



## Alterações antropométricas e bioquímicas em usuários crônicos dos antipsicóticos olanzapina e risperidona

### Anthropometric and biochemical changes in chronic users of antipsychotics olanzapine and Risperidone

Recebido em 21/03/2010

Aceito em 11/05/2012

Katarina Melo Chaves<sup>1</sup>, Susana Barbosa Ribeiro<sup>1</sup>, Bruna Laís da Silva Lima<sup>2</sup>, Gerlane Coelho Bernardo Guerra<sup>3</sup>, Luiz Alberto Lira Soares<sup>1,4</sup> & Aurigena Antunes de Araújo<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

<sup>2</sup> Aluna de Graduação do Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

<sup>3</sup> Departamento de Biofísica e Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil

#### RESUMO

Este estudo teve o objetivo de identificar as alterações Antropométricas e Bioquímicas para 32 usuários dos antipsicóticos de segunda geração: (16) olanzapina e (16) risperidona, seccionados pelo sexo. Foram estudadas as seguintes variáveis: peso, circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos, transaminase glutâmica oxalacética e transaminase glutâmica pirúvica. Os resultados foram analisados pelo Coeficiente de correlação de Pearson e teste *t* de Student ( $p < 0,05$ ). Nos homens, os níveis de colesterol total foram significativamente mais altos para usuários da olanzapina ( $p = 0,0043$ ) e o ganho de peso teve uma correlação positiva com os níveis de triglicerídeos ( $r = 0,75$ ,  $p = 0,0058$ ). Para as mulheres usuárias da risperidona foi verificado uma correlação positiva entre ganho de peso e aumento da circunferência abdominal com a glicemia de jejum ( $r = 0,80$ ,  $p = 0,0159$ ), ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,0240$ ), respectivamente. Assim o uso de antipsicóticos atípicos altera o metabolismo dos pacientes, o que pode implicar em um risco para o desenvolvimento de obesidade, Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemia e hipertensão, os quais contribuem para futuras doenças cardiovasculares (DCV). Por fim, faz- necessário novos estudos com intuito de acompanhar os pacientes ao longo da terapia com antipsicóticos, para identificar complicações relacionadas as alterações metabólicas.

**Palavras-chaves:** Olanzapina, Risperidona, Glicemia, Circunferência abdominal

#### ABSTRACT

The aimed this study was identify anthropometric and biochemical changes for 32 users of second-generation antipsychotics: (16) olanzapine and (16) risperidone. These were divided into subgroups according to gender. The following variables were studied: weight, waist circumference, blood pressure, blood glucose, total cholesterol, triglycerides, glutamic-oxaloacetic transaminase and glutamic pyruvic transaminase, analyzed using the Pearson correlation coefficient and Student's *t* test with significance level of 5%. The results showed that for men, total cholesterol levels were significantly higher for users of olanzapine ( $p = 0.0043$ ) and the weight had significant correlation with triglyceride levels ( $r = 0.75$ ,  $p = 0.0058$ ). In the woman group of risperidone, weight is positively correlated with the level of fasting glucose ( $r = 0.80$ ,  $p = 0.0159$ ). In the correlation between waist circumference and glucose significant result was obtained in the group of women taking risperidone ( $r = 0.77$ ,  $p = 0.0240$ ). Thus the use of atypical antipsychotics alters the metabolism of patients, which may imply a risk for the development of obesity, diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia and hypertension, which contribute to future cardiovascular disease (CVD). Finally, it needed further studies in order to monitor patients during therapy with antipsychotic drugs, to identify complications related metabolic changes.

**Keywords:** Olanzapine, Risperidone, Glucose, Waist circumference

#### INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma perturbação mental crônica de

conceito heterogêneo, tendo como base a “demência pre-

\* Contato: Aurigena Antunes de Araújo, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Av. Senador Salgado Filho, S/N, Campus Universitário, Lagoa Nova, 59072-970, Natal, RN, Brasil, E-mail: aurigena@ufnet.br

coce" (Elkis, 2000). Caracteriza-se pela ocorrência de delírios a alucinações, distorções fundamentais e características do pensamento e percepção, embotamento afetivo, a consciência e a capacidade intelectual é usualmente mantida e ocorrência de déficits neurocognitivos (Organização Mundial de Saúde, 2007).

