UNIVERSIDADE DE UBERABA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA

ANA MARIA DE PAULA RESENDE

ANÁLISE HISTOLÓGICA DO FÍGADO E GLICEMIA SANGUÍNEA DE RATOS WISTAR TRATADOS COM OLANZAPINA ASSOCIADA AO TREINAMENTO FÍSICO

UBERABA- MG
2014

ANA MARIA DE PAULA RESENDE

ANÁLISE HISTOLÓGICA DO FÍGADO E GLICEMIA SANGUÍNEA DE RATOS WISTAR TRATADOS COM OLANZAPINA ASSOCIADA AO TREINAMENTO FÍSICO

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

Orientador: Profa. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva

UBERABA-MG
2014

Catalogação elaborada pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

Resende, Ana Maria de Paula.
R311a Análise histológica do fígado e glicemia sanguínea de ratos wistar tratados com olanzapina associada ao treinamento físico / Ana Maria de Paula Resende. – Uberaba, 2014.
46 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Mestrado em Odontologia. Área de Biopatologia, 2014.
Orientadora: Profª. Dra. Elisângela Ribeiro da Silva.

1. Células hepáticas. 2. Exercícios físicos. 3. Bioquímica. 4. Tecidos. I. Universidade de Uberaba. Programa de Mestrado em Odontologia. Área de Biopatologia. II. Título.

CDD 611

ANA MARIA DE PAULA RESENDE

ANÁLISE HISTOLÓGICA DO FÍGADO E GLICEMIA SANGUÍNEA DE RATOS WISTAR TRATADOS COM OLANZAPINA ASSOCIADA AO TREINAMENTO FÍSICO

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

Área de concentração Biopatologia.

Aprovado em 22/12/2014

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cesar Penazzo Lepri
Universidade de Uberaba

Prof.(a). Drª Sanívia Aparecida Lima Pereira
Universidade de Uberaba

Prof. Dr. Alvaro Ribeiro Barale
Universidade Federal de Uberlândia-UFU

Dedico esta dissertação

À Deus, minha família, especialmente a minha mãe, amigos, colegas de trabalho e orientadora pelo apoio, força, incentivo, companheirismo e amizade. Sem eles nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

• Deus, por me capacitar, amparar e restaurar os meus neurônios, quando tudo parecia incerto em momentos de angústia, incertezas, ele me renovava e me fazia acreditar que tudo daria certo. É esse Deus que me deu o privilégio de concretizar mais um sonho em minha vida; sonho esse tão almejado por mim. Sim teve as pedras no meu caminho e dentre elas algumas cirurgias, mas Deus estava comigo em cada uma delas me amparando colocando pessoas/anjos me ajudando; todavia palavras para agradecer a Deus são muitas, mas finalizando posso dizer a Deus toda honra glória e majestade e só me resta dizer muito obrigada oh! Deus soberano!!

•A minha querida orientadora, Elisângela Ribeiro Silva, pela amizade, paciência, estímulo e competência com que me acompanhou durante toda a realização deste trabalho e por acreditar que eu chegaria ao final desse processo mesmo com todos os problemas que surgiram durante a caminhada.

•Agradeço ao meu ex-orientador Profº/Drº,José Bento Alves por me proporcionar a oportunidade de concluir o mestrado na área de bioaptologia-odonto.

•Ao profº/Drº Cesar Penazzo Lepri por dar continuidade a minha orientação na fase final do mestrado e por me ajudar na realização da Estatística, aceite o meu muito obrigada!

•Aos meus pais José Maria de Paula e Mariêta Cândida de Resende por minha existência e pela a luta em prol de minha vida, ressaltando o grande esforço de minha querida mãe, uma mulher exemplar, honesta, inteligente, sem a mesma não seria possível à conclusão do curso de mestrado; ela esteve cuidando de mim também nos meus momentos de pós-operado como toda boa mãe sabe fazer, a você minha mãe a minha gratidão para sempre.

•Irmãs, Maria Helena de Paula Resende, Lúcia de Paula Resende e Dalva Alice de Paula Resende Silva sou grata a vocês pelo o apoio e por ter sonhado comigo essa grande vitória.

•As minhas sobrinhas Lara Cristina Resende Silva, Larissa Cristiane Resende Couto e Layla Paola Resende couto e o sobrinho Lucio Carlos Resende. Particularmente a minha sobrinha Lara Cristina, que sem medir esforços em momentos delicados colaborou muito nessa caminhada prazerosa.

•Tios, tias, primos e primas pelo o apoio.
•Irmãs e irmãos de oração, em momentos da caminhada durante o mestrado quando tudo parecia impossível, estavam em oração por mim, sou grata a Deus pela a existência de vocês, pois nos momentos de angústia eram solidários.
•A UNIUBE, e ao Programa de Mestrado em Odontologia - pela acolhida e por ter me proporcionado mais conhecimento cientifico e crescimento na docência/profissional, possibilitando assim, minha titulação.
•Aos colegas de trabalho do Hospital das Clinicas UFU, pelo apoio dado durante o tempo que eu precisava me ausentar do setor, muito obrigada!!!
•A amiga Prfª Drª Jureth Couto Lemos, obrigada por sempre me incentivar nos trabalhos científicos, desde quando me conheceu na docência.
•Amigos dentre eles posso citar, Mestra Laís Yumi Souza Nakao, mestre Oldair Donizete Galeneo, minha amada professora Maria Vicentina Pereira Salgado Martins, Rosane Neves Ferreira, Julieta Braga, Necildi Mendonça, Drº Valmir Geraldo Costa, Elaine Fernandes, Rafael Silva dos Santos e Carmem Lucia Barbosa.
•A todos os colegas e professores da pós-graduação, que partilhamos momentos inesquecíveis durante a nossa jornada do mestrado.
•Ao técnico do Biotério Luiz Fernando Vaz de Oliveira Blanco o meu sincero obrigada, sem você a pesquisa não seria possível.
•As secretárias do Programa de mestrado de odontologia, Poliana Gomes Alves Marquez, por sua tamanha dedicação, carinho e profissionalismo e a Flávia Michele da Silva por seu profissionalismo e dedicação.
•Agradeço a todos os professores desde a minha infância, por me proporcionar o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram a mim, não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. A palavra mestra, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos.
•A todos os docentes pertencentes à banca examinadora pelas valiosas críticas e sugestões na realização da qualificação.
•A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

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

Provérbios 3:13 -15

RESUMO

Alterações metabólicas provocadas por antipsicóticos e estabilizadores de humor correspondem a uma etiologia multifatorial, posto que, tais substancias são capazes de alterar o apetite, bem como a saciedade, o que sugere uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos associados ao controle metabólico, ao qual o fígado está diretamente ligado, o objetivo deste estudo foi análisar histológica do fígado e glicemia sanguínea de ratos Wistar tratados com olanzapina associada ao treinamento físico. Realizou-se o experimento em ratos Wistar machos, com idade média de 4 meses submetidos ao tratamento medicamentoso receberam a correspondente dieta, 2mg/Kg de Olanzapina adicionado a 1 mL de água ad libitum. Foram analisados a coleta de dados correlacionados ao peso do fígado dos ratos e às concentrações de glicemia sanguínea dos animais (n=32) divididos em 4 grupos: sedentários controle (SC); treinados controle (TC); sedentários olanzapina (SO) e treinados olanzapina (TO). Os animais treinados foram submetidos ao exercício físico, natação durante 8 semanas, 5 vezes por semana. Valores comparativos do peso do fígado demonstraram que a olanzapina não proporcionou diferenças significantes entre os grupos. Em relação ao estroma e parênquima do fígado, o uso da olanzapina proporcionou resultados com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Em relação aos dados de glicemia, os grupos avaliados não foram diferentes. Os parâmetros foram quantitativamente e qualitativamente entre os grupos. Para os dados quantitativos foi utilizado o teste Análise de Variância (ANOVA), seguido do pós-teste de Tukey. Todos os parâmetros quantitativos avaliados foram expressos como média ± desvio-padrão da média (±DP). A diferença entre os grupos foi considerada significativa quando $p<0,05$. Para os dados qualitativos (glicemia), foi realizada estatística descritiva. Quanto aos resultados histológicos investigados, não houve evidencias experimentais, tampouco literárias acerca da relação da olanzapina com eventuais alterações de estroma e parênquima, o que sugere novas pesquisas, visando elucidar novas e oportunas informações acerca desta temática.

Palavras-chave: Parênquima**,** Exercício Físico, Bioquímica, Antipsicótico, Estroma e Parênquima Hepática.

