4	111	51	9	7,28
9	T0	11,6	2,2	3,8	0,7	136	14	19	14,78
9	T1	13,3	3,0	4,2	0,7	114	23	18	9,24
9	T2	7,1	1,6	4,4	0,8	148	14	19	10,22
10	T0	13,8	2,7	3,6	0,7	117	27	13	11,85
10	T1	14,5	2,9	3,0	0,5	118	26	15	10,44
10	T2	14,0	2,8	3,4	0,5	117	22	16	9,27
10	T3	12,7	2,5	3,3	0,6	116	24	18	6,74
11	T0	2,6	0,5	5,9	0,8	99	59	33	12,82
11	T1	5,3	1,1	7,3	0,8	109	53	23	10,74
11	T2	4,8	1,0	6,1	0,9	106	55	24	11,41
12	T0	6,6	1,3	6,0	1,2	59	62	23	19,38
12	T1	11,9	2,7	7,5	0,9	170	50	16	10,34
12	T2	12,0	2,8	7,2	1,2	175	49	15	12,15
13	T0	2,0	0,3	8,7	0,8	178	38	16	1,18
13	T1	11,9	2,1	7,5	0,9	170	50	16	9,86
13	T2	13,5	2,5	7,5	0,9	166	58	16	11,46
14	T0	11,5	2,1	7,6	0,9	229	59	21	10,80
14	T1	2,3	0,4	5,1	1,0	123	89	16	11,72
14	T2	2,0	0,3	5,6	1,0	141	74	20	11,93

Individuo	Medida	Insulina (uU/mL)	HOMA	Ácido Úrico (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALP (U/L)	AMS (U/L)	GGT (U/L)	Homocisteína (umol/L)
15	T0	2,8	0,5	4,8	1,0	150	64	33	12,66
15	T1	2,5	0,4	4,0	1,0	132	73	32	12,50
15	T2	2,0	0,4	4,0	1,0	145	70	30	11,25
16	T0	2,0	0,3	7,5	1,0	88	87	55	10,1
16	T1	3,1	0,5	7,9	0,9	92	86	42	12,8
16	T2	2,5	0,4	8,1	1,0	88	93	40	10,9
17	T0	5,8	0,9	6,3	1,0	110	55	21	11,5
17	T1	6,9	1,4	7,5	1,0	115	59	23	12,9
17	T2	8,5	1,8	6,8	0,9	99	62	22	12,5

8.6. Descrição e análise das variáveis obtidas

Medida	Variável	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
T0	Peso	17	64,38	9,25	50,00	63,70	85,20
	IMC	17	23,76	3,36	18,84	22,52	29,31
	CB (cm)	17	27,44	3,26	18,5	28	32
	CC (cm)	17	75,68	9,98	64	73,5	99,5
	CA (cm)	17	81,62	11,38	63,3	80,9	106,5
	CQ (cm)	17	90,94	8,79	72,8	93,3	102,2
	PCT (mm)	17	11,81	6,07	5,5	10	25
	PCB (mm)	17	8,41	4,52	3,5	7	20
	PCSE (mm)	17	14,61	5,57	8	13	27
	PCSI (mm)	17	14,78	6,13	7	14	24
	Resistência	17	634,76	95,09	458	631	825
	% massa gorda	17	22,23	10,48	7,3	20,8	41,2
	TMB	17	1532,47	193,97	1312	1493	1915
	Freq. Cardíaca (bat/min)	17	82,18	6,81	71	80	98
	Pressão Sistólica (mmHg)	17	115,29	12,81	90	110	140
	Pressão Diastólica (mmHg)	17	76,18	8,57	60	80	90
	Sódio	17	138,34	1,88	134	138	141
	Potássio	17	4,15	0,15	3,9	4,2	4,4
	Cálcio Total	17	9,84	0,79	8,6	9,6	11,6
	Glicemia	17	77,47	9,51	63	76	101
	Bilirrubina Total	17	0,55	0,28	0,24	0,48	1,1
	Bilirrubina Dir.	17	0,15	0,11	0,02	0,12	0,37
	Bilirrubina Indir.	17	0,4	0,21	0,17	0,33	0,87
	Uréia	17	27	7,7	16	26	40
	TGP/ALT	17	24,82	14,15	8	18	55
	TGO/AST	17	22,61	7,96	10	22	37
	Creatinina I	17	0,91	0,21	0,6	0,9	1,3
	Colesterol	17	157,59	42,17	102	149	274
	Triglicerídes	17	102,76	55,62	24	109	274
	HDL	17	43,71	10,05	25	44	67
	LDL	17	94,29	34,28	41	83	195
	Insulina	17	8,54	6,12	2	7,8	25,1
	Ácido Úrico	17	1,67	1,25	0,3	1,9	5
	Creatinina II	17	0,88	0,21	0,5	0,9	1,3
	ALP	17	135,76	45,03	59	126	229
	AMS	17	44,12	18,48	14	38	87
	GGT	17	23,88	13,95	3	21	55
	Homocisteína	17	19,46	22,46	1,18	12,56	96,92

