



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

Flávia Natividade da Silva

O tratamento de ratas com olanzapina resulta em exacerbação leve das alterações promovidas pela dexametasona na homeostase lipídica, mas não glicêmica

Florianópolis, 2022

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

Flávia Natividade da Silva

O tratamento de ratas com olanzapina resulta em exacerbação leve das alterações promovidas pela dexametasona na homeostase lipídica, mas não glicêmica

Florianópolis, 2022

Flávia Natividade da Silva

**O TRATAMENTO DE RATAS COM OLANZAPINA RESULTA EM
EXACERBAÇÃO LEVE DAS ALTERAÇÕES PROMOVIDAS PELA
DEXAMETASONA NA HOMEOSTASE LIPÍDICA, MAS NÃO
GLICÊMICA**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós Graduação em Farmacologia
da Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do título de
Mestra em Farmacologia Orientador:
Prof. Dr. Alex Rafacho

Florianópolis, 2022.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Flávia Natividade

O tratamento de ratas com olanzapina resulta em
exacerbação leve das alterações promovidas pela dexametasona
na homeostase lipídica, mas não glicêmica / Flávia
Natividade Silva ; orientador, Alex Rafacho , 2022.
65 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós
Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. farmacologia. 3. endocrinologia. 4.
experimentação animal. I. , Alex Rafacho. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia. III. Título.

Flávia Natividade da Silva

Título: O tratamento de ratas com olanzapina resulta em exacerbação leve das alterações promovidas pela dexametasona na homeostase lipídica, mas não glicêmica

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a), Dr.(a) Fabiana Cardoso Vilela

Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão **original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof., Dr. Alex Rafacho

Orientador(a)

Florianópolis, 2022.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o Prof Dr. Alex Rafacho pela jornada, pela oportunidade e pelos ensinamentos.

A minha família, por todo o apoio e incentivo, mesmo nos momentos difíceis, em especial ao meu irmão que sempre foi meu principal incentivador na ciência.

Ao meu marido, por todo o suporte, paciência e entendimento durante toda a minha jornada acadêmica.

Aos meus colegas do LiDOC, por todo o apoio e companheirismo, em especial a Priscila pela parceria, e ao Rodrigo por todo o suporte para a execução deste presente trabalho.

A toda a equipe do LAMEB pelo suporte e prestatividade.

As instituições de fomento CAPES e CNPq pelo auxílio financeiro.

*“É preciso que eu suporte duas ou três larvas, se eu quiser conhecer as borboletas”
(O pequeno príncipe)*

RESUMO

A náusea e o vômito estão entre os efeitos adversos da quimioterapia. Na tentativa de atenuar a êmese, são utilizados os coquetéis antieméticos, que contém o glicocorticoide (GC) dexametasona e outros agentes, como a olanzapina, podendo ser combinado com um terceiro fármaco como o aprepitanto. Quando administrados isoladamente, para outros fins terapêuticos, a dexametasona e a olanzapina podem causar efeitos adversos sobre o metabolismo da glicose e dos lipídios, mas os efeitos da administração conjunta são desconhecidos. Para responder essa questão tratamos ratas adultas por 5 dias consecutivos com dexametasona (1 mg/kg/dia, ip) e olanzapina (10 mg/kg/dia, og) e ao final do tratamento avaliamos parâmetros funcionais, bioquímicos e morfológicos. Nossos resultados mostraram que o tratamento com dexametasona reduziu a massa corpórea, a ingesta alimentar, causou intolerância a glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia de jejum, intolerância à lipídeos, maior acúmulo de glicogênio e gordura no fígado, hipertriacilgliceridemia e aumento da massa endócrina do pâncreas. Essas alterações não foram exacerbadas pelo tratamento concomitante com a olanzapina. O tratamento simultâneo com ambos os fármacos causou maior letargia, aumento da concentração de colesterol total e da liberação de VLDL hepático. Concluimos que o tratamento com olanzapina concomitante ao tratamento com dexametasona não exacerba nenhum parâmetro do metabolismo glicêmico, mas leva à um distúrbio na homeostase lipídica, caracterizado por maiores valores de colesterol plasmático e maior liberação de triacilglicerol hepático. Nossos dados corroboram a adição da olanzapina no coquetel antiemético considerando a baixa incidência de efeitos adversos pelo período e dosagem analisados em fêmeas na espécie murina.

Palavras chave: dislipidemia, metabolismo, efeitos adversos, imunossupressor.

ABSTRACT

Nausea and vomiting are among the adverse effects of chemotherapy. In an attempt to attenuate emesis, antiemetic cocktails are used, which contain the glucocorticoid (GC) dexamethasone and other agents, such as olanzapine, which can be combined with a third drug-like aprepitant. When administered alone for other therapeutic purposes, dexamethasone and olanzapine may cause adverse effects on glucose and lipid metabolism, but the effects of concomitant administration are unknown. To explore this interaction, we treated adult female rats for 5 consecutive days with dexamethasone (1 mg/kg/day, ip) and olanzapine (10 mg/kg/day, og) and at the end of the treatment we evaluated functional, biochemical and morphological parameters. Our results showed that dexamethasone treatment reduced body mass and food intake, caused glucose intolerance, insulin resistance, fasting hyperinsulinemia, lipid intolerance, increased hepatic glycogen and triacylglycerol content, plasma triacylglycerol values, and endocrine mass of the pancreas. These changes were not exacerbated by concomitant treatment with olanzapine. Simultaneous treatment with both drugs enhanced lethargy, increased plasma cholesterol total values, and increased hepatic VLDL release. We conclude that h olanzapine treatment did not exacerbate any effect GC on glucose metabolism. However, it worsened lipid homeostasis, characterized by higher values of plasmatic cholesterol and hepatic triglyceride release. Our data corroborate the addition of olanzapine in the cocktail considering a low failure of adverse effects by the period and the analysis of females in the murine species.

Keywords: dyslipidemia, metabolism, side effect, immunosuppressant.

SUMÁRIO

Lista de figuras.....	10
Lista de tabelas.....	11
Lista de abreviações.....	12
1. Introdução.....	13
1.1 A êmese nos tratamentos quimioterápicos.....	13
1.2 Olanzapina.....	17
1.3 Dexametasona.....	21
1.4 O metabolismo de machos e fêmeas.....	24
1.5 Justificativa deste estudo.....	26
Objetivos.....	27
Materiais e Métodos.....	28
Resultados	35
Discussão	43
Conclusão.....	50
Referências.....	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Centro do vômito, zona quimiorreceptora e suas estimulações.....	14
Figura 2: Principais dimorfismos sexuais na composição corporal e homeostase metabólica em humanos.....	25
Figura 3: Delineamento experimental, grupos e experimentos.....	29
Figura 4: Massa Corporal (A). Delta de peso durante o tratamento (B). Ingestão de alimentos (C). Delta de ingestão alimentar durante o tratamento (D).....	35
Figura 5: Glicemia durante ipGTT (A). A área sob a curva de ipGTT (B). Glicemia durante ipITT (C). A razão da taxa constante de diminuição da glicose (KITT) (D). Insulina Plasmática após a eutanásia (E).....	36
Figura 6: Número de cruzamentos durante o teste de campo aberto no quarto dia de tratamento (A). Número de criações durante o teste de campo aberto no quarto dia de tratamento (B). Número de cruzamentos durante o teste de campo aberto após o tratamento (C). Número de criações durante o teste de campo aberto após o tratamento (D).....	38
Figura 7: Trânsito intestinal (A). Esvaziamento gástrico (B).....	40
Figura 8: Triacilglicerol plasmático durante o teste de tolerância lipídica (A). Triacilglicerol plasmático durante a avaliação da exportação e eliminação hepática de VLDL (B). Liberação hepática de triacilglicerol (C). Índice de depuração de triacilglicerol hepático (D). Histologia hepática (E). Triacilglicerol plasmático após eutanásia (F). Colesterol plasmático após eutanásia (G). Conteúdo hepático de triacilglicerol (H). Conteúdo de glicogênio hepático após a eutanásia (I). Alanina aminotransferase plasmática (J). Aspartato aminotransferase plasmática (K).....	41
Figura 9: Porcentagem endócrina (A). Massa Endócrina (B). Massa endócrina por massa corporal (C). Histologia do pâncreas (D).....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Regimes recomendados para prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (CINV) baseados nas categorias de risco emético.....	15
Tabela 2: Tratamento com olanzapina e efeitos colaterais em humanos.....	17
Tabela 3: Tratamento com olanzapina e efeitos colaterais em humanos.....	20
Tabela 4: Tratamento com dexametasona e efeitos colaterais em humanos.....	22
Tabela 5: Tratamento com dexametasona e efeitos colaterais em roedores.....	23
Tabela 6: Massa dos órgãos de interesse.....	39