ABSTRACT

Metabolic changes caused BY antipsychotics and mood stabilizers match multifactorial etiology A, since que, the such substances are able to Change the appetite, as Well as the satiety What suggests a direct action on metabolic systems and centers Nervous By Associated Metabolic control, What IS tO Liver directly On, the goal was to analyze histological do liver and blood glucose Wistar rats treated with associated olanzapine In Physical Training. We carried out the experiment in male Wistar rats, with a mean age of four months undergoing drug treatment received the corresponding diet, 2 mg / kg Olanzapine added to 1 ml and water ad libitum. Were analyzed correlated Data Collection When do weights Liver of Rats and The glucose concentrations blood of animals (n = 32) Divided into -4 groups: sedentary control (SC); trained control (TC); sedentary olanzapine (OS) and trained olanzapine (TO). Animals trained Were submitted When Physical Exercise, Swimming During 8 weeks, 5 times a week. Compared Liver weight values showed What olanzapine NOT provided significant differences between the groups. In Relation To stroma and parenchyma of the liver, the olanzapine USO provided. The parameters were quantitatively and qualitatively between the groups. For quantitative data we used the Analysis of Variance (ANOVA) followed by Tukey's post-test. All evaluated quantitative parameters were expressed as mean ± standard deviation of the mean (± SD). The difference between groups was significant at the $p < 0.05$. For qualitative data (blood glucose), Descriptive statistics were performed. As for the results with differences, significant between groups. In relation to blood glucose data, OS Groups evaluated No Different. The TO investigated histological results, there was no evidence Experimental nor Literary About olanzapine Relationship with any changes to stroma and parenchyma, What New Research suggests, to elucidate the new and timely information about this subject.

Keywords: Parenchyma, Exercise Biochemistry Antipsychotic, stroma and parenchyma Liver.

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Progressão do treinamento em natação. 22

Tabela II - Valores de glicose de um pool de 4 grupo de ratos. 28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Animais acondicionados em gaiolas plásticas\maravalha. 18
Figura 2- Distribuição dos animais nos grupos experimentais. 19
Figura 3- Cânula metálica para gavagem em ratos. 20
Figura 4: Macerador de comprimidos para preparação de Olanzapina. 20
Figura 5 - Animal submetido à gavagem. 21
Figura 6 - Pesagem do animal. 21
Figura 7- Baias contendo animais em treinamento, com adição de esfera de chumbo como sobrecarga presa a calda. 23
Figura 8- Valores (média ± DPM) do peso do fígado em g nos diferentes grupos avaliados (SC= 15,72 ± 1,84 ; TC=15,25 ± 1,81; TO=14,17 ± 1,49; SO= 14,11 ± 1,82). 25
Figura 9- Avaliação dos Valores (média ± DPM) do Estroma - (contagem de estruturas - 20 campos\lâminas 20 campos\lâminas), nos diferentes grupos (SC=106,00 ± 11,99; SO=73,75 ± 16,24; TC=74,75 ±19,83; TO=93,38 ± 11,62). 26
Figura 10- Avaliação dos Valores (média ± DPM) do Parênquima (SC=138,88 ± 17,63; SO=94,75 ± 14,35; TC=125,50 ± 11,56; TO=110,75 ± 8,87) nos diferentes grupos (contagem de células – 20 campos\lâminas). 27

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: Análise de Variância

APG: Antipsicótico de primeira geração

ASG: Antipsicótico de segunda geração

CEEA: Comitê de Ética em Experimentação Animal

FDA: Food and Drug Administration

FDA: Food and Drug Administration

g: grama

HE: Hematoxilina/eosina

MS: Ministério da Saúde

SC: Sedentário controle

SO: Sedentário olanzapina

TC: Treinados controle

TO: Treinado olanzapina

UNIUBE: Universidade de Uberaba

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 15

3 OBJETIVOS 17

3.1 Objetivo Geral 17

3.2 Objetivos Específicos 17

4 METODOLOGIA 18

4.1Aspectos Éticos 18

4.2Seleção dos Animais 18

4.3 Administração da Olanzapina 19

4.4 Pesagem dos Animais 21

4.5 Protocolo de Treinamento Físico 22

4.6 Análise Bioquímica 23

4.7 Análise histológica 23

4.8. Análise estatística 24

5 RESULTADOS E ESTATÍSTICAS 25

6 DISCUSSÃO 29

7 CONCLUSÃO 32

REFERÊNCIAS. 33

APÊNDICE I: Aprovação do Comitê de Ética 46

1. INTRODUÇÃO

A adesão de fármacos de origens psicoativos incorporou aos hábitos modernos, comumente buscando modificar comportamento, humor, assim como emoções. Este uso abrange alternativas para alterar o comportamento normal produzindo estados alterados de sentimentos, ou para atenuar enfermidades psíquicas. Tais medicamentos psicotrópicos são considerados modificadores seletivos do Sistema Nervoso Central (FERRARI, 2013).

Os neurolépticos são divididos em típicos que compreendem primeira geração e atuam como antagonistas dos receptores D2 e atípicos, segunda geração, que apresentam maior afinidade aos receptores serotoninérgicos do que aos dopaminérgicos associados aos típicos, característica que explica sua alta afinidade em termos de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais (GALLUCCI NETO, MARCHETTI, 2005).

Em relação ao sistema serotoninérgico, este se encontra principalmente nos núcleos da rafe, com projeções difusas por todo o córtex. Não obstante, já foram identificadas cerca de sete classes de receptores serotoninérgicos (5HT-1 a 5HT-7), totalizando 15 subtipos. Os métodos usados para subdividi-los baseiam-se em técnicas biogenéticas de origem molecular, neurofarmacologia e neurofisiologia (RANGEL, SANTOS, 2013).

Ao contrário dos antipsicóticos de primeira geração (APG), grande parte dos novos antipsicóticos, também denominados antipsicóticos de segunda geração (ASG), tem como característica farmacológica sua maior afinidade aos receptores serotoninérgicos quando comparados aos dopaminérgicos, apesar de algumas exceções, tal condição pode explicar sua alta tolerabilidade em se tratando do desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. Além disso, causam menos efeitos colaterais como parkinsonismo, acatisia, distonias e discinesia tardia e, ademais, têm maior efeito sobre sintomas negativos da esquizofrenia (MACHADO-ALBA; MORALES-PLAZA, 2013).

A maioria dos neurolépticos, ou seja, antipsicóticos agem, sobretudo, nos receptores da dopamina, reduzindo a produção endógena deste neurotransmissor. A atuação terapêutica dos neurolépticos corresponde, supostamente, ao antagonismo ao receptor dopaminérgico, mais especificadamente o D2 em via mesolímbica. No

entanto, existem demais vias dopaminérgicas, dentre elas a nigroestriatal, tuberoinfundibular e mesocortical (CHAVEZ et al., 2010).

Meltzer et al. (2001), quando há falta da serotonina, os sintomas da depressão são acentuados. Dentre os neurolépticos atípicos a olanzapina tem sido mais bem investigado no tratamento de episódios psicopatológicos, inclusive, aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), bem como pelo Ministério da Saúde (MS), no Brasil, para o tratamento de transtornos neurológicos. Não obstante, há algumas desvantagens em relação aos neurolépticos de segunda geração, uma vez que, existe suposta associação ao aumento de peso e alterações metabólicas significativas. Todavia, os efeitos adversos extrapiramidais dos antipsicóticos surgiram como os principais desafios a seu uso, dificultando significativamente a tolerância e aderência ao tratamento.

Neste aspecto, alterações metabólicas induzidas por antipsicóticos e estabilizadores de humor representam uma etiologia multifatorial, uma vez que, tais drogas estimulam o apetite, o que sugere uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos associados ao controle metabólico, ao qual o fígado está diretamente ligado. A hipótese do presente estudo sugere uma diferença significante quanto à ação da olanzapina em células hepáticas quando comparados a ratos sedentários e ratos em treinamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O fígado é considerado a maior glândula do nosso corpo, atingindo aproximadamente 1,5 Kg, localizado especificamente no quadrante superior direito da região abdominal logo abaixo do diafragma, considerado uma glândula afíncrina, isto é, mista, já que apresenta tanto função endócrina como exócrina. O fígado diferentemente dos demais órgãos apresenta um único tipo celular responsável pelas funções exócrinas e endócrinas, em outras palavras, o hepatócito ou célula hepática parenquimatosa (ZATS, 2004).