A evolução terminológica da esquizofrenia e a diversidade psicopatológica trouxeram consigo a divisão dos sintomas em positivos, como delírios e alucinações, e negativos, correspondente ao embotamento afetivo e avolição (Elkis., 2000), os quais estão diretamente relacionados os receptores alvo dos antipsicóticos. Os Antipsicóticos de Primeira Geração (APG) ou típicos são eficazes, principalmente, contra os sintomas positivos, agindo por bloqueio dos receptores dopaminérgicos, ocasionando efeitos adversos extrapiramidais, como por exemplo, a Síndrome de Parkinson e reações distônicas agudas. A necessidade de minimizar esses efeitos adversos promoveu o desenvolvimento dos Antipsicóticos de Segunda Geração (ASG's) ou atípicos, capazes de agir sob ambos os sintomas, positivos e negativos (Silva, 2006).

De acordo com a Portaria SAS/MS nº 846, de 31 de outubro de 2002, o ASG's de primeira escolha é a risperidona. Na falha ou contra-indicação da mesma, recomenda-se utilizar a clozapina. Na falha ou impossibilidade de uso da clozapina, recomenda-se quetiapina ou ziprasidona ou olanzapina (Brasil, 2002). No presente estudo foram analisados os antipsicóticos Risperidona (beisoxazólico), potente antagonista de receptores  $D_2$ ,  $5-HT_2$  e  $\alpha_1$ , e Olanzapina (tienobenzodiazepina), antagonista dos receptores  $D_1$  e  $D_4$ , serotoninérgicos  $5-HT_{2,3,6}$ , muscarínicos  $M_{1-5}$ , adrenérgico  $\alpha_1$  e histaminérgico  $H_1$  (Oliveira, 2000).

Em relação aos ASG's tem relatado frequentes efeitos adversos metabólicos, como aumento de peso, perturbação dos índices glicêmicos e lipídicos, acarretando aumento do risco de desenvolvimento de obesidade, Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemia e hipertensão, os quais contribuem para futuras doenças cardiovasculares (DCV) (Reist *et al.*, 2007; Kelly *et al.*, 2008; Liao *et al.*, 2011).

Face aos crescentes casos de alterações bioquímicas entre os portadores da esquizofrenia em uso de ASG's, esse estudo teve como objetivo verificar as alterações antropométricas e bioquímicas em usuários dos fármacos olanzapina e risperidona na cidade de Natal, Rio Grande do Norte.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, realizado com pacientes portadores de esquizofrenia CID-10, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, fazendo uso dos antipsicóticos risperidona ou olanzapina por pelo menos 6 meses, e que estivessem cadastrados no Hospital Colônia Dr. João Machado, localizado na cidade de Natal, Rio Grande do Norte (RN), o qual é responsável pela distribuição e auditoria destes medicamentos no RN.

### Tamanho de amostra e amostragem

Para este estudo inicialmente foi definido um tamanho de amostra de 60 pacientes, no entanto foram estudados 32

pacientes. A amostragem foi de conveniência, uma vez que somente participaram os indivíduos que aceitaram e consentiram a coleta de sangue domiciliar. As limitações encontradas para o tamanho da amostra deram-se, primeiramente, por os pacientes não comparecerem em jejum ou por falta de condições de locomoção até o Hospital Colônia Dr. João Machado. Além disso, houve a dificuldade de contato por telefone devido à inexistência do número ou o responsável pelo portador de esquizofrenia não encontrar-se em casa. Outro fator determinante foi à interrupção do fornecimento da medicação pelo Estado do RN por cerca de 3 meses, forçando os médicos a modificar o tratamento, consequentemente, os indivíduos que sofreram essa troca de antipsicótico foram excluídos do estudo. Durante as visitas domiciliares também houve impasses com a localização das residências.

### Grupos de estudo

Para este estudo os pacientes foram divididos inicialmente quanto ao tipo de antipsicótico atípico usado: 16 usuários de olanzapina e 16 usuários de risperidona. Estes por sua vez, foram divididos em subgrupos em relação ao sexo: masculino e feminino. Foram para olanzapina do sexo masculino 11 pacientes e 05 para o sexo feminino. Para a risperidona foram 08 pacientes do sexo masculino e 08 pacientes do sexo feminino.