LISTA DE ABREVIACOES

Quimioterapia altamente emetognica (HEC)
Quimioterapia moderadamente emetognica (MEC)
Zona de gatilho quimiorreceptores (ZGQ)
Centro do vômito (CV)
Gastrointestinal (GI)
Náusea e vômito induzidos por quimioterapia (CINV)
Droga antipsicótica de segunda geração (SGA)
Olanzapina (OLAN)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
Glicocorticóides sintéticos (GCs)
Dexametasona (DEX)
American Society of Clinical Oncology (ASCO)
Tris salina com Tween (TBST)
Neurocinina (NK1)
5-hidroxitriptamina 3 (5-HT 3)
17 β -estradiol (E2)
fêmeas controle tratadas apenas com salina (F-CTL)
fêmeas tratadas apenas com olanzapina (F-OLZ)
fêmeas tratadas apenas com dexametasona (F-DEX)
fêmeas tratadas com olanzapina e dexametasona (F-MIX)
Triglicerídeos ou triacilglicerol (TG)
cidos graxos livres (AGL)
Lipoproteína lipase (LPL)
Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)

1. INTRODUÇÃO

1.1 A êmese nos tratamentos quimioterápicos

Êmese é o termo aplicado aos eventos de náuseas e vômitos, no qual o trato gastrointestinal (TGI) é submetido à irritação ou excitação e desencadeia um evento de expulsão retrógrada do conteúdo gastrointestinal. A êmese pode ocorrer em resposta a estímulos do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), onde os impulsos são transmitidos por meio de aferências vagais e simpáticas até o SNC, para uma região específica localizada no bulbo, que se situa próxima ao núcleo do trato solitário (CARNEIRO, 2007). Nesta região específica, responsável pelo processamento central da êmese, encontramos a zona de gatilho quimiorreceptora e o centro do vômito. A zona de gatilho quimiorreceptora responde a uma vasta diversidade de neurotransmissores que são mediadores das náuseas e vômitos, e incluem a dopamina, a serotonina, a histamina, entre outros (CARNEIRO, 2007; HESKETH, 2008). O CV, por sua vez, está sujeito a aferências excitatórias que são oriundas das fibras sensoriais vagais, presentes no TGI. O vômito pode ocorrer sem a sensação de náusea, demonstrando que apenas algumas regiões do CV estão associadas à sensação de náusea (BECKER & NARDIN, 2011).

O vômito pode ocorrer por diversas situações, como por exemplo estímulos emocionais, nervosismo e ansiedade, ou estímulos externos - cenas desagradáveis (visuais), odores incômodos (olfativos), e até mesmo induzido por substâncias químicas (GREELEY, 2010). A náusea é o reconhecimento consciente do estímulo na área do bulbo associada ao CV, que pode gerar uma resposta gastrointestinal, que ocorre por meio da contração do diafragma, da região pilórica do estômago e dos músculos abdominais, havendo aumento da pressão abdominal e expulsão do conteúdo estomacal, como esquematizado na Figura 1.

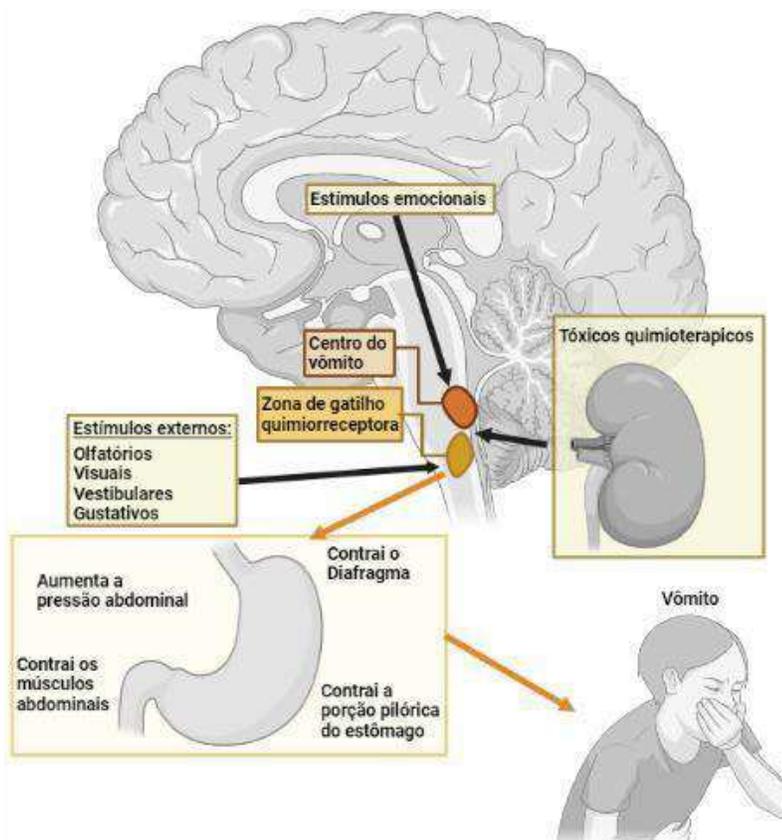


Figura 1: Centro do vômito, zona quimiorreceptora e suas estimulações. Esquema ilustrativo com os principais estímulos (externos, emocionais ou tóxicos) que acionam duas regiões do córtex cerebral responsáveis pela sinalização da emese, A zona de gatilho quimiorreceptora e o centro do vômito, quando excitadas, podem desencadear a náusea e vômito. Imagem montada pela autora, baseada em: http://www.progastrojoinville.com.br/enciclopedia/nauseas_e_vomitos. Elaborado com Biorender.

Como indicado na Figura 1, compostos quimioterápicos também podem resultar em êmese ativando os receptores de neurotransmissores localizados no trato gastrointestinal, na zona de gatilho quimiorreceptora e no centro do vômito. A abordagem farmacológica para o controle de náuseas e êmese em pacientes com câncer têm procurado identificar os neurotransmissores ativos e seus receptores no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal que medeiam as aferências do centro do vômito. Os agentes que podem bloquear os receptores desses neurotransmissores no trato gastrointestinal, na zona de gatilho quimiorreceptora ou no centro do vômito podem ser úteis na prevenção ou controle de náuseas e vômitos (NAVARI, 2018).