Estes hepatócitos produzem não só secreção exócrina exemplo a bile, como também diversas secreções de natureza endócrina. Ademais, os hepatócitos metabolizam produtos finais da absorção do tubo digestivo e armazenam e os liberam como repostas a sinais do organismo, basicamente neurotransmissores. Tais células também atuam como um dispositivo de desintoxicação agindo sobre e transferem a IgA secretora do espaço de Disse à bile (JIANG et al., 2014).

À microscopia, os hepatócitos apresentam-se como células poliédricas com seis ou mais faces. Tal disposição geométrica justifica que o hepatócito apresenta faces laterais e sinusoidais, facilitando o contato com outras células e a formação de fronteiras com o respectivo espaço de Disse (STENVALL et al., 2011).

Os hepatócitos são considerados potentes sintetizadores de proteínas que são empregadas intracelularmente e ou são exportadas. Esta funcionalidade é justificada pela sua citologia, pela quantidade de ribossomos, ergatoplasma, assim como complexo golgiense presente. Os hepatócitos também contém um retículo endoplasmático liso relativamente longo que demonstra uma forma de um complexo de redes estreitas de túbulos ramificados, anastomosados e de calibre variável. Por conseguinte, em função da grande necessidade energética, as células hepáticas possuem grandes quantidades de mitocôndrias, assim como rico complemento de endossomas, de lisossomos, além de peroxissomos (WOLF et al., 2014).

O citoplasma do hepatócito revela o estado funcional da célula, tendo como referência a variação da quantidade de material armazenado. Todavia, em face da preparação de cortes histológicos, tanto a concentração lipídica como o glicogênio são removidos, mas a sua presença é identificada pela presença de vacúolos esféricos e espaços vazios apresentando irregulares variados. O conteúdo dessas

substâncias no fígado pode modificar bastante, estando sujeito à dieta ou a fase de digestão. As gotículas lipídicas aumentam em grande quantidade, por exemplo, após o consumo de álcool ou outras substâncias hepatotóxicas (HEISE et al., 2003).

Tais drogas e toxinas comumente são inativadas nas cisternas do retículo endoplasmático liso por metilação, conjugação, sobretudo, a glicuronidação ou oxidação. Todavia, o uso recreativo de drogas toxinas colabora para a redução do efeito farmacológico sendo necessária a utilização de doses cada vez maiores. Tal situação é devido a hipertrofia do retículo endoplasmático liso dos hepatócitos com consequente elevação da quantidade de oxidades de função mista (MEDEIROS et al., 2008).

As células hepáticas são unidades metabolizadoras e participam da biotransformação de inúmeras substâncias. Os hepatócitos representam a maior parte das células do fígado e a sua capacidade de diferenciação é determinante na regeneração do órgão. Sabe-se que podemos considerar quatro principais tipos de células hepáticas progenitoras que são as células ovais, os pequenos hepatócitos, as células epiteliais hepáticas e as células mesenquimatosas. Com o advento de um dano, os hepatócitos possuem a capacidade de entrar rápido e eficazmente no ciclo celular favorecendo a regeneração. Entretanto, em episódios de hepatopatia persistente, como por exemplo, doenças crônicas o estresse proliferativo permanente provoca o envelhecimento gradativo e prematuro dos hepatócitos, inviabilizando a sua capacidade replicativa, logo comprometendo estremas e parênquimas interferindo no controle da fome/saciedade (MARIN-SERRANO et al., 2010).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a histologia do fígado e glicemia sanguínea de ratos Wistar tratados com Olanzapina associada ao treinamento aeróbico.

3.2 Objetivos Específicos

1. Analisar a influência do treinamento físico aeróbico no controle da quantidade de parênquima e estroma do fígado em ratos *Wistar* tratados com Olanzapina.

2. Avaliar a glicemia durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo treinamento físico aeróbico a esses valores.

3. Avaliar a alteração do peso do fígado dos ratos durante o tratamento medicamentoso com a Olanzapina, bem como as variações proporcionadas pelo treinamento físico aeróbico a esses valores.

4 METODOLOGIA

4.1 Aspectos Éticos

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

4.2 Seleção dos Animais

Foram utilizados 32 animais, *Rattus norvegicus*, linhagem *Wistar,* adultos machos, com idade média de 4 meses, provenientes do Biotério da Universidade de Uberaba (UNIUBE), campus aeroporto. Durante o período experimental, os animais foram mantidos em biotério apropriado, acondicionados em gaiolas plásticas contendo um número máximo de 04 animais sob temperatura ambiente e controle de luz automática (07h-19h) (Figura 1). Os animais foram alimentados com ração comercial granulada para roedores (Labina, Purina^{R}) e água *ad libitum*.

Figura 1- Animais acondicionados em gaiolas plásticas\maravalha.
Fonte: Do Autor, (2013).

Os animais foram distribuídos em 4 grupos experimentais, com 8 animais em cada grupo, de acordo com o tratamento recebido os animais receberam diariamente água e ração (Labina, Purina^{R}), ao passo que os submetidos ao

tratamento medicamentoso receberam além da correspondente dieta, 2mg/Kg de Olanzapina adicionado a 1 mL de água *ad libitum*, segundo o esquema a seguir (Figura 2):

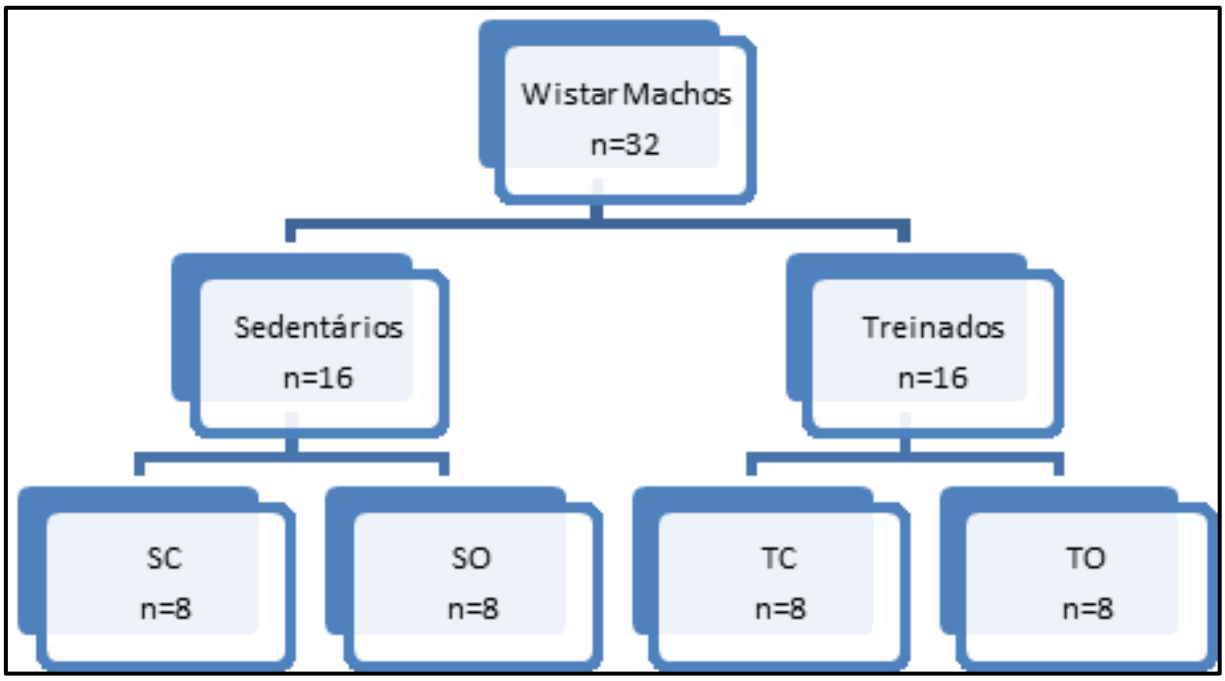

Figura 2- Distribuição dos animais nos grupos experimentais.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.3 Tratamento com Olanzapina

Foram administrados diariamente 2mg/Kg de Olanzapina por animal tratado (Zapina, laboratório SANDOZ^{R}), nos grupos tratados (TC e TO).

Para realizar a gavagem foram usadas seringas plásticas graduadas de 1,0mL, acopladas a cânulas metálicas constituídas com agulhas encurvadas de 25mm de comprimento e 0,64mm de diâmetro, cujas extremidades foram adaptadas com esfera de 1,25mm, objetivando atenuar ou prevenir lesões no trajeto da manobra. (Figura 3).