Medida	Variável	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
T1	Peso	17	68,99	33,84	56,80	67,10	86,00
	IMC	17	24,00	11,46	19,89	24,39	28,08
	CB	17	28,59	3,2	21,9	29	33,5
	CC	17	79,07	9,51	66,9	78,3	98
	CA	17	85,8	10,41	70,5	84	104,3
	CQ	17	94,3	7,05	81,4	93,8	104,5
	PCT	17	14,16	5,53	7	14	24
	PCB	17	9,29	4,92	4	7	22
	PCSE	17	16,86	5,14	10,5	16	27
	PCSI	17	17,05	6,11	8	17	28
	Resistência	17	609,65	97,23	425	620	804
	Massa Gorda	17	24,81	9,62	9,6	23,3	41,3
	TMB	17	1594,59	211,83	1323	1552	1988
	F. Cardíaca	17	86,94	8,29	76	86	110
	P. Sistólica	17	110,59	14,78	90	110	150
	P. Diastólica	17	73,82	10,68	60	70	100
	Sódio	17	138,37	2,09	134	138,1	142
	Potássio	17	4,05	0,31	3,6	4,1	4,7
	Cálcio Total	17	9,67	0,7	8,7	9,8	11,3
	Glicemia	17	78,35	8,06	65	78	91
	Bilirrubina Total	17	0,43	0,2	0,05	0,41	0,74
	Bilirrubina Dir.	17	0,13	0,08	0,03	0,12	0,32
	Bilirrubina Indir.	17	0,33	0,15	0,14	0,27	0,61
	Uréia	17	27,65	7,85	16	27	46
	TGP/ALT	17	34,44	19,38	7,5	31	79
	TGO/AST	17	23,14	10,86	8	22	48
	Creatinina I	17	0,87	0,19	0,5	0,8	1,4
	Colesterol	17	170,82	31,11	119	170	224
	Triglicerídes	17	150,71	70,7	41	133	340
	HDL	17	40,94	10,16	25	38	58
	LDL	17	98,47	28	38	99	145
	Insulina	17	8,08	4,22	2,3	7	14,5
	Ácido Úrico	17	1,62	0,93	0,4	1,4	3
	Creatinina II	17	0,83	0,16	0,5	0,8	1,1
	ALP	17	138,94	29,88	92	133	203
	AMS	17	50,71	19,65	19	50	89
	GGT	17	21	8,39	9	19	42
	Homocisteína	17	16,73	16,14	8,61	10,74	73,82

Medida	Variável	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
T2	Peso	17	64,02	34,34	65,90	67,75	82,70
	IMC	17	24,18	13,05	22,27	26,10	27,95
	CB	17	30,06	3,6	23,3	30	36,8
	CC	17	82,25	9,62	68,2	81,2	102
	CA	17	88,68	9,12	78,8	84,3	106,6
	CQ	17	96,74	7,78	83,2	96,2	112,1
	PCT	17	15,5	5	8	16	23
	PCB	17	11,14	4,41	5	10	19
	PCSE	17	17,93	4,61	11,5	17	29
	PCSI	17	18,01	5,91	9	18,5	28
	Resistência	17	604,41	94,72	425	614	791
	Massa Gorda	17	27,68	8,82	15,3	28,2	42,6
	TMB	17	1633,76	210,07	1345	1597	2036
	F. Cardíaca	17	84,24	4,89	72	86	90
	P. Sistólica	17	115,88	12,28	100	120	150
	P. Diastólica	17	76,18	9,11	60	75	100
	Sódio	17	138,54	3,64	130	139	145
	Potássio	17	3,98	0,38	2,9	4,1	4,4
	Cálcio Total	17	9,77	0,7	9	9,7	11,2
	Glicemia	17	81,01	9,99	64	81,2	99
	Bilirrubina Total	17	0,44	0,19	0,07	0,4	0,76
	Bilirrubina Dir.	17	0,14	0,09	0,04	0,13	0,33
	Bilirrubina Indir.	17	0,34	0,14	0,1	0,33	0,56
	Uréia	17	28,65	8,04	17	28	44
	TGP/ALT	17	27,59	16,58	10	24	65
	TGO/AST	17	22,24	7,79	10	21	37
	Creatinina I	17	0,87	0,18	0,5	0,8	1,2
	Colesterol	17	189,35	90,52	113	169	512
	Triglicerídes	17	140,53	69,27	32	128	355
	HDL	17	39,71	12,18	22	39	69
	LDL	17	100,29	30,59	36	102	150
	Insulina	17	7,64	3,8	2	7,1	14
	Ácido Úrico	17	1,58	0,83	0,3	1,6	2,8
	Creatinina II	17	0,84	1,69	2,4	4,4	8,1
	ALP	17	138,29	0,23	0,4	0,9	1,2
	AMS	17	49,24	40,27	88	128	257
	GGT	17	20,71	20,83	14	51	93
	Homocisteína	17	16,39	9,49	7	19	40