No passado, por volta de 1990 foram utilizados os benzodiazepínicos na clínica, esta classe era eficaz na prevenção do vômito na maioria dos pacientes, porém não tão eficiente na prevenção das náuseas (NAVARI, 2013; NG, HUTTON, CLEMONS, 2015). No entanto, tem se dado mais importância à náusea e ao bem-estar do paciente. Atualmente, há divisões dos

tratamentos baseado nas taxas emetogênicas definidas pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sendo: i) nível 5 - risco emético alto (HEC): 90% de frequência de êmese; ii) nível 3/4 - risco emético moderado (MEC): 30-90% de frequência de êmese; iii) nível 2 - risco emético baixo: 10 a 30% de frequência de êmese e iv) nível 1 - risco emético mínimo: < 10% de frequência de êmese. Vide Tabela 1.

Tabela 1. Regimes recomendados para prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (CINV - traduzido do inglês Chemotherapy induced nausea and vomiting) baseados nas categorias de risco emético.

	Diretrizes ASCO	Diretrizes NCCN
Risco emético alto	<p>-Os pacientes adultos tratados com cisplatina e outros agentes únicos de alto risco emético devem receber uma combinação de quatro drogas que inclua um antagonista do receptor NK1, um antagonista do receptor da serotonina (5-HT3), dexametasona e olanzapina. Dexametasona e olanzapina devem ser continuadas nos dias 2 a 4.</p> <p>- Os pacientes adultos tratados com uma antraciclina combinada com ciclofosfamida devem receber uma combinação de quatro drogas que inclua um antagonista do receptor NK1, um antagonista do receptor 5-HT3, dexametasona e olanzapina. A olanzapina deve ser continuada nos dias 2 a 4.</p>	<p>Aguda (dia 1): olanzapina + antagonista do receptor NK1 + um antagonista do receptor da serotonina (5-HT3) + dexametasona OU olanzapina + palonosetron + dexametasona OU antagonista do receptor NK1 + um antagonista do receptor da serotonina (5-HT3) + dexametasona.</p> <p>Prolongada (dia 2-3): olanzapina + aprepitante + dexametasona OU olanzapina OU aprepitante + dexametasona</p>
Risco emético moderado	<p>- Pacientes adultos tratados com carboplatina com AUC ≥ 4 mg / mL / min devem receber uma combinação de três drogas de um antagonista do receptor NK1, um <u>antagonista do receptor 5-HT3</u> e dexametasona.</p> <p>- Os pacientes adultos tratados com agentes antineoplásicos de risco moderado emético, excluindo a carboplatina na AUC ≥ 4 mg / mL / min, devem receber uma combinação de dois medicamentos de um <u>antagonista do receptor 5-HT3</u> (dia 1) e dexametasona (dia 1)</p>	<p>Aguda (dia 1): um <u>antagonista do receptor da serotonina (5-HT3)</u> + dexametasona OU olanzapina + palonosetron + dexametasona ou um antagonista do receptor NK1, um <u>antagonista do receptor da serotonina (5-HT3)</u> e dexametasona.</p> <p>Prolongada (dia 2-3): dexametasona ou um <u>antagonista do receptor da serotonina (5-HT3)</u> OU olanzapina ou aprepitante + dexametasona</p>

	- Pacientes adultos tratados com ciclofosfamida, doxorubicina, oxaliplatina e outros agentes antineoplásicos de risco emético moderado que causam náuseas e vômitos atrasados podem receber dexametasona nos dias 2 a 3.	
Risco emético baixo	Aos pacientes adultos deve ser oferecida uma dose única de um <u>antagonista do receptor 5-HT3</u> ou uma dose única de 8 mg de dexametasona antes do tratamento antineoplásico.	Aos pacientes adultos deve ser oferecida uma única dose de dexametasona OU metoclopramida OU proclorperazina OU um <u>antagonista do receptor 5-HT3</u> antes do tratamento antineoplásico.
Risco emético mínimo	Sem rotina de profilaxia	Sem rotina de profilaxia

Regimes recomendados para prevenção de CINV baseados nas categorias de risco emético. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guideline Update on Antiemetics in Patients With Cancer - 2020. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology for antiemesis. v.1.2022, National Comprehensive Cancer Network; 2022. NK= neurocinina 1. 5-HT3= 5-hidroxitriptamina 3

A olanzapina foi incorporada nas diretrizes antieméticas da NCCN em 2014. Os estudos de fase 2 mostraram que a olanzapina, combinada com um antagonista dos receptores 5-HT3 e dexametasona, é eficaz no controle do vômito e da náusea induzida por quimioterapia aguda e tardia em pacientes que estão sendo tratados com medicamentos HEC ou MEC (WANG, LOU, ZHANG, 2018). A olanzapina também se mostrou mais eficaz do que a metoclopramida, utilizada no passado no lugar da olanzapina, no controle de CINV em pacientes que recebem MEC ou HEC (NAVARI, NAGY, GRAY, 2013).

A dexametasona foi reconhecida como agente antiemético em 1981 (AAPRO & ALBERTS, 1981), desde então ela está presente em diversas diretrizes, variando as doses e período de tratamento, podendo ser usada sozinha ou combinada com outros medicamentos. A dexametasona tem sido um antiemético muito eficaz no controle da CINV agudo e tardio, mas há a preocupação sobre os efeitos colaterais do uso continuado. Há evidências de que pacientes submetidos ao tratamento com dexametasona como tratamento profilático para CINV apresentaram problemas moderados a graves como insônia, hiperglicemia, entre outros (VARDY *et al*, 1999).

Sabe-se que o coquetel utilizado para o tratamento da êmese em pacientes que passam por quimioterapia, geralmente consiste na combinação de diversos fármacos, porém usamos esse contexto clínico para avaliar o efeito de um tipo de tratamento, que faz o uso concomitante de

olanzapina com dexametasona, embora este ainda possa ser combinado com mais 1 ou 2 fármacos.

1.2 Olanzapina

A olanzapina é um antipsicótico de segunda geração (SGA) que bloqueia a transdução de sinal de inúmeros NTs: como a dopamina nos receptores D1, D2, D3 e D4; serotonina nos receptores 5-HT tipo 2a, 5-HT tipo 2c (5-HT2c), 5-HT3 e 5-HT tipo 6; catecolaminas nos receptores alfa1-adrenérgicos; acetilcolina em receptores muscarínicos; e histamina nos receptores H1 no SNC (MELTZER, 1995). Como efeito, se observa melhora dos sintomas em pacientes com esquizofrenia e outros transtornos mentais (KAHN *et al*, 2018; YATHAM *et al* 2018). Recentemente, a olanzapina e outros SGAs estão sendo usados no tratamento *off-label* de condições que incluem a ansiedade e o transtorno de déficit de atenção (DRIESSEN, BAIK, ZHANG, 2016; PRINGSHEIM & GARDNER, 2014). Além dos diversos fins para o tratamento de doenças psicológicas e psiquiátricas, a olanzapina também possui relevância no tratamento da êmese envolvida na quimio e radioterapia (SUTHERLAND *et al*, 2018). A olanzapina age em múltiplos receptores, em especial o D2, e os receptores 5-HT2c e 5-HT3, que podem estar envolvidos em náuseas e vômitos. Estes receptores são sítios de ligação da serotonina, e a serotonina é um dos neurotransmissores mediadores das náuseas e vômitos. Logo, a olanzapina inibe os receptores de serotonina e dopamina, diminuindo os efeitos emetogênicos do tratamento quimioterápico (OLIVEIRA, 2000; SARIN & PORTO, 2009). Na Tabela 2 pode ser encontrado exemplos de alguns estudos avaliando os desfechos adversos do tratamento prolongado com olanzapina no metabolismo de humanos.

Tabela 2. Tratamento com olanzapina e efeitos colaterais em humanos.