A relação dosagem da medicação foi estabelecida de acordo com peso por animal, conforme emprego de regra de três compostas, ou seja, 0,1 ml para cada 100g de peso do animal de capacidade.

Figura 3- Cânula metálica para gavagem em ratos.
Fonte: Do Autor, (2013).

Na preparação da solução de Olanzapina realizou-se o processo de maceração de 2mg/Kg de Olanzapina e acrescentou 1 mL de água destilada, conforme ilustra a Figura 4.

Figura 4: Macerador de comprimidos para preparação de Olanzapina.
Fonte: Do Autor, (2013).

Os procedimentos foram realizados com o emprego de luvas descartáveis, tamanho médio, marca Embramac [R].

Após o procedimento de gavagem (Figura 5), os animais controle receberam o mesmo volume de água destilada, para validar o protocolo. Os animais pertencentes aos grupos treinados foram submetidos a exercício físico aeróbico (natação), de acordo com protocolo estabelecido por Gobatto et al., (2001).

Figura 5 - Animal submetido à gavagem.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.4 Pesagem dos Animais

Os animais foram pesados diária e individualmente, em uma balança digital (C&F balanças[R], modelo P.3, com divisões de 1g) verificada pelo Inmetro (Figura 6).

Figura 6 - Pesagem do animal.
Fonte: Do Autor, (2013).

4.5 Protocolo de Treinamento Físico

Antes de se iniciar o protocolo de treinamento, os animais passaram por período de adaptação ao meio aquático. Durante 2 semanas (3 vezes por semana) os ratos foram colocados em tanque com água aquecida (30ºC ± 2ºC, em profundidade insuficiente (10 cm de profundidade), para exercício físico, durante 10 minutos. Essa profundidade evita o esforço físico de natação, no qual o animal se equilibra com a cauda apoiada ao fundo do tanque e a cabeça e/ou a narina fora da água.

Após o período de adaptação, os animais dos grupos treinados foram submetidos a sessões de treinamento físico (natação), com uma frequência de cinco vezes por semana (8 semanas consecutivas). O treinamento propriamente dito, seguiu os parâmetros validados por Gobatto et al., (2001), e estão descritos na tabela 1, sendo este um protocolo de baixa intensidade e longa duração. O método escolhido para se obter o incremento de sobre carga foi por meio de esferas de chumbo graduadas, presas a cauda do animal, conforme mostra a Tabela I.

Tabela I - Progressão do treinamento em natação.

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

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

Para execução do protocolo de treinamento foi utilizado um tanque de vidro, medindo 100 cm x 50 cm x 60 cm, dividido em seis baias, contendo água aquecida a 30ºC ± 2ºC, em uma profundidade de 45 cm, suficiente para evitar que os animais encostassem a calda no fundo do mesmo, para impedir que os animais descansem

(Figura 7). Após treinamento os animais foram secados e então retornaram as gaiolas.

Figura 7 – Baias contendo animais em treinamento, com adição de esfera de chumbo como sobrecarga presa à calda.
Fonte: Do Autor, (2014).

Os animais dos grupos sedentários (SC e SO) foram colocados no tanque de natação diariamente, com profundidade de 45 cm, durante 2 minutos. Esse procedimento teve o intuito de sedimentar a não interferência do estresse aquático na pesquisa.

4.6 Análise Bioquímica

Ao final do protocolo foi obtido uma padronização de sangue dos 8 ratos de cada grupo, totalizando 4 amostras. Para tal, os animais foram eutanasiados por decapitação, conforme protocolo padrão do comitê de ética. O sangue coletado foi submetido a exames bioquímicos. O tecido hepático dos ratos foi retirado e fixado por 48 horas à temperatura ambiente em solução de formalina neutra tamponada a 10%. Esse órgão foi lavado em água corrente e processado para análise histológica.

4.7 Análise Histológica Quantitativa

As laminas foram coradas por HE, aumento de 20x, avaliadas em microscopia de luz convencional. Os cortes foram analisados procedendo-se à leitura em varredura longitudinal no microscópio Nikon^{R}, Eclipse E200, programa Axio Vision.

A contagem foi realizada, discriminando-se as áreas ocupadas pelo: PARÊNQUIMA (células e áreas ocupadas por capilares sinusóides, espaço de

Disse, hepatócitos, células de Kupffer, ductos biliares), e pelo ESTROMA (espaços portais, veias centro-lobulares, ramos de vasos sanguíneos). Os dados foram organizados em planilhas e depois submetidos à análise estatística.

4.8 Análise Estatística

Os parâmetros analisados no presente estudo foram comparados quantitativamente e qualitativamente entre os grupos. Para os dados quantitativos foi utilizado o teste Análise de Variância (ANOVA), seguido do pós-teste de Tukey. Todos os parâmetros quantitativos avaliados foram expressos como média ± desvio-padrão da média (±DP). A diferença entre os grupos foi considerada significativa quando $p<0,05$. Para os dados qualitativos (glicemia), foi realizada estatística descritiva. As análises foram conduzidas utilizando-se o *Software* Estatístico SPSS versão 17.0.

5 RESULTADOS

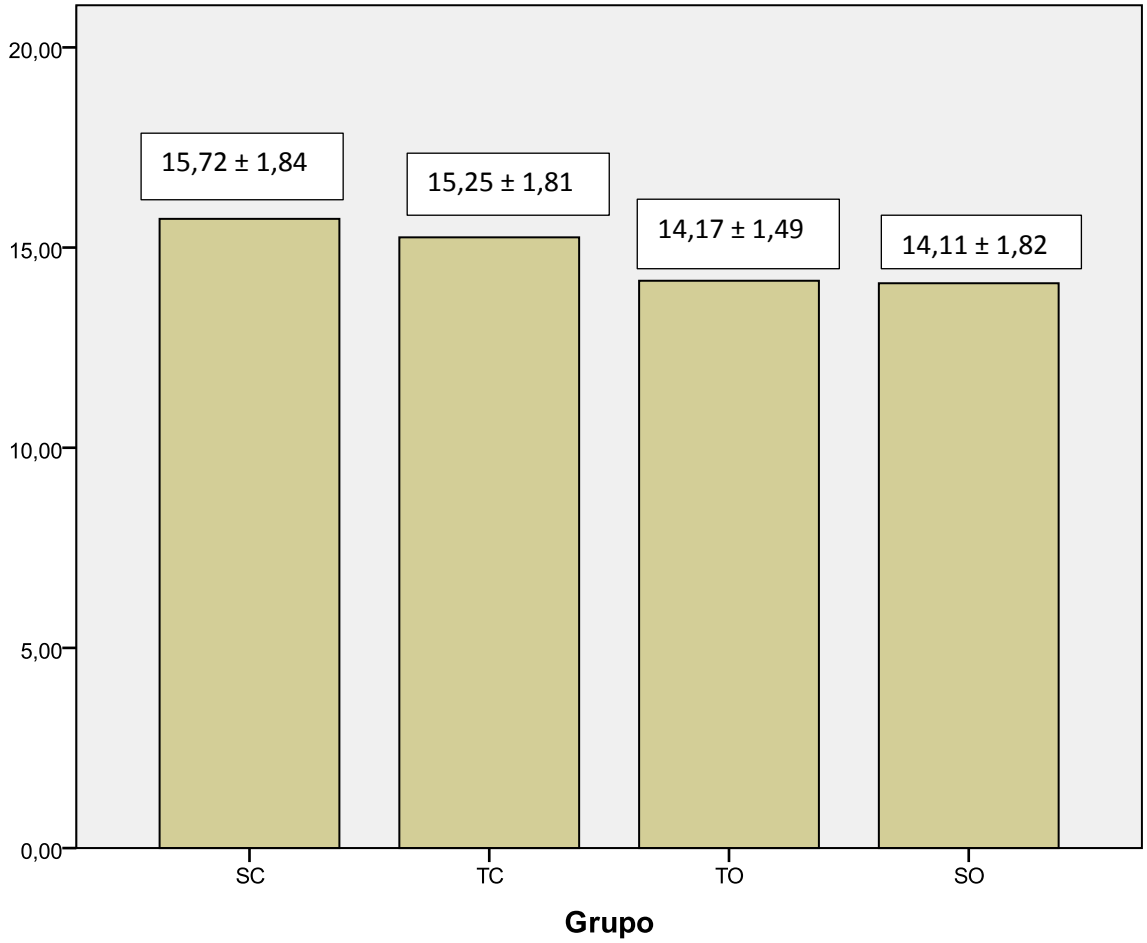

Figura 8 - Valores (média ± DPM) do peso do fígado em g nos diferentes grupos avaliados (SC= 15,72 ± 1,84 ; TC=15,25 ± 1,81; TO=14,17 ± 1,49; SO= 14,11 ± 1,82).
Fonte: Do Autor, (2014).