### Coleta de dados

Para a coleta dos dados houve um contato inicial por telefone com os pacientes, objetivando a confirmação da adesão ao tratamento, antipsicótico em uso e autorização para participar do estudo e visita residencial, visto que os mesmos não tinham disposição de comparecer no Hospital Dr. João machado. Nas visitas obtivemos as medidas antropométricas de peso e circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA) e uma alíquota de 5mL de sangue para as análises bioquímicas de glicemia em jejum, colesterol total, triglicérides, transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP).

Para a medição do peso utilizou-se uma balança digital com capacidade máxima de 150 kg, estando os pacientes de roupas leves e posicionados no centro do instrumento, excetuando-se um portador de deficiência física, o qual foi posto sentado. A dimensão da CA foi tomada com o auxílio de uma fita métrica inelástica, a qual foi posta em torno do indivíduo, acomodando-a entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior (Brasil, 2005). Quanto às dosagens bioquímicas, os pacientes foram previamente orientados a permanecerem em jejum por um período de 8 a 12 horas, obtendo-se assim as amostras a serem analisadas no Laboratório de Farmacologia da UFRN, cujas quantificações de glicose, colesterol total e triglicérides foram realizados pelo método colorimétrico, TGO e TGP pelo método cinético e lidas no aparelho BioPlus 2000.

### Variáveis estudadas

Para o estudo das variáveis bioquímicas e antropométricas utilizou-se como fonte de valores de referência o *Adult Treatment Panel III* (ATP-III, 2001) e a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da

Aterosclerose (Brasil, 2007), que consideram parâmetros anormais quando: circunferência abdominal  $\geq 94$  cm em homens e  $\geq 80$  cm em mulheres, pressão diastólica  $\geq 85$  mmHg e/ou pressão sistólica  $\geq 130$  mmHg, colesterol total  $> 200$  mg/dL e em casos de dislipidemia  $< 200$  mg/dL (deve estar associado a concentração de HDL), triglicérides  $\geq 150$  mg/dL e glicemia de jejum  $\geq 100$  mmHg. Além da análise das transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP).

#### Análise de dados

Os dados obtidos foram organizados em planilhas do Microsoft Excel 2007 e analisados pelos programas de estatística GraphPad Prism 5 e GraphPad InStat, para estabelecer a correlação entre peso e dosagens bioquímicas pelo coeficiente de correlação de Pearson, além da comparação entre os antipsicóticos pelo teste *t* não pareado. Foram considerados resultados significantes aqueles com  $p < 0,05$ .

#### Considerações Éticas

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN (CEP-UFRN), como parte do projeto "Custo-efetividade dos antipsicóticos atípicos no estado do Rio Grande do Norte", sob número de protocolo 207/09. A direção do Hospital Dr. João Machado consentiu com o fornecimento dos dados dos pacientes.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ASG's têm provocado alterações lipídicas que culminam no quadro de hiperlipidemia. Estudos comparativos entre ASG's revelaram que a olanzapina apresenta índices superiores de colesterol total quando comparada a risperidona (Koro *et al.*, 2002; Teixeira & Rocha, 2006). Os achados bioquímicos e antropométricos, para os pacientes do sexo masculino podem ser vistos na tabela 1. Verificou-se que um aumento nos níveis de colesterol total nos usuários da olanzapina (27,3% vs 0%,  $p = 0,043$ ). Em relação as demais variáveis pode-se confirmar a prevalência de valores acima do padrão para a circunferência abdominal (CA) em homens, com uma frequência de 63,6% e 87,5%, respectivamente, em pacientes que fazem uso de olanzapina e risperidona. A média de glicemia de jejum da risperidona foi acima do desejado (113,3mg/dL).

Assim como nos homens, as mulheres (Tabela 2) também apresentaram um elevado índice de CA maior que o valor de referência, com uma frequência de 100% para olanzapina e 87,5% para risperidona. Em relação aos parâmetros bioquímicos nas mulheres, a maior parte das pacientes não apresentou níveis fora dos valores de referência. Não houve resultado significativo na comparação dos elementos antropométricos e bioquímicos dos antipsicóticos.