Autores	Tratamento com olanzapina	Desfechos
SMITH <i>et al</i> , 2005	Tratamento estável de 1 a 3 semanas. dose não informada	-Intolerância à glicose -Aumento de triglicerídeos plasmáticos
WU <i>et al</i> , 2006	Tratamento: 10-20 mg por dia durante 8 semanas	-Aumento de colesterol e triglicerídeos -Maior insulina em jejum, peptídeo C e IRI -Aumentos do IMC
SMITH <i>et al</i> , 2009	Pacientes obesos no início do	-Ganho de peso

	tratamento Tratamento: 5-40 mg por dia durante 5 meses	-Aumento da insulina de jejum -Diminuição na sensibilidade à insulina -Intolerância à glicose
WAMPERS <i>et al</i> , 2010	Tratamento: 17,4 mg por dia durante 12 semanas	-Aumento do peso e IMC -Aumentos nos níveis séricos de triglicerídeos -Aumentos nos níveis séricos de colesterol
GROOTENS <i>et al</i> , 2011	8 semanas de tratamento com dose de 10 a 20 mg	-Aumento do peso e IMC -Aumentos nos níveis séricos de triglicerídeos -Aumentos nos níveis séricos de colesterol -Aumento das transaminases
TEFF <i>et al</i> , 2013	Pacientes com peso estável, praticantes de exercício leve, IMC e pressão saudáveis Tratamento: 2 dias na dose 5 mg + 7 dias na dose de 10 mg / kg	- Resistência à insulina em indivíduos saudáveis -Hiperinsulinemia, -Picos de GLP-1 pós-prandial -A desregulação metabólica ocorreu na ausência de ganho de peso e doença psiquiátrica, independentemente de alterações na fome ou na ingestão de alimentos
FABRAZOO <i>et al</i> , 2015	Tratamento 5-15 mg/d por 12 meses	-Aumentos nos níveis séricos de glicose -Aumentos nos níveis séricos de triglicerídeos -Aumentos nos níveis séricos de colesterol -Aumento do IMC -Aumento da pressão sistólica e diastólica
GUINA <i>et al</i> , 2017	Pacientes que estavam com a dose estável no tratamento por pelo menos 2 meses sem diagnóstico de diabetes Tratamento sem dose descrita.	-Resistência à insulina -Aumento de triglicerídeos -Aumento do IMC
BALLON <i>et al</i> , 2018	Pacientes entre 18 e 35 anos, IMC saudável e glicemia de jejum <100 mg / dL Tratamento: 2,5 mg à noite no primeiro dia, 2,5 mg de manhã e à noite no segundo dia, 2,5 mg de manhã e 5 mg à noite no terceiro dia e 5 mg de manhã e à noite depois	-Ganho de peso e massa adiposa -Aumento do consumo calórico -Tendência para resistência à insulina e dislipidemia
LIN <i>et al</i> , 2018	Tratamento: 17,8 mg por dia durante 8 semanas	-Aumento do peso e IMC -Aumentos nos níveis séricos de triglicerídeos -Aumentos nos níveis séricos de

		colesterol -Aumento da insulina de jejum
NICOL <i>et al</i> , 2018	Crianças e Jovens Tratamento: 3,2 mg por dia 12 semanas	-Aumento da % de gordura -Aumento nos depósitos de gordura subcutânea e visceral -Diminuição da sensibilidade à insulina no músculo esquelético fígado e tecido adiposo
SARANI <i>et al</i> , 2020	Pacientes que estavam com a dose estável no tratamento por pelo menos 1 mês, com dose de 10 a 30 mg Avaliação por 12 semanas	-Aumento Hemoglobina glicada -Aumento da glicemia de jejum -Aumento do peso e IMC -Aumentos nos níveis séricos de triglicérides -Aumentos nos níveis séricos de colesterol

Os efeitos colaterais observados em humanos podem incluir sedação leve a curto prazo, ganho de peso causado por um aumento da massa adiposa subcutânea e visceral, aumento das concentrações de triglicérides plasmáticos, intolerância à glicose e resistência à insulina. Desta forma, pode ocorrer aumento do risco de desenvolvimento do diabetes *mellitus* com uso prolongado, como exemplificado na Tabela 2. Embora seja um fármaco muito eficaz, o uso da olanzapina tem sido feito com cautela quando o paciente apresenta alguma comorbidade relacionada à homeostase glicêmica e lipídica; podendo ser combinando com um anti-diabético para reduzir os danos causados pelo tratamento (SARANI *et al*, 2020).

O tratamento isolado com olanzapina já é bem descrito na literatura em modelos animais, comumente executado com modelos murinos (machos e fêmeas), com doses e períodos variáveis como mostrado na Tabela 3. Sabe-se que os animais apresentam como efeito colateral dislipidemia e aumento da massa de tecido adiposo (HOUSEKNECHT *et al*, 2007; LORD *et al*, 2017). Além disso, também é observado um desbalanço na homeostase glicêmica (glicemia e insulinemia elevadas além de resistência periférica à ação da insulina) (HOUSEKNECHT *et al*, 2007; NAGATA *et al* 2016; LORD *et al*, 2017). Quando o tratamento é associado a uma dieta hiperlipídica os animais apresentam uma exacerbação destes desfechos (RAZAVI, LOOKIAN, HOSSEINZADEH, 2017). Nos modelos animais, as fêmeas possuem um comportamento hiperfágico exacerbado, que leva à um ganho de peso maior quando comparadas aos animais machos, há um desbalanço na homeostase energética que o tratamento com olanzapina em camundongos fêmeas recapitula os principais sintomas da síndrome metabólica induzida por olanzapina (GUO, LIU, LI, 2021). No entanto, recentemente foi demonstrado que o exercício

voluntário em camundongos machos, pode proteger contra a hiperglicemia e a resistência periférica à insulina. Esse benefício é provavelmente mediado por reduções nos desbalanços induzidos pelo tratamento com olanzapina na relação glucagon/insulina circulante (SHAMSHOUM *et al*, 2021).

Tabela 3. Tratamento com olanzapina e efeitos colaterais em roedores.

Autores	Tratamento com olanzapina	Desfechos
HOUSEKNECHT <i>et al</i> , 2007	Machos - Wistar (in vivo) Fêmeas- Sprague Dawley (ex vivo) Tratamento 0,32–32,0 mg/kg uma única dose	-As primeiras evidências de que a olanzapina causa resistência à insulina periférica após uma dose única, principalmente devido à resistência à insulina hepática.
CHINTOH <i>et al</i> , 2008	Fêmeas - Sprague Dawley Tratamento: 2 ou 7,5 mg/kg por 28 dias	-Aumento de gordura visceral -Diminuição da atividade locomotora -Resistência à insulina hepática e periférica, independente de ganho de peso;
NAGATA <i>et al</i> , 2016	Machos - Wistar Tratamento: 2,5 , 5 ou 10 mg/kg - única dose	- uma única dose intravenosa de olanzapina aumentou a concentração sérica de glicose de maneira dose-dependente.
LORD <i>et al</i> , 2017	Machos e fêmeas - C57BL/6 Tratamento: 1 a 3 mg/kg por 3 dias na ração.	-Aumento da massa adiposa, mas não massa magra -Tolerância à glicose diminuída -Os níveis de insulina foram significativamente mais altos -Hiperfagia, menos proeminente no sexo masculino, em comparação com as fêmeas.
RAZAVI, LOOKIAN, HOSSEINZADEH, 2017	Machos - Wistar Tratamento: 5 mg/kg por 11 dias	-Aumento da glicemia em jejum -Dislipidemia -Aumento da pressão arterial sistólica -Aumento dos níveis de leptina
TOWNSEDN <i>et al</i> , 2018	Machos - C57BL/6 Tratados com dieta rica em gordura por 4 semanas Tratamento: 5 mg/kg - única dose	-Esses camundongos metabolicamente comprometidos tiveram hiperglicemia induzida por olanzapina exacerbada, resistência sistêmica à insulina e algumas evidências de agravamento da resistência à insulina no fígado e músculo esquelético
YANG <i>et al</i> , 2019	Fêmeas - Sprague Dawley Tratamento: 2 mg/kg 2 vezes ao dia por 14 dias	-Aumento do peso corporal e ingestão calórica -Aumento dos níveis insulina e