Com base nos valores médios do peso do fígado em g nos diferentes grupos avaliados, observou-se que o peso do fígado apresentou comportamento homogêneo e distribuição normal nos diferentes grupos. Ao mesmo tempo, percebeu-se que não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos ($p>0,05$), após a realização do teste de Análise de Variância (ANOVA).

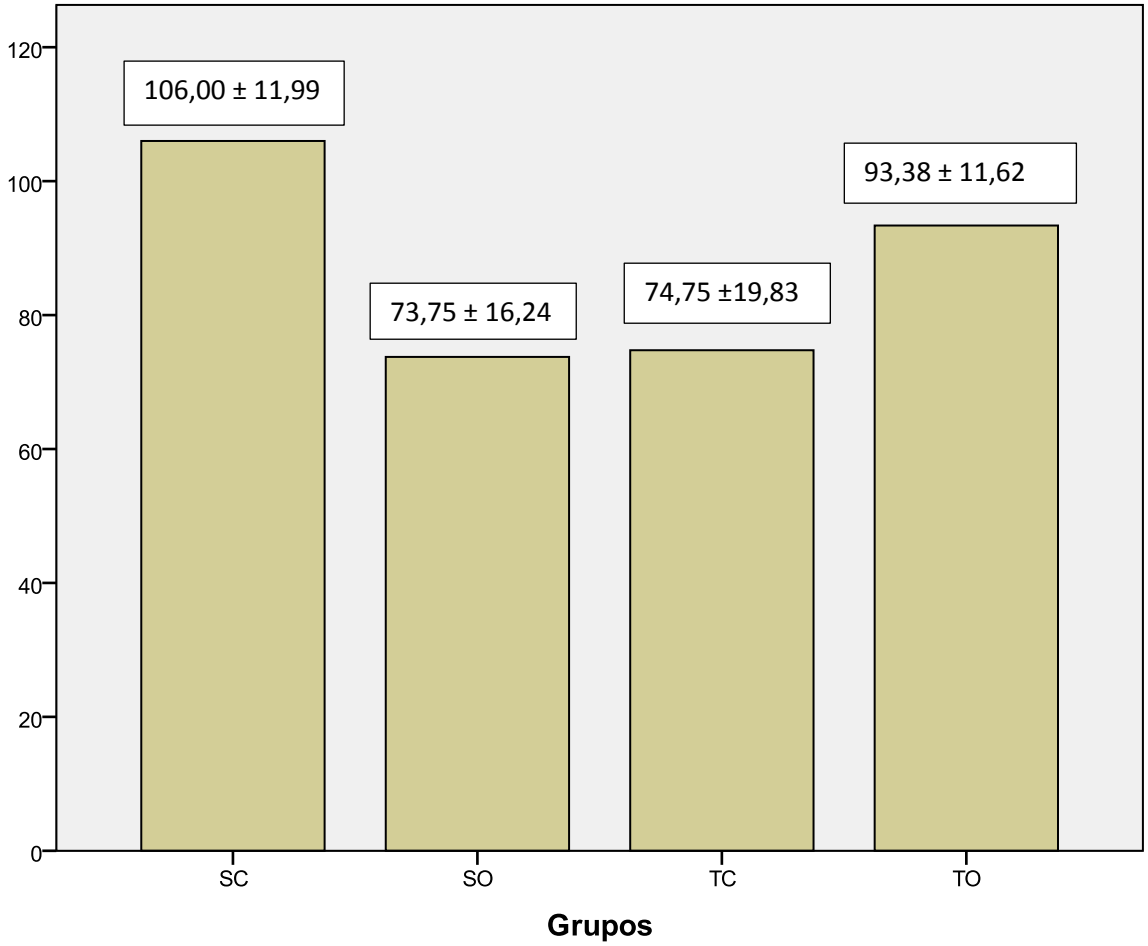

Figura 9 - Avaliação dos Valores (média ± DPM) do Estroma - (contagem de estruturas - 20 campos\lâminas 20 campos\lâminas), nos diferentes grupos (SC=106,00 ± 11,99; SO=73,75 ± 16,24; TC=74,75 ±19,83; TO=93,38 ± 11,62).
Fonte: Do Autor, (2014).

Como se pode observar na figura 9, os grupos SO e TC apresentaram estroma reduzido em relação ao grupo controle (SC) conforme ANOVA com pós-teste de Tukey. O grupo de animais treinados com uso da Olanzapina (TO) não apresentou diferenças do estroma em relação aos demais grupos.

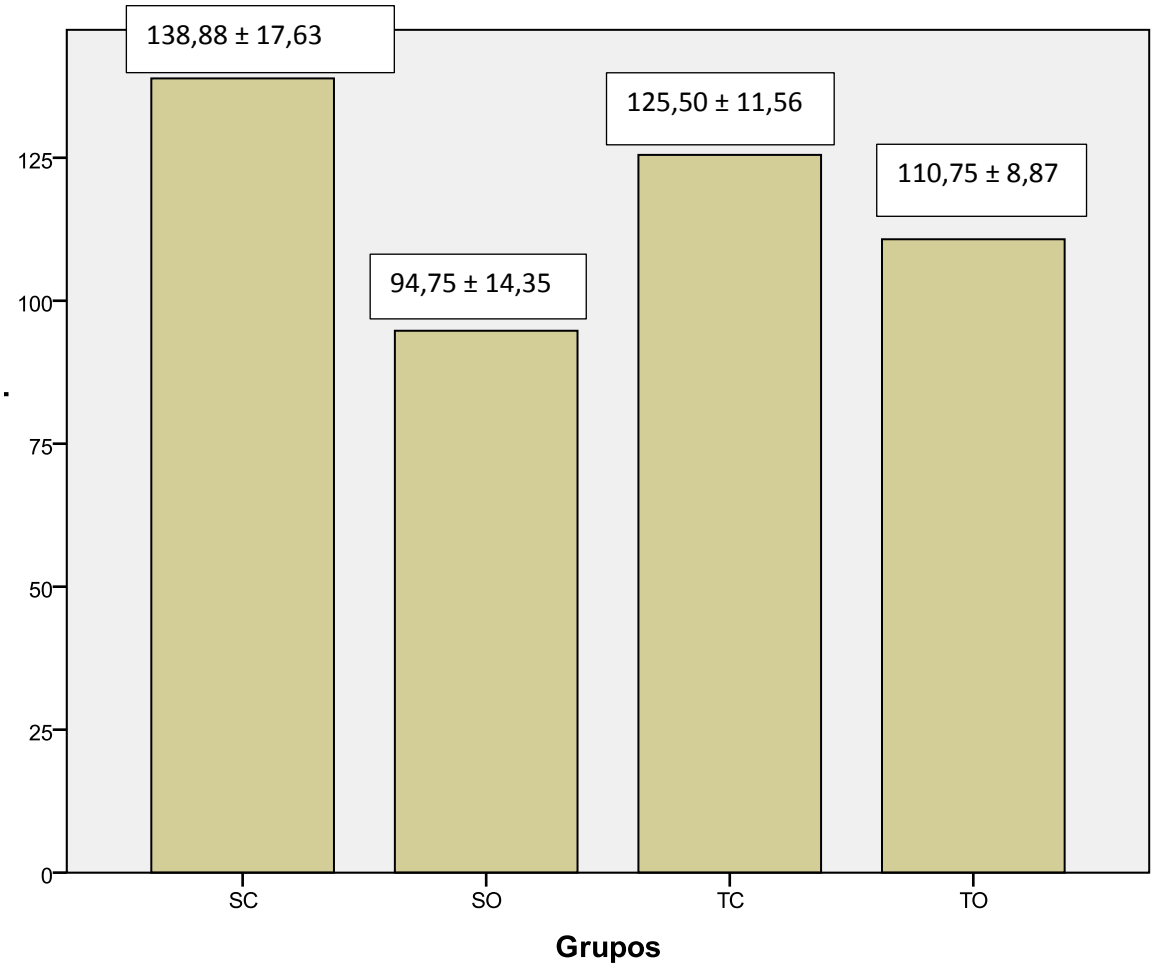

Figura 10 - Avaliação dos Valores (média ± DPM) do Parênquima (SC=138,88 ± 17,63; SO=94,75 ± 14,35; TC=125,50 ± 11,56; TO=110,75 ± 8,87) nos diferentes grupos (contagem de células – 20 campos\lâminas).