9. *ANEXOS*

9. ANEXOS

9.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PESQUISA CIENTÍFICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título do projeto: Avaliação de dados antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos em pacientes esquizofrênicos na terapia com olanzapina.

Responsável Clínico : Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak

Orientadora : Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz

Pós-Graduando: Marina Salviato Balbão

DADOS DO PACIENTE:

Nome: _____ **Idade:** _____

Responsável legal, se for o caso: _____

Parentesco: _____

Registro e/ou documento de identificação: _____

CONSENTIMENTO INFORMADO

Este trabalho tem por finalidade investigar o ganho de peso na terapia em longo prazo com olanzapina. A olanzapina é um dos remédios antipsicóticos usados para tratamento de pessoas que tenham o seu diagnóstico. Sabidamente, essa medicação pode aumentar o peso em pessoas que a utilizam, mas que não necessariamente será seu caso. Para estudar isso, iremos analisar alguns parâmetros seus, como os **parâmetros metabólicos** (gordura no seu sangue – colesterol e triglicérides, açúcar – glicose, além de outras substâncias como hormônios), **antropométricos** (tamanho da sua barriga e do seu quadril – circunferência abdominal e do quadril, além das medidas da espessura da sua pele em algumas partes de seu corpo – pregas cutâneas, e a medição da quantidade de gordura no seu corpo – bioimpedância) e **hemodinâmicos** (substâncias no seu sangue que podem identificar problemas de circulação – Fator VII e homocisteína). Para isso será realizada uma coleta mensal de 30 mL de sangue em 3 ocasiões, para os exames que descrevemos acima, além de verificar a quantidade de olanzapina no seu sangue.

Além do desconforto mínimo da punção na veia, o estudo não implica em nenhum outro desconforto ou risco, pois são todos procedimentos bem conhecidos e simples de serem realizados. O benefício esperado para você é o de poder acompanhar melhor seu tratamento, além de ser monitorado de perto pela equipe de saúde, que identificará precocemente se você está com aumento de algum desses fatores, que podem levar a situações de risco.

Declaro que em/...../..... concordei voluntariamente em participar, como paciente do projeto de pesquisa acima referido, e fui devidamente informado em detalhes pelo responsável do projeto.

Ribeirão Preto,.....de.....de 2006.

Assinatura do paciente ou de
seu responsável

Assinatura do médico que obteve o
consentimento
(carimbo ou nome legível com
CRM)

9.2.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRÊTO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Fone: (16) 3602-2228 / Fax: (16) 3633-1144
cep@hcrp.fmrp.usp.br www.hcrp.fmrp.usp.br

Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Ribeirão Preto, 20 de junho de 2006

Ofício nº 1754/2006
CEP/MGV

Prezado Senhor:

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DE DADOS ANTROPOMÉTRICOS, HEMODINÂMICOS E METABÓLICOS EM PCIENTES ESQUIZOFRÊNICOS EM TRATAMENTO COM A OLANZAPINA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 227ª Reunião Ordinária realizada em 12/06/2006, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 2930/2006.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

DRª. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Secretária do Comitê de Ética em Pesquisa do
HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
MAURÍCIO HOMEM DE MELLO
PROFª DRª REGINA HELENA C. QUEIROZ (Orientadora)
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIB. PRETO- USP
Em mãos