		glicose -Aumento da massa hepática e de tecido adiposo branco -Aumento dos níveis de triacilglicerol e colesterol plasmáticos. -Redução da fosforilação de Akt AMP, AMPK e ACC nos tecidos hepáticos.
REN <i>et al</i> , 2019	Machos - Sprague Dawley Tratamento: 5 mg/kg por 8 semanas	-Triglicérides hepáticos aumentado -Aumento de SREBP-1C, ACC-1, FAS, SCD-1 que leva ao aumento da lipogênese de novo e a um fenótipo de fígado gorduroso.
CUNNINGHAM Munningham <i>et al</i> , 2019	Fêmeas e Machos - Sprague Dawley Tratamento: 100 mg/kg por 14 dias	-Aumento do consumo alimentar -Resistência à insulina -Aumento da massa de gordura
ERSLAND <i>et al</i> , 2019)	Fêmeas - Sprague Dawley Tratamento: 100 mg/kg por 1 ano	-Aumento da glicemia de jejum -Aumento dos níveis de triacilglicerol e colesterol plasmáticos. -Intolerância à glicose e resistência à insulina
RAZAVI <i>et al</i> , 2020	Fêmeas - Wistar Tratamento: 14 mg/kg por 14 dias	-Aumento da glicemia de jejum -Aumento dos níveis de triacilglicerol plasmáticos. -Aumento dos níveis de leptina plasmáticos.
GUO <i>et al</i> , 2021	Fêmeas - Sprague Dawley Tratamento: 8 mg/kg por 8 semanas	-Aumento do peso corporal -Resistência à insulina -Aumento da infiltração de macrófagos no tecido adiposo branco

1.3 Dexametasona

Os glicocorticoides sintéticos (GCs) agem sobre os receptores de glicocorticoides (GR), que são proteínas da família dos receptores nucleares, estes são expressos em quase todas as células do corpo. O uso clínico dos GCs é indicado em casos de deficiência da suprarrenal congênita ou adquirido, controle da inflamação em doenças reumáticas, renais, alérgicas, infecciosas, oftalmológicas, dermatológicas, gastrointestinais, hepáticas, leucemias e linfomas, edema cerebral e trauma cervical (BOUMPAS *et al*, 1993 KINO *et al*, 2004; CLARK, SCHRADER, O'MALLEY, 1992), dentre outros. Os GCs são utilizados na clínica principalmente pelo fato de apresentarem efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores consistentes. Os GCs inibem manifestações tanto iniciais quanto tardias da inflamação e

representam a classe mais relevante dos medicamentos anti-inflamatórios esteroidais (SCHACKE, DOCKE, ASADULLAH, 2002). A dexametasona é um GC sintético, que apresenta atividade farmacológica de 25 a 30 vezes maior que a hidrocortisona. Esta droga é um potente anti-inflamatório e imunossupressor.

Entretanto, existem efeitos indesejáveis deste medicamento que podem ocorrer dependendo da duração e da dose de tratamento. Alguns destes efeitos são denominados diabetogênicos. Observa-se na literatura que o tratamento com dexametasona em humanos pode causar intolerância à glicose (BESSE, NICOD, TAPPY, 2005), e resistência periférica à insulina, embora haja um aumento dos níveis de insulina de forma compensatória (NICOD *et al*, 2003; ABDELMANNAN *et al*, 2010). Vide Tabela 4 com alguns desfechos metabólicos adversos em humanos tratados com dexametasona.

Tabela 4. Tratamento com dexametasona e efeitos colaterais em humanos.

Autores	Tratamento com dexametasona	Desfechos
NICOD <i>et al</i> , 2003	Pacientes - mulheres não obesas Tratamento - 2 mg/dia por 2 dias	-Aumento da secreção de insulina -Redução da sensibilidade à insulina periférica
BINNERT, <i>et al</i> , 2004	Pacientes - homens e mulher não obesos. Tratamento - 2 mg/dia por 2 dias	-Aumento compensatório na secreção de insulina que ocorre após a dexametasona também é semelhante em ambos os sexos.
BESSE, NICOD, TAPPY, 2005	Pacientes - mulheres com peso normal e obesas. Tratamento - 2 mg/dia por 2 dias	-Intolerância à glicose em ambos os grupos -O aumento de glicose, levou à um aumento da insulina, para normalização da glicemia nas mulheres com peso normal -Mulheres obesas são incapazes de aumentar sua secreção de insulina adequadamente, em resposta à dexametasona.
ABDELMANNAN <i>et al</i> , 2010	Pacientes saudáveis (homens e mulheres), entre 18 e 65 anos. Tratamento: dose de 2, 4 ou 8 mg de dexametasona foi administrada por via oral. 24 e 48 horas depois, os experimentos foram executados.	-Após 24 horas de uma dose oral única de 8 mg de dexametasona, no teste de tolerância à glicose, os pacientes apresentaram: -Aumento da glicemia -Aumento nos níveis de insulina e peptídeo C
TIEN <i>et al</i> , 2016	Pacientes saudáveis e pacientes diabéticos, homens e mulheres.	-Dexametasona aumenta a glicemia pós-operatória

Tratamento: 8 mg de dexametasona em pacientes não diabéticos e pré-cirurgia abdominal diabéticos.

Nos modelos animais, além dos efeitos observados em humanos, há uma redução da ingesta alimentar, acompanhada da redução do peso corpóreo, justificada por uma redução da massa muscular (RAFACHO *et al*, 2008; WU *et al*, 2008), dislipidemia (BURÉN *et al*, 2008; SIVABALAN, RENUKA, MENON, 2008; SANTOS *et al*, 2014; CHIMIN *et al*, 2014) e crescimento da massa endócrina do pâncreas justificada por uma proliferação das células β (RAFACHO *et al*, 2011). Uma vez que o tratamento é associado a uma dieta alta em teor de gordura, os animais apresentam exacerbação destes desfechos (SIVABALAN, RENUKA, MENON, 2008). Quando comparamos sexo versus idade, temos que fêmeas jovens são protegidas metabolicamente dos efeitos, comparadas aos machos na mesma idade, porém com animais idosos não há diferenças entre sexo (SANTOS *et al*, 2014).

Tabela 5. Tratamento com dexametasona e efeitos colaterais em roedores.