Fonte: Do Autor, (2014).

Na figura 10, os resultados do pós-teste de Tukey mostraram que os grupos tratados com Olanzapina (SO e TO) tiveram redução significativa do parênquima hepático, se comparados com o grupo sedentário controle (SC), sendo que o grupo SO teve também parênquima reduzido, se comparado ao treinado (TC).

Tabela 2 - Valores de glicose de padronização de 4 amostras/grupo

Grupo	Glicemia (mg/dL)
1 = SC- sedentário controle	**126**
2 = TC - treinado controle	**128**
3 = TO - treinado olanzapina	**119**
4 = SO - sedentário olanzapina	**121**

Observamos valores próximos entre os grupos, sugerindo uma similaridade dos valores de glicemia, independentemente do tratamento com a Olanzapina ou do treinamento físico; porém, são valores acima da média padrão para glicemia aleatória.

6 DISCUSSÃO

De acordo com a literatura atual apesar de apresentarem efeitos colaterais, as drogas direcionadas ao tratamento da esquizofrenia foram um grande avanço na psiquiatria. Devido à riqueza da contribuição oferecida por essa classe de medicamento, tratamentos direcionados a remissão de seus efeitos colaterais se tornaram importantes alvos dos pesquisadores. A Olanzapina tem apresentado grande eficácia para o tratamento da esquizofrenia, e por isso usada em grande escala com esse propósito (CHAVES, 2012; FERRARI et al., 2013).

A correlação entre o tratamento com a Olanzapina e alterações no fígado são tratadas com muita importância, haja vista que trabalhos já evidenciaram mudanças na homeostasia após o uso do medicamento (SMITH et al., 2005; TEIXEIRA; ROCHA, 2005).

Alternativas medicamentosas e não medicamentosas têm sido abordadas para o controle da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas com o ganho de peso. O exercício físico é apontado como meio importante para esse controle, por apresentar rápidos resultados e não interferir com a medicação anti-psicótica. O modelo experimental utilizado nesse trabalho foi selecionado por oferecer condições adequadas para estudos de tratamento medicamentoso e exercício físico, e por se prestar, desta forma, como ferramenta útil para o entendimento dos processos envolvidos no ganho de peso causado pelo uso de neurolépticos. A utilização de modelos animais para embasamento científico deve ser etapa fundamental no processo de pesquisa. Dentre os diversos modelos animais utilizados, como gatos, coelhos e ratos, estes são os mais utilizados (AOKI et al., 1996).

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

Em contrapartida, Mostafavi et al., (2014) encontraram resultados diferentes dos observados no presente estudo, provavelmente pelo fato de usarem diferentes medicamentos e dosagens, alterando princípios ativo, muito provavelmente devido à

avaliação ter sido conduzida até 12 semanas. Além disso, o trabalho foi realizado em seres humanos, diferentemente de nossos estudos.

Parâmetros histológicos, são relevantes na medida em que representam marcadores importantes de alterações relacionadas a desordens metabólicas ou de risco aterosclerótico neste aspecto, são importantes avaliar qual o risco de supostas mudanças no arranjo celular decorrente do fígado induzido pela olanzapina traz para o paciente esquizofrênico (MACHADO-ALBA; MORALES-PLAZA, 2013; CHAVEZ et al., 2010).

Os valores médios de peso do fígado nos diferentes grupos avaliados apresentaram-se menores para os animais não submetidos ao tratamento com a Olanzapina (SO e TO), demonstrando significância, o que esta em acordo com outros trabalhos da literatura (COCCURELLO et al., 2010; GALLUCCI NETO, MARCHETTI, 2005; RANGEL, SANTOS, 2013).

O metabolismo dos carboidratos tem sido alvo de estudos envolvendo indivíduos com algum tipo de patologia ou em situações de estresse. O exercício físico exige do corpo adaptações diversas para a manutenção da homeostase, assim como o suprimento de substratos metabólicos necessários para a continuidade do exercício. Algumas dessas adaptações envolvem supostas alterações quantitativas em células hepáticas associado a elevação da captação de glicose. Logo após o exercício físico é comum alterações nos níveis glicêmicos, como uma resposta aguda ao estímulo (CHAVEZ et al., 2010).

Segundo Meltzer et al.; (2001), a intensidade de esforços é uma variável determinante para a resposta de células hepáticas, uma vez que exercícios extenuantes e por período prolongado, podem aumentar a resistência periférica à insulina devido a eventos mediados por lesão celular e respostas inflamatórias. Isso justifica a escolha do protocolo de baixa intensidade e longa duração selecionada para esse trabalho.

Os níveis de parênquima foram maiores para os animais do grupo SC, seguidos pelos animais do grupo TC e TO, quando comparados com o grupo SO, ou seja, aos animais que não foram expostos a atividades físicas e submetidos a administração de olanzapina, logo sendo significativo, em acordo com Lindenmayer et al., (2006). Os animais do grupo SO tiveram reduzidos os valores tanto de parênquima quando de estroma, o que demonstra a relação do exercício físico no controle desses valores.

Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia podem indicar um provável aumento de risco ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, aterosclerose e cardiopatia isquêmica. Já a hiperglicemia pode induzir a uma possível elevação do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo II. Nesse sentido, e de acordo com nossos resultados, se torna claro a contribuição do exercício físico na prevenção dessas doenças, em pacientes esquizofrênicos medicados com a olanzapina (KORO, C. E.et al., 2002).

Considerando as características acima mencionadas, verificamos propriedades relevantes do emprego do exercício físico neste estudo, uma vez que se evidenciou potencial capacidade em influenciar, assim como controlar alterações de peso e medidas bioquímicas por parte do treinamento. Essas características favoráveis contribuem para a indicação do exercício físico como alternativa não medicamentosa para o controle de efeitos colaterais hepáticos causados pelo uso da Olanzapina, com resultados profícuos no que se refere ao sucesso em sua aplicação. Futuras pesquisas, com metodologia específica para a identificação de outras modalidades de exercícios físicos, bem como outras dosagens da droga, poderão complementar os resultados obtidos neste experimento, elucidando melhor a correlação entre exercício físico e o controle dos efeitos colaterais causados pelo medicamento no fígado.

7 CONCLUSÃO

Considerando-se as restrições de um estudo laboratorial, podemos concluir que a olanzapina não alterou o peso de fígado dos ratos, bem como na análise bioquímica não houve alteração da glicemia entre os grupos avaliados. Quanto aos resultados histológicos investigados, não houve evidencias experimentais. Assim viu-se que os animais sedentários tratados com olanzapina (SO), tiveram redução da quantidade de parênquima histológico, analisado em relação aos animais treinados. Isso permite vislumbrar o valor positivo do treinamento aeróbico para indivíduos submetidos ao treinamento com o olanzapina alterando o dano hepático.

REFERÊNCIAS

AKHTAR; GILANI; HASAN. Persistence of chlorpyrifos and fenpropathrin alone and in combination with fertilizers in soil and their effect on soil microbes. **Pakistan Journal of Botany.** v.36, n.4, p.863-870. 2004.

ALLISON, D. B et al. Obesity among those with mental disorders: a national institute of mental health meeting report. **American Journal of Preventive Medicine.** v.36, p.341–50. 2009.

ALLISON, D. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. **The American Journal of Psychiatry**.v.156, p.1686–96. 1999.

ALMEIDA, B.; FERREIRA, S. R. G. **Epidemiologia**. In: Claudino A.M, Zanella M.T. Transtornos alimentares e obesidade. Barueri, SP: Manole. p. 185-93. 2005.

ÁLVAREZ-JIMÉNEZ, M. et al. Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **British Journal of Psychiatry**. v.193, n. 2. p.101-7. 2008.

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

BARAUNA, V. G.; B. JUNIOR, M. L.; COSTA ROSA, L. F. B. P.; CASARINI, D. E.; KRIEGER, J. E.; OLIVEIRA, E. M. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistancetraining model. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**. v. 32, p. 249-54, 2005.

BOLSTER, D. R.; KUBICA, N.; CROZIER, S. J.; WILLIAMSON, D. L.; FARRELL, P. A.; KIMBALL, S. R.; JEFFERSON, L. S. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)- mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. **Journal Physiol**. v.553, n.1, p. 213–20. 2003.