Os dados referentes a pressão arterial sistólica e diastólica para homens e mulheres podem ser vistos nas tabelas 1 e 2. Verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre usuários da olanzapina e da risperidona. Quando do levantamento de dados, foi constatado que 4 pacientes fazem controle da PA, sendo 2 homens, um em cada grupo de antipsicótico, e 2 mulheres

do grupo da risperidona.

Tabela 1. Classificação de pacientes esquizofrênicos em relação aos dados antropométricos e bioquímicos e comparação entre os pacientes masculinos em uso de olanzapina e risperidona. Natal (RN), 2012

Variável	Olanzapina	Risperidona	Valor de p
<i>Dados antropométricos</i>			
Peso	M=75,4 DP=19,2	M=74,1 DP=14,7	0,8777
Circunferência Abdominal (cm)	M=95,7 DP=14,9	M=99,6 DP=13,5	0,58
<94 cm	36,3	12,5	
=94 cm	63,6	87,5	
Pressão Arterial (mmHg)	M=174 DP=10	M=118,5 DP=6,3	0,7363
Sistólica (%)	90	85,7	
<130	10	14,3	
=130	M=77 DP=9	M=78,5 DP=6,3	0,7143
Diastólica (%)	80	85,7	
<85	20	14,3	
=85			
<i>Perfil Bioquímico (mg/dL)</i>			
Colesterol Total (%)	M=171 DP=28,1	M=128,7 DP=24,6	0,0043**
<200	72,7	100	
=200	27,3	0	
Triglicérides (%)	M=120,3 DP=67,1	M=101,2 DP=51,8	0,5254
<150	63,6	75	
=150	36,4	25	
Glicemia de Jejum (%)	M=96,9 DP=14,8	M=113,3 DP=59,6	0,3893
<100	72,7	75	
=100	27,3	25	0,6668
Transaminase Oxalacética <sup>#</sup> (URF/mL)	M=31,5 DP=16,6	M=28,1 DP=15,6	
5 a 38	70	30	
>38	30	87,5	
Transaminase Pirúvica <sup>#</sup> (URF/mL)	M=44 DP=39,1	M=22,8 DP=8,3	0,1555
10 a 40	70	100	
>40	30	0	

M: média, DP: desvio-padrão, \*\* Significância Estatística, # Valor de referência do kit de dosagem

Relatos demonstram que o ganho de peso e mudanças na composição corporal contribuem para o desenvolvimento da resistência a insulina, DM, hiperlipidemia e hipertensão (Liao *et al.*, 2011; American Diabetes Association, 2004). Nas discussões acerca dos efeitos causados por ASG'S, o aumento de peso nos pacientes sempre está entre as características mais comumente abordadas pela literatura (Hay-Schmidt *et al.*, 2001; Kirk & Reynolds, 2005; Kirk *et al.*, 2006).

Na tabela 3, o peso não apresenta correlação significativa com as variáveis bioquímicas de colesterol total, triglicérides e glicose de jejum para o grupo feminino da olanzapina e masculino da risperidona. No grupo feminino da risperidona, o peso está positivamente correlacionado com o índice de glicemia de jejum ( $r = 0,80$ ,  $p = 0,0159$ ). Yasui-Furukori *et al.*, (2009) demonstrou que a olanzapina e a risperidona podem diminuir a tolerância à glicose, em parte devido à resistência à insulina aumentada. Uma das causas da hiperglicemia é a resistência a insulina, a qual pode ocorrer pelo ganho de peso, pela distribuição da gordura corporal ou como efeito direto dos tecidos-alvos

sensíveis a insulina (American Diabetes Association, 2004; Henderson et al., 2005), contribuindo para a incidência de DM, principalmente em mulheres (Liao et al., 2011).

Tabela 2. Classificação de pacientes esquizofrênicos em relação aos dados antropométricos e bioquímicos e comparação entre os pacientes femininos em uso de olanzapina e risperidona. Natal (RN), 2012.