Autores	Tratamento com Dexametasona	Desfecho
VIANA <i>et al</i> , 2006	Machos - Sprague Dawley ou C57BL/6. Tratamento: 1 mg/dia por 5 dias via injeção subcutânea	-Intolerância à glicose com um nível mais alto de glicose no plasma em jejum -Aumento da expressão de AMPK alfa1 e alfa2 hepáticas
RAFACHO <i>et al</i> , 2008	Machos - Wistar Tratamento: 0,1 , 0,5 ou 1,0 mg/kg por 5 dias	- Perda de peso e diminuição da ingestão alimentar - Nas doses de 0,5 e 0.1, as adaptações que ocorreram no pâncreas endócrino evitaram distúrbios metabólicos -Na dose de 1.0 houve resistência periférica à insulina, e um aumento triglicérideos séricos e níveis de ácidos graxos não esterificados.
BURÉN <i>et al</i> , 2008	Machos - Wistar Tratamento: 1,0 mg/kg por 11 dias	Aumento triglicérideos séricos e níveis de ácidos graxos não esterificados. -Expressão reduzida de PKB e fosforilação estimulada por insulina nos músculos e adipócitos.
SIVABALANA, RENUKA, MENON 2008	Machos - Wistar Tratamento: 50 ou 250 μ g/kg/ dia (somente dexta). 50 ou 250 μ g/kg/ dia + emulsão de alto teor de gordura (HF).	-Dentro de duas semanas, os ratos co-administrados com alto teor de gordura e dexametasona desenvolveram hiperglicemia, hiperlipidemia e resistência à

		<p>insulina, em comparação com ratos tratados isoladamente.</p> <p>-Ratos alimentados com alto teor de gordura e tratados com doses mais altas de dexametasona apresentaram hiperglicemia severa, resistência à insulina.</p>
RAFACHO <i>et al</i> , 2011)	<p>Machos - Wistar</p> <p>Tratamento: 1,0 mg/kg por 1, 3 ou 5 dias.</p>	<p>- O tratamento por um dia induziu aumento na função das células beta</p> <p>- Com 3 e 5 dias já existe resistência à insulina, e é necessária uma maior secreção de insulina e hiperplasia das células beta.</p>
SANTOS <i>et al</i> , 2014	<p>Machos e fêmeas - Wistar</p> <p>Idade: 3 ou 12 meses.</p> <p>Tratamento: 1,0 mg/kg por 5 dias.</p>	<p>- Ratas com três meses de idade são protegidas das consequências da dexametasona, mas com 12 meses de idade as ratas produziram todas as alterações presentes em ratos machos.</p>
CHIMIN <i>et al</i> , 2014	<p>Machos - Wistar</p> <p>Tratamento: 0,25 mg/kg/dia por 4 semanas.</p>	<p>-Resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia e aumento dos níveis plasmáticos de insulina, leptina, adipócitos hipertrofiados.</p> <p>-Aumento da lipogênese</p> <p>-Aumento da atividade das enzimas lipogênicas, síntese de ácidos graxos, glicose-6-fosfato</p>
WU <i>et al</i> , 2018	<p>Machos - Wistar</p> <p>Tratamento: 0,01 e 0,05 mg/kg por 7 semanas</p>	<p>- Reduziu o peso corpóreo e a ingestão de alimentos, enquanto induziu o acúmulo de gordura.</p> <p>-Induziu desregulação da expressão de genes lipogênicos na gordura e no fígado.</p> <p>-Redução significativa na riqueza e diversidade da microbiota no cólon, aumento da infiltração inflamatória de células e diminuição da secreção de muco no cólon.</p>

1.4 O metabolismo de machos e fêmeas

A obesidade e a síndrome metabólica apresentam prevalência e regulação díspares entre homens e mulheres. As mulheres, bem como as ratas, com ciclos menstruais/estrais regulares exibem proteção contra ganho de peso e doenças crônicas associadas. Esses efeitos benéficos são predominantemente atribuídos ao estrogênio, especificamente o 17 β -estradiol (E2) (SHARMA & PROSSNITZ, 2017).

Quando comparamos homens com mulheres saudáveis na pré-menopausa, de idade

semelhante, as mulheres apresentam maior massa de gordura, acompanhada da redução da massa livre de gordura devido à menor massa muscular esquelética. As mulheres são caracterizadas por uma maior propensão a armazenar tecido adiposo em sítios subcutâneos, já os homens possuem deposição preferencial em área visceral. Isso leva a diferenças sexuais significativas na composição corporal (KARASTERGIOU *et al*, 2012). É importante notar que as mulheres também são menos suscetíveis à deposição ectópica de gordura na maioria dos tecidos, como o fígado ou o miocárdio, tendo sido comprovado experimentalmente a ação protetora dos estrogênios (LONARDO *et al*, 2019). Isso provavelmente explica por que, apesar da predominância feminina na prevalência mundial de obesidade, o diabetes é mais prevalente em homens (KAUTZKY-WILLER, HARREITER, PACINI, 2016).



Figura 2. Principais dimorfismos sexuais na composição corporal e homeostase metabólica em humanos (mulheres na pré-menopausa e homens da mesma idade) Adaptado de Tramunt et al, 2020. Diabetologia DOI 10.1007/s00125-019-05040-3. NEFA - do inglês non esterified fat acids.

Tais características biológicas que parecem ser sexo ou gênero-específicas como composição hormonal, composição corporal e metabolismo influenciam na suscetibilidade individual à obesidade e diabetes tipo 2 em humanos. As diferenças metabólicas específicas do sexo também se estendem a farmacocinética entre homens e mulheres (SOLDIN & MATTISTON, 2009). Os homens por exemplo, têm depuração mais elevada de olanzapina em

comparação com as mulheres (CALLAGHAN *et al*, 1999), bem como atividade aumentada da enzima hepática responsável pela degradação da olanzapina em metabólitos no fígado (RELLING *et al*, 1992; RASMUSSEN & BROSEN, 1996), o que poderia explicar em parte as respostas sexo-específicas ao tratamento com antipsicóticos encontradas na literatura. A regulação do metabolismo da droga é conhecida por envolver a taxa e modo de absorção, níveis de enzimas hepáticas e modo de eliminação, todos os quais são alterados pelo sexo e influenciados por hormônios sexuais, idade e composição corporal (HANLEY, ABERNETHY, GREENBLATT, 2010).

1.5 Justificativa

O estudo em tela se dá em continuidade a um anterior, relacionado a outra dissertação de mestrado. Em suma, na dissertação supracitada, desenvolvida pelo PPG Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, demonstramos que a administração conjunta de olanzapina e dexametasona por 5 dias consecutivos não exacerbou os efeitos adversos do GC (refutando nossa hipótese inicial) nem modificou a homeostase glicêmica no grupo tratado apenas com a olanzapina. Tudo isso em **ratos (machos)**.

Como há evidências de que as fêmeas tratadas com olanzapina apresentam maior ganho de peso e distúrbios relacionados ao metabolismo de lipídios e que estas são protegidas contra a hiperglicemia induzida pelo tratamento com antipsicóticos (SHAMSHOUM; MEDAK; WRIGHT, 2021) nós nos propusemos a investigar como estaria o metabolismo glicêmico e lipídico de ratas fêmeas tratadas com olanzapina e dexametasona simultaneamente. Entendemos que estudando os dois sexos teremos mais subsídios para discutir a problemática junto à comunidade científica.

A nossa hipótese é de que teríamos uma exacerbação dos efeitos adversos causados pela dexametasona no tratamento concomitante com a olanzapina, por termos maior susceptibilidade das fêmeas a algumas alterações metabólicas.

2. Objetivos

Objetivo Geral: Avaliar o impacto da administração isolada ou combinada da olanzapina e dexametasona sobre parâmetros relacionados à homeostase glicêmica e lipídica de ratas.

Objetivo específico 1 – Mensurar o impacto dos tratamentos sobre o esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal, e parâmetros murinométricos envolvidos no metabolismo corpóreo (peso corporal, ingestão alimentar, retenção gástrica, % de intestino percorrida pelo corante e performance locomotora).

Objetivo específico 2 – Determinar o impacto dos tratamentos sobre os parâmetros metabólicos envolvidos na homeostase glicêmica (glicemia basal, tolerância à glicose, sensibilidade à insulina e conteúdo de glicogênio hepático);

Objetivo específico 3 – Quantificar o impacto dos tratamentos sobre os parâmetros metabólicos envolvidos na homeostase lipídica (triacilglicerolemia, colesterol total basal, conteúdo de triacilglicerol hepático, tolerância aos lipídeos e a secreção hepática de triacilglicerol);

Objetivo específico 4 – Estipular o impacto dos tratamentos sobre os parâmetros morfométricos de tecidos periféricos (fígado e pâncreas) a saber: acúmulo de lipídeos e massa de ilhotas pancreáticas, respectivamente.