BRESSAN, R. A.; ERLANDSSON, K.; JONES, H. M.; MULLIGAN, R. M.; FLANAGHAN, R.; ELL, P.J.; et al. Selective D2/D3 dopamine receptor occupancy is sufficient for atypical antipsychotic effect. An in vivo quantitative [123I]-epidepride single photon emissiontomography (SPET) study of amisulpride treated patients. **Am J Psychiatry**. v.160, n.8, p.1413-20. 2003.

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

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

CASEY, D. E. Dislipidemia e medicamentos antipsicóticos atípicos. **Journal of Clinical Psychiatry**. 65 . (Suppl 18): p. 27-35. 2004.

CHAVES, KATARINA MELO. Alterações antropométricas e bioquímicas em usuários crônicos dos antipsicóticos olanzapina e risperidona. **Revista Brasileira Farmácia.** v.93, n.3, p.359-363. 2012.

CHAVEZ- LEON, ENRIQUE; ONTIVEROS URIBE, MARTHA PATRICIA; SERRANO GOMEZ, CARLOS. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). **Salud Ment, México**. v. 31, n. 4. 2008.

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

COCCURELLO, R.; MOLES, A. Potential mechanisms of atypical antipsychoticinduced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. **Pharmacology & Therapeutics**. v.127, p.210–51. 2010.

COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. The molecular bases of training adaptation. **Sports Medicine**. V.37, p. 737–763. 2007.

COGGAN, R. A.; WILLIAMS, B. D. Metabolic adaptions to endurance training: substrate metabolism during exercise. In: HARGREAVES, M. (Ed.). Exercise Metabolism. 1º ed. United States of America: Human Kinectics Publishers, 1995.

DENG, C.; WESTON-GREEN, K.; HUANG, X. F. The role of histaminergic H1 and H3 Elkis, H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Revista Brasileira Psiquiatria.** 22(Supl 1), p.23-6. 2000.

ELKIS, H.; GAMA, C.; SUPLICY, H.; TAMBASCIA, M.; BRESSAN, R.; LYRA, R. et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Revista Brasileira Psiquiatria.** v.30, n.1, p.77-85. 2008.

FAULKNER, G.; SOUNDY, A. A.; LLOYD, K. Schizophrenia and weight management: a systematic review of interventions to control weight. Faculty of Physical Education and Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. **Acta Psychiatr Scand**. v.108, n.5, p.324-32. 2003.

FERRARI, CARLOS KUSANO BUCALEN; et al. Falhas na Prescrição e Dispensação de Medicamentos Psicotrópicos: Um problema de Saúde Pública. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.34, n.1, p.109-116. 2013.

FONTANELLA, BRUNO JOSÉ BARCELLOS. Sintomas psicóticos e cognitivos associados à busca de tratamento por dependentes de substâncias: um estudo qualitativo. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. Rio de Janeiro. v. 59, n. 2, 2010.

FREIRE, T. O. et al. Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte.** v. 14. 2008.

GALLUCCI NETO, J; MARCHETTI, R. L. aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira Psiquiatria**. v.27, n.4. 2005.

GOBATTO, C. A.; ROSTOMDE MELO, M. A.; SIBUYA, C. Y.; AZEVEDO, J. R.; SANTOS, L. A.; KOKUBUN, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology.** Part A. v.130, p. 21-27, 2001.

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

GOLDBERG, I. J.; ELLIOT, D. L.**The effect of exercise on lipid metabolism in men and women**. Sports Medical., v 4, p. 307-21, 1987.

GORENSTEIN, CLARICE; SCAVONE, CRISTÓFORO. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Revista Brasileira Psiquiatria**. v.21 n.1. 1999.

GRAHAM, K. A.; PERKINS, D. O.; EDWARDS, L. J.; BARRIER JR, R. C. et al. Effect of olanzapine on body composition and energy expenditure in adults with first-episode psychosis. **The American Journal of Psychiatry.** v.162, n.118. 2005.

HAN, M.; DENG, C.; BURNE, T. H. J.; NEWELL, K. A.; HUANG, X. F. Short and long term effects of antipsychotic drug treatment on weigt gain and H1 receptor expression. **Psychoneuroendocrinology.** v.33, p.569-580. 2008.

HANSEN, A. K.; FISCHER, C.P.; PLOMGAARD, P.; ANDERSEN, J.L.; SALTIN, B.; PEDERSEN, B.K. Skeletal muscle adaptation: train-ing twice every second day vs. training once daily. **Journal of Applied Physiology**. v.98: 93–99. 2005.

HANSON, P.; Kochan, R. **Exercise and Diabetes**. Prim are Care, v. 10, p.653-62, 1983.

HARO, J. M.; NOVICK, D.; SUAREZ, D.; ROCA, M. Antipsychotic treatment discontinuation in previously untreated patients with schizophrenia: 36-month results from the SOHO study. **Journal of Psychiatric Research**. v.43, p.265–73. 2009.

HAYASHI, T.; WOJTASZEEWSKI, J. F. P.; GOODYER, L. J. Exercise regulation of glucose transportin skeletal muscle. **Am J Physiol Endocrinol metabolism**. v.273, p.1039-1051, 1997.

HEGARTY, J. D; et al. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. **Am Journal Psychiatry**. v.151, p.1409-16. 1994.

HEISE M, SETTMACHER U, PFITZMANN R, WUNSCHER, MULLER AR, JONAS S, NEUHAUS P. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. **Transplant International**. v.16, p.794-800. 2003

HOUMARD, J. A. et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. **Journal Applied Physiolog.** v. 96, p.101-106. 2004.

HUANG e DENG (2011Huang, X. F.; DENG, C.; ZAVITSANOU, K. NEUROPEPTIDE Y mRNA expression levels following chronic olanzapine, clozapine and haloperidol administration in rats. **Neuropeptides**. v.40, p.213–9. 2006.

HUANG, X. F.; Han, M.; HUANG, X.; ZAVITSANOU, K.; DENG, C. Olanzapine differentially affects 5-HT2A and 2C receptormRNAexpression in the rat brain. **Behavioural Brain Research**. v.171, p.355–62. 2006.

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

KEEFE, R. S. E.; YOUNG, C. A.; ROCK, S. L.; PURDON, S. E.; GOLD, J. M. BREIER, A. One-year doubleblind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. **Schizophrenia Research**. v.81, p.1–15. 2006.

KLUGE, M.; SCHULD, A.; SCHACHT, A.; HIMMERICH, H.; DALAL, M. A.; WEHMEIER, P. M. et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. **Psychoneuroendocrinology.** v.34, p.118–28. 2009.

KORO, C. E.; FEDDER, D. O.; L'ITALIEN, G. J.; WEISS, S. S.; MAGDER, L. S.; KREYENBUHL, J. et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes mellitus among patients with schizophrenia: population based nested casecontrol study. **BMJ.** v. 325, n.7358, p.243. 2002.

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

KROEZE, W.; HUFEISEN, S.; POPADAK, B.; RENOCK, S.; STEINBERG, S. P.; ERNSBERGER et al. Afinidade do receptor H1-histamínico prevê ganho de peso a curto prazo para medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. **Neuropsychopharmacology**. v. 28, p.519-526. 2003.

LEUCHT, S.; KOMOSSA, K.; RUMMEL-KLUGE, C.; CORVES, C.; FOME, H.; SCHMID, F.; ASENJO, L. C.; SCHWARZ, S.; DAVIS, J. M. Uma meta-análise de comparações cabeça de- cabeça de antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. **Am Journal Psychiatry**. v. 166, p.152-163. 2009.

LI, Z.; REINISCH, L.; VAN DE MERWE, W. Ablação óssea com Er: YAG e laser de CO 2: estudo dos efeitos térmicos e acústicos. **Lasers Surgery Medicine**. v.12, p.79-85. 1992.

LIEBERMAN, J. A.; STROUP, T. S.; MCEVOY, J. P.; SWARTZ, M. S.; ROSENHECK, R. A.; PERKINS, D. O., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **The New England Journal of Medicine**. v.353, p.1209–23. 2005.

LINDENMEYER, A. et al. Interventions to improve adherence to medication in people. **Journal of Applied Physiology.** v.92,p. 2403–8. 2002.

MACHADO-ALBA, J. E.; MORALES-PLAZA, C. D.; SOLARTE-GÓMEZ, M. J. Patrones de prescripción de antidepresivos en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia. **Revista Panamericana Saúde Publica**, Washington, v. 30, n. 5, p. 461–468. 2013.

MACHADO-ALBA, JORGE E; MORALES-PLAZA, CRISTHIAN DAVID. Prevalencia de interacciones potenciales evitables entre antidepresivos y otros medicamentos en pacientes colombianos. Revista Colombiana de Psiquiatría Bogotá. v. 42, n. 2. 2013.

MARCHETTI, R. L; de Castro, A. P. W; Kurcgant, D; Cremonese, E; Gallucci, J. N. et al . Transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista de clínica psiquiatria**. São Paulo , v. 32, n. 3. 2005 .

MARÍN-SERRANO E., RODRÍGUEZ-RAMOS C., DÍAZ-GARCÍA F., MARTÍN-HERRERA L., FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ-DEL-ÁLAMO C., GIRÓN-GONZÁLEZ J. A. Hepatocyte growth factor and chronic hepatitis C. **Revista Española de Enfermedades Digestivas** Madrid, v. 102, n. 6, jun. 2010.

MATSUI-SAKATA, A.; OHTANI, H.; SAWADA, Y. A análise baseada em ocupação Receptor das contribuições de vários receptores para antipsicóticos induzida por ganho de peso e diabetes mellitus. **Drogas Metab Pharmacokinet**.. v. 20, p. 368-378. 2005.

MCEVOY, J. P. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. **American Journal of Psychiatry**. v.163, n. 4, p.600. 2006

McGRATH, J. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. **BMC**. Med. v.2, p.13-35. 2004.

MEDEIROS, A. et al. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Rev. Paul. Educ. Fís**. v.14, n.1, p. 7-15. 2000.

De MEDEIROS, F. L. et al . Síndrome neuroléptica maligna de paciente em uso de olanzapina,. **Jornal. Brasileiro psiquiatria.** Rio de Janeiro. v. 57, n. 2. 2008.

MELTZER, H.Y.; ALPHS, L.; GREEN, A.I.; ALTAMURA, A.C.; ANAND, R.; BERTOLDI, A. et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). **Arch Gen Psychiatry**. v. 60, p.82-91. 2003.

MINET-RINGUET, J.; EVEN, P. C.; GOUBERN, M.; TOMÉ, D. DE B. et al. **Long term treatment with olanzapine mixed with the food in male rats induces body fat deposition with no increase in body weight and no thermogenic alteration.** Appetite. v.46, p. 254–62. 2006.

MIYASAKA, K.; ICHIKAWA, M.; KAWANAMI, T.; KANAI, S.; OHTA, M.; SATO, N.; EBISAWA H.; FUNAKOSHI, A. Physical activity prevented age-related decline in energy metabolism in genetically obese and diabetic rats, but not in control rats. **Mechanisms of Ageing and Development**. v.124, p. 183-90. 2003.

MÖLLER, H. J**. Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation** of Moreira, F. A.; Guimarães, F. S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. Medicina, Ribeirão Preto. v.40, p.63-71. 2007.

MOSTAFAVI A, SOLHI M, MOHAMMADI MR, HAMEDI M, KESHAVARZI M, AKHONDZADEH S. Melatonin decreases olanzapine induced metabolic side-effects in adolescents with bipolar disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Acta Med Iran**. v.52, n.10, p.734-9. 2014.

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

NETO, P. R. O. et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on coronary
Newcomer, J. W.; Haupt, D. W. The metabolic effects of antipsychotic medications. **Can Journal Psychiatry**. 2006.

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

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

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

PEREIRA, B.; COSTA, R. L. F. B.; SAFI, D. A.; MEDEIROS, M. H. G.; CURI, R.; BECHARA, E. J. H. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in muscle and lymphoid organs of sedentary and exercise-trained rats. **Physiol. Behav**. n. 56, p. 1095-1099. 1994.

RANGEL, B. L; SANTOS, A. Aspectos genéticos da esquizofrenia revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review** v.16,n.3.,p.27-31. 2013.

ROBINSON, D. G.; et al. A. Predictors of relapse following response from a first-episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. **Arch Gen Psychiatry**. v. 56, p.241-7. 1999.

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

RUMMEL-KLUGE, C. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. The Author 2010. Published by Oxford University Press on behalf of the Maryland Psychiatric Research Center. Schizophrenia Bulletin Advance. **Oxford Jounals.** Access published May 31, 2010.

SAHA, S.; CHANT, D.; WELHAM, J.; MCGRATH, J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. **PLoS Medicine**. v.2. n. 5. 2005.

SANTOS, R. V. T.; CAPERUTO, E. C.; ROSA, L. F. B. C. Efeitos do aumento na sobrecarga de treinamento sobre parâmetros bioquímicos e hormonais em ratos. **Revista Brasileira Medicina Esporte**. v. 12, n. 3, p.145. 2006.

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

SCHLEIMER, S. B.; JOHNSTON, G. A. R; HENDERSON, J. M. Novel oral drug administration in an animal model of neuroleptic therapy. **Journal of Neuroscience Methods.** p.146:159–64. 2005.

SCHULTZ, P. W. et al. The Constructive, Destructive, and Reconstructive Power of Social Norms. **Psychological Science**. California state university, San Marco. 2007.

SHONA, L. KIRK; et al. Olanzapine-induced weight gain in the rat: role of 5HT2C and histamine H1 receptors. **Journal: Psychopharmacology** , v. 207, n. 1, p. 119-125.

2009. da SILVA, R. C. B. Esquizofrenia: uma revisão. Psicol. USP, São Paulo, v. 17, n. 4. 2006.

SMITH, R. C. et al. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.8, p.183-94. 2005.

STEFANIDIS, A. et al. The role os thermogenesis in antipsychotic drug-induced weight gain. **Obesity** 17:16-24. 2008.

STENVALL J. et al. Selenoprotein TRXR-1 and GSR-1 are essential for removal of old cuticle during molting in *Caenorhabditis elegans.* **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 108. 2011.

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

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

TEIXEIRA, P. J. R.; ROCHA, F. L. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estudo transversal. **Revista Latino americana de Psicopatologia Fundamental**. v.12, n.1, p. 141-60. 2009.

VAN der Zwaal, E. M. et al. Olanzapine affects locomotor activity and meal size in male rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. v.97, n. 1, p.130–7. 2010.

VESTRI, H. S. et al. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. **Neuropsychopharmacology**. v.32, p.765-72. 2007.

VIDARSDOTTIR, S. et al. Shortterm treatment with olanzapine does not modulate gut hormone secretion: olanzapine disintegrating versus standard tablets. **European Journal of Endocrinology**. v.162, p.75–83. 2010.

WESTON-GREENA, K.; HUANGA, X. F.; DENG, C. Olanzapine treatment and metabolic dysfunction: a dose response study in female Sprague Dawley rats. **Behavioural Brain Research**. v.217, p. 337–346. 2011.

WIRSHING, D. A. et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. **J Clin Psychiatry**. v.63, n.10), p.856-865. 2002.

WOLF, P. A; et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. v. 117, n.6, p.743-53. 2008.

YANG, L. H.; CHEN, T. M.; YU, S.T.; CHEN, Y. H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Pharmacological Research**. v.56, p.202–8. 2007.

ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. **Estud. av.**, São Paulo , v. 18, n. 51. 2004 .

ZIPURSKY, R. B; et al. Course and predictors of weight gain in people with first-episode psychosis treated with olanzapine or haloperidol. **British Journal of Psychiatry**. v.187, p.537–43. 2005.

APÊNDICE

UNIUBE Educação e Responsabilidade Social — Comitê de Ética em Experimentação Animal

Ofício CEEA–007/2013

Uberaba, 27 de março de 2012

Ilmo. Senhor.
José Bento Alves

Assunto: Encaminha processo nº 034/2012, sobre o protocolo de pesquisa "*Avaliação de peso e parâmetros bioquímicos em ratos wistar submetidos à administração crônica de olanzapina e atividade física*".

Prezado Professor,

Em resposta a sua solicitação, informo que o protocolo acima referido foi submetido à avaliação do CEEA-UNIUBE na reunião do dia 25/03/2013, sendo considerado **aprovado.**

Atenciosamente,

Profa. Joely Ferreira Figueiredo Bittar
Coordenadora do CEEA-UNIUBE

Campus Aeroporto – Av. Nenê Sabino, 1801, Bloco R – B. Universitário – 38055-500 – Uberaba, MG – Fone: (34) 3319-8959 – Fax: (34) 3314-8910
e-mail: cep@uniube.br