Variável	Olanzapina	Risperidona	Valor de p
<i>Dados antropométricos</i>	M=74,1 DP=14,7	M=64,6 DP=17,3	0,6516
<i>Peso</i>	M=99,6 DP=13,5	M=96,6 DP=14,5	0,6994
<i>Circunferência abdominal (cm)</i>			
<80 cm	100	87,5	
≥80 cm			
<i>Pressão Arterial (mmHg)</i>	M=120 DP=12,2	M=112 DP=11,6	0,4071
<i>Sistólica (%)</i>			
<130	75	100	
≥130	M=70 DP=7	M=72 DP=11,6	0,7980
<i>Diastólica (%)</i>			
<85	100	100	
≥85	0	0	
<i>Perfil Bioquímico (mg/dL)</i>	M=128,7 DP=24,6	M=178,1 DP=54,6	0,6450
<i>Coletsterol Total (%)</i>			
<200	100	50	
≥200	M=101,2 DP=51,8	M=159,8 DP=154,8	0,6204
<i>Triglicerídeos (%)</i>			
<150	75	75	
≥150	M=113,3 DP=59,6	M=96 DP=14,6	0,2437
<i>Glicemia de Jejum (%)</i>			
<100	75	75	
≥100	M=22,6 DP=9,1	M=27,3 DP=16	0,5601
<i>Transaminase Oxalacética (URF/mL)</i>			
5 a 38	80	87,5	
>38	20	12,5	
<i>Transaminase Pirúvica (URF/mL)</i>	M=19 DP=8,7	M=30 DP=33,3	0,4912
10 a 40	100	87,5	
>40	0	12,5	

M: média, DP: desvio-padrão, \*\* Significância Estatística, # Valor de referência do kit de dosagem

Tabela 3. Correlações entre peso e parâmetros bioquímicos de pacientes em uso de olanzapina e risperidona. Natal (RN), 2012.

Variáveis	Valor de p			
	Olanzapina		Risperidona	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
<i>Coletsterol Total</i>	0,6691	0,2140	0,0806	0,2761
<i>Triglicerídeos</i>	0,0058*	0,9330	0,2154	0,2147
<i>Glicemia de Jejum</i>	0,9054	0,3327	0,9670	0,0159**

\* Diferença estatisticamente significativa. Coeficiente de Determinação (r)=0.75

\*\* Diferença estatisticamente significativa. Coeficiente de Determinação (r)=0.80.

A correlação entre o aumento de peso e aumento dos níveis de triglicerídeos no grupo masculino da olanzapina foi positiva (p= 0,0058), indicando que 75% do aumento dos níveis de triglicerídeos é justificado pelo ganho de peso. A olanzapina, é o antipsicótico, responsável por um dos maiores índices de ganho de peso (Krakowski et al., 2009; Skrede et al., 2012). O efeito dos antipsicóticos sobre o centro da fome e saciedade, pode acarretar

aumento de apetite (American Diabetes Association, 2004; Teixeira & Rocha., 2006), possivelmente o mecanismo envolvido se dá pelo bloqueio aos receptores 5-HT<sub>2c</sub> and H1 (Wirshing et al., 1999).

A forma com que a gordura está distribuída no nosso corpo pode auxiliar na identificação de riscos da saúde, como a Diabetes. A forma que melhor determina essa distribuição são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, os quais são inviáveis na rotina clínica, podendo ser substituídos pela circunferência abdominal (CA) (National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, 2000). Na Tabela 4, verificou-se uma correlação positiva entre CA e glicose de jejum, no grupo das mulheres em uso de risperidona (r= 0,77, p= 0,0240).

Tabela 4. Correlações entre circunferência abdominal e glicemia de jejum de pacientes em uso de olanzapina e risperidona. Natal (RN), 2012.

Variáveis	Valor de p			
	Olanzapina		Risperidona	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
<i>Glicemia de Jejum</i>	0,0825	0,1201	0,6616	0,0240*

\* Diferença estatisticamente significativa. Coeficiente de Determinação (r)=0,77

A correlação positiva entre CA e glicemia, no qual existe uma influência de 77% da CA sob a glicose de jejum no grupo das mulheres em uso de risperidona, confirma o dado preocupante no qual gordura abdominal é um fator de risco para doenças cardiovasculares, com caráter metabolicamente ativa que aumenta o influxo de ácidos graxos livres na circulação esplânica e secreta grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, compreendendo assim, a hipótese da resistência a insulina e, conseqüente, diabetes (Herrera & Lindgren, 2010; Wiklund et al., 2008).