3. Materiais e Métodos

3.1 Local de execução do projeto

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas – LIDoC, do Departamento de Ciências Fisiológicas (Centro de Ciências Biológicas – CCB) da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC (Rua Roberto Sampaio Gonzaga s/n Trindade, Florianópolis – SC).

3.2 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Santa Catarina (protocolo nº 9640210720) de acordo com o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e o guia dos Institutos Nacionais de Saúde para o cuidado e uso de animais de laboratório (NIH Publications No. 8023, revisada em 1978).

3.3 Tamanho amostral

O número de animais para cada grupo experimental foi aquele considerado viável nas publicações em jornais científicos renomados na área. Foram utilizadas 40 ratas fêmeas por lote divididas igualmente nos quatro grupos, sendo 3 lotes experimentais (total de 120 animais).

3.4 Animais

Foram utilizadas ratas da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) com aproximadamente 40 dias de vida. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas em ambiente com temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) e ciclo de iluminação claro/escuro de 12 horas (luz acesa entre 06:00 e 18:00), tratados com ração comercial padrão (Nuvilab®, Nuvital) e água ad libitum. A limpeza das caixas, renovação da ração e da água foram realizadas três vezes na semana (segundas, quartas e sextas-feiras) entre 8:00 e 10:00 horas da manhã, sempre pelo mesmo pesquisador.

3.5 Delineamento experimental

Ao atingirem 90 dias de vida, os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos

experimentais com 10 animais cada grupo (5 animais/caixa). Grupos experimentais e tratamentos: grupo controle (F-CTL) - administração 1x/dia, por volta das 08:00, de solução salina (1 ml/kg, peso corpóreo (p.c.)) via intraperitoneal (i.p.) e solução salina via orogástrica/gavagem (o.g.) (2x/dia; 1 ml/kg, p.c.) por volta das 07:00 e 19:00); grupo olanzapina (F-OLZ) - tratado com 10 mg/kg p.c. de olanzapina (Axonium®, Aché laboratórios farmacêuticos S.A., São Paulo, SP, Brasil) dividida em duas doses de 5 mg/kg (diluída em solução salina protegido da luz) via o.g. e solução salina como descrito para o grupo F-CTL; grupo dexametasona (F-DEX) - tratado com 1 mg/kg p.c. de dexametasona (Decadron®, Aché) via i.p. e solução salina via o.g. como descrito para o grupo F-CTL e grupo olanzapina/dexametasona (F-MIX) - tratado como nos grupos F-OLZ e F-DEX, como ilustrado na Figura 3. Sempre foi realizada primeiramente a administração i.p e depois o.g.

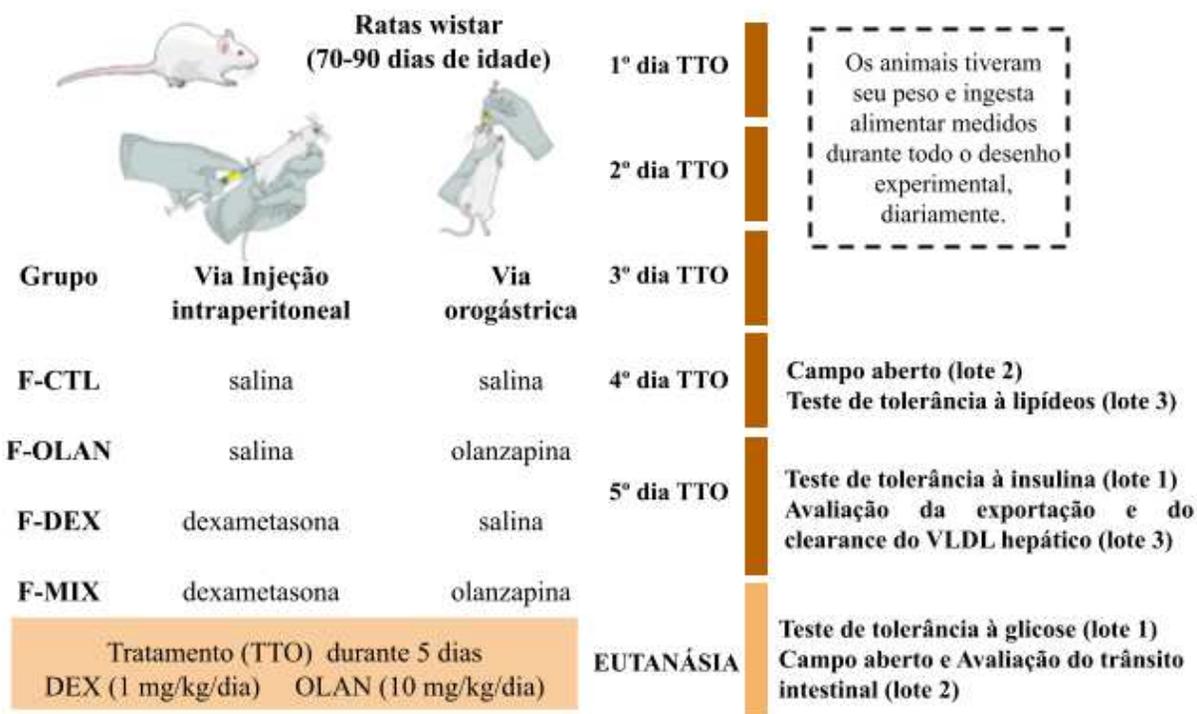


Figura 3. Delineamento experimental, grupos e experimentos.

3.6 Peso corpóreo e ingestão alimentar (LOTES 1, 2 e 3)

O peso corporal foi mensurado a partir de 2 dias antes do início dos tratamentos e durante os 5 dias de tratamento. A ingesta de ração e água foi monitorada diariamente nos

mesmos dias, de acordo com publicação prévia de nosso grupo (GOMES *et al*, 2019).

3.7 Teste intraperitoneal de tolerância à insulina (ipITT) (LOTE 1)

O ipITT foi realizado em animais alimentados no quinto dia de tratamento (dia anterior à eutanásia) as 14:00 h visando mitigar o efeito agudo dos tratamentos que ocorrem por volta das 07:45 h. O sangue basal foi coletado de ratas acordadas e a glicemia medida no minuto 0 partir do pique da ponta da cauda sendo a primeira gota descartada e a segunda utilizada para a determinação da glicemia utilizando um glicosímetro (AccuChek Performa®, Roche Diagnostics). Imediatamente após, foi administrada solução contendo insulina humana recombinante (Humulin, Lilly, Indianápolis, Ind., EUA) diluída em solução salina, em dose equivalente a 1 UI/kg de peso corpóreo, i.p. Foram colhidas amostras de sangue adicionais nos tempos 15, 30, 45 e 90 minutos para medição de glicose sanguínea. A razão da constante de decaimento da glicose sanguínea (KITT) foi calculada a partir da curva obtida com valores log-transformados obtidos nos tempos entre 0 e 30 minutos após a administração de insulina com previamente publicado por nosso grupo (GOMES *et al*, 2019).

3.8 Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT) (LOTE 1)

Para execução do ipGTT, os experimentos foram iniciados às 14:00 como descrito para o ipITT, no dia seguinte ao último dia de tratamento. Ratos conscientes e em jejum (8 h) tiveram a glicemia basal determinada como descrito para o ipITT (equivalente ao min 0). Imediatamente após, uma solução de glicose a 50% (2g/kg i.p.) diluída em solução salina foi administrada e amostras de sangue da cauda foram colhidas nos tempos 30, 60 e 120 minutos para medição da glicemia. A partir destes valores, calculamos a área incremental sob a curva (AUC) com descrito em publicação prévia (GOMES *et al*, 2019).

3.9 Campo aberto (LOTE 2)

Este teste foi realizado no 4º dia de tratamento 1 h após (por volta das 8:30) as administrações dos medicamentos pela manhã, buscando a janela de efeito agudo da olanzapina e, após o término do tratamento (na manhã equivalente ao dia da eutanásia) visando mitigar efeitos agudos dos tratamentos. Os animais foram gentilmente posicionados em um quadrante do meio, em uma arena (60 × 60 cm) por 5 minutos para exploração livre. A arena contém paredes

laterais lisas, medindo 50 cm de altura, formadas por placas de madeira inodoras revestidas com filme plástico preto. A base quadrada contém uma matriz de 4×4 quadrantes (15 × 15 cm). Todos os experimentos foram registrados com auxílio de uma câmera portátil (Logitech C270, Lausanne, Suíça) e os seguintes parâmetros foram analisados: o número de quadrados cruzados pelo animal e quantas vezes o animal ficou em pé sobre as duas patas traseiras, que representa a atividade exploratória na vertical (GOMES *et al*, 2019).

3.10 Avaliação do esvaziamento gástrico (LOTE 2)

Ao término do experimento de campo aberto as ratas receberam 0,5 ml de solução azul de metileno dissolvida em solução de glicose a 10% pela via o.g. (em jejum por aproximadamente 4 h). Trinta minutos após, os animais foram eutanasiados com overdose de xilazina/cetamina (150/30 mg/kg, i.p.) ou isoflurano. Em seguida, o estômago foi obstruído com linha de costura proximalmente ao esfíncter esofágico e distalmente ao esfíncter pilórico, e então removido e armazenado a -70°C. Para avaliar a quantidade de azul de metileno que permaneceu nos estômagos, eles foram homogeneizados em 15 ml de NaOH 0,1 N por 30 segundos. Adicionou-se mais 5 ml de NaOH 0,1 N e a amostra foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 1 hora. Cinco ml do sobrenadante foram centrifugados a 1.250 g durante 20 minutos a 4 ° C. A absorvância do azul de metileno do sobrenadante resultante foi medida a 570 nm. Os resultados foram normalizados para a absorvância no tempo zero. Quanto maior o valor de absorvância, menor o esvaziamento gástrico. Para a determinação do trânsito intestinal, o intestino delgado foi cuidadosamente removido. O trânsito intestinal foi determinado com base no comprimento da marcação distal para o azul de metileno e expresso como porcentagem do comprimento total do intestino delgado (FERREIRA *et al*, 2018).

3.11 Teste oral de tolerância à lipídeos (oLTT) (LOTE 3)

No penúltimo dia de tratamento as ratas acordadas e não anestesiadas foram submetidas ao jejum (aproximadamente 6-8 h) e então tiveram o sangue coletado como descrito para o ipITT com a diferença de que foram entre 40-60 µl de sangue. O sangue foi coletado também nos tempos 1, 2, 3 e 4 h após administração de azeite de oliva (5 ml/kg p.c. por via o.g.) para determinação das concentrações de triacilglicerol plasmático por espectrofotometria utilizando kit comercial como descrito previamente (MOTTA *et al*, 2018).

3.12 Avaliação da exportação e do clearance do VLDL hepático (LOTE 3)

O método da hipertrigliceridemia induzida pelo Poloxamer foi usado para avaliar a cinética do triacilglicerol plasmático (TAG). O Poloxamer é um detergente aniônico que bloqueia a hidrólise dos TAGs plasmáticos por meio da inibição da enzima lipoproteína lipase (LPL). Com o animal em jejum, esse bloqueio revela a secreção hepática do TG para a circulação. Com isso, pode-se calcular a velocidade de liberação hepática bem como o seu índice de depuração, pela acumulação subsequente de TG plasmático. O procedimento foi realizado no último dia de tratamento com animais em jejum de aproximadamente 6-8 h e tratados com poloxamer i.p. (1 g/kg p.c.), este foi dissolvido durante a noite e mantido em gelo antes da administração para manter o polímero em um estado viscoso móvel para a injeção. As amostras de sangue foram coletadas como no procedimento de OLTT nos tempos 0 (basal) e 1, 2, 3 e 4 h após a administração do Poloxamer para a determinação do TG plasmático por espectrofotometria utilizando kits comerciais. A taxa de liberação de triacilglicerol hepático foi calculada usando a fórmula $(\text{triacilglicerol plasmático final} - \text{triacilglicerol plasmático basal})/240$ (o tempo de acúmulo em minutos) e normalizado para 100 g de massa corporal. A depuração plasmática foi a razão entre a liberação normalizada de triacilglicerol hepático e a concentração basal de triacilglicerol no plasma (MOTTA *et al*, 2018).

3.13 Medições metabólicas e eutanásia (LOTE 1)

Após o término do ipGTT os animais foram eutanasiados (superdosagem anestésica com xilazina e cetamina - 30/150 mg/Kg i.p., respectivamente) seguida por decapitação em guilhotina. O sangue do tronco foi coletado em tubos heparinizados e o plasma obtido por centrifugação foi aliquotado em -80°C para determinação da colesterolemia e triacilgliceridemia com kits e de acordo com os protocolos dos fabricantes.

3.14 Adiposidade visceral (LOTE 1)

As gorduras omental, retroperitoneal e perigonadal foram cuidadosamente removidas e pesadas após a eutanásia dos animais.

3.15 Conteúdo de glicogênio e triacilglicerol hepático (LOTE 1)

As amostras de fígado (300-500 mg) foram transferidas para tubos de ensaio contendo KOH a 30% e fervidas durante 1 h até a homogeneização completa. Em seguida, adicionado Na₂SO₄, e o glicogênio foi precipitado com etanol. As amostras foram centrifugadas a 800g por 10 minutos, o sobrenadante descartado e o glicogênio dissolvido em água destilada quente. Foi adicionado etanol e os pellets, obtidos após a segunda centrifugação, foram dissolvidos em água destilada num volume final de 20 ml. O conteúdo de glicogênio foi quantificado pelo tratamento de um volume fixo de amostras com reagente fenol e H₂SO₄, a absorbância foi então lida a 490 nm em um espectrofotômetro. Para a determinação do triacilglicerol (TAG) hepático, as amostras de fígado (100 mg) foram transferidas para tubos de ensaio contendo NaCl 1 M e homogeneizados com dispersor Ultra-Turrax T18 (IKA, Staufen, Alemanha). Em seguida, adicionamos 2 ml de solução metanol-clorofórmio (1:2, v/v) e os tubos foram subsequentemente centrifugados durante 5 min a 5000g. A fase de metanol foi transferida para outro tubo para secar em um banho de água fervente. Em seguida, as amostras foram ressuspensas numa solução de metanol e solução Triton 100 (2:1, v/v). O conteúdo de TG hepático foi determinado por um método colorimétrico enzimático, de acordo com as instruções do fabricante (Biotecnica, Varginha, MG, Brasil) (NATIVIDADE DA SILVA *et al*, 2019).

3.16 Morfologia hepática e massa das ilhotas (LOTE 1)

Para a morfologia hepática, fragmentos de fígado (do mesmo lobo em todos os animais) foram coletados e fixados em formalina tamponada a 10%, pH 7,4, por 24 h, desidratados e embebidos em parafina. Seções representativas de tecido (5 µm) foram obtidas em um micrótomo rotativo (Leica, IL, EUA) e aderidas em lâminas de vidro. Após, as lâminas foram submetidas ao procedimento de coloração de Hematoxilina e Eosina (HE) para