## CONCLUSÕES

A olanzapina aumentou diretamente os níveis de colesterol nos homens, mas ainda nestes indivíduos, constatou-se uma correlação positiva entre ganho de peso e aumento dos níveis de triglicerídeos. Para as mulheres as alterações metabólicas não foram identificadas diretamente, mas pode-se constatar naquelas usuárias da risperidona, que o peso e a circunferência abdominal está positivamente correlacionada com o aumento do índice de glicemia. Assim o uso de antipsicóticos atípicos altera o metabolismo dos pacientes, o que pode implicar em um risco para o desenvolvimento de obesidade, Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemia e hipertensão, os quais contribuem para futuras doenças cardiovasculares (DCV). Por fim, faz- necessário novos estudos com intuito de acompanhar os pacientes ao longo da terapia, com objetivo de identificar possíveis complicações relacionadas as alterações metabólicas

## REFERÊNCIAS

Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. Rev Bras Psiquiatr. 22(1): 23-6, 2000.

- Organização Mundial de Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: CID-10. 10ª ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2007.
- Silva RCB. Esquizofrenia: uma Revisão. *Psicologia USP*. 2006; 17(4): 263-285.
- Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Esquizofrenia refratária: Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina. Portaria SAS/MS nº 846, de 31 de outubro de 2002.
- Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Psiquiatr*. 22(1):38-40, 2000.
- Reist C, Mintz J, Albers LJ, Jamal MM, Szabo S, Ozdemir V. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia - An observational pharmacoepidemiology study. *J Clin Psychopharmacol*. 27(1): 46-51, 2007.
- Kelly DL, Conley RR, Love RC, Morrison JA, McMahon RP. Metabolic Risk with Second-Generation Antipsychotic Treatment: A Double-Blind Randomized 8-Week Trial of Risperidone and Olanzapine. *Ann Clin Psychiatry*. 20(2): 71-78, 2008.
- Liao CH, Chang CS, Wei WC, Chang SN, Liao CC, Lane HY, Sung FC. Schizophrenia patients at higher risk of diabetes, hypertension and hyperlipidemia: A population-based study. *Schizophr Res*. 126(1-3):110-6, 2011.
- Brasil. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 84(1):3-28, 2005.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 285(19): 2486-97, 2001.
- Brasil. IV Diretriz Brasileira Sobre as Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 88(1): 2-19, 2007.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 59:1021-1026, 2002.
- Teixeira PJR, Rocha FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Psiquiatr RS*. 28(2): 186-196, 2006.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 27: 596-601, 2004.
- Hay-Schmidt A, Helboe L, Larsen PJ. Leptin receptor immunoreactivity is present in ascending serotonergic and catecholaminergic neurons of the rat. *Neuroendocrinology*. 73: 215-226, 2001.
- Kirk SL, Reynolds GP. Acute olanzapine increases NPY-containing cells in the rat hypothalamus. *J Psychopharm*. 19(suppl.): 2005.
- Kirk SL, Cahir M, Reynolds GP. Clozapine, but not haloperidol, increases neuropeptide Y neuronal expression in the rat hypothalamus. *J Psychopharmacol*. 20(4):577-9, 2006.
- Yasui-Furukori N, Sato Y, Furukori H, Saito M, Nakagami T, Kaneko S. Glucose Metabolism in Japanese Schizophrenia Patients Treated With Risperidone or Olanzapine. *Journal of Clinical Psychiatry*. 70(1): 95-100, 2009.
- Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, Weber MT, Anderson EJ, Allison DB, Daley TB, Schoenfeld D, Goff DC. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents. *Arch Gen Psychiatry*. 62:19-28, 2005.
- Krakowski M, Czobor P, Citrome L. Weight gain, metabolic parameters, and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapine, olanzapine or haloperidol. *Schizophr Res*. 110(1-3):95-102, 2009.
- Skrede S, Fernø J, Vázquez MJ, Fjær S, Pavlin T, Lunder N, Vidal-Puig A, Diéguez C, Berge RK, López M, Steen VM. Olanzapine, but not aripiprazole, weight-independently elevates serum triglycerides and activates lipogenic gene expression in female rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 15(2):163-79, 2012.
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. 60:358-63, 1999.
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, Obesity, and Health Risk. *Arch Intern Med*. 160:898-904, 2000.
- Herrera BM, Lindgren CM. The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep*. 10:498-505, 2010.
- Wiklund P, Toss F, Weinehall L, Hallmans G, Franks PW, Nordström A, Nordström P. Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 93(11):4360-4366, 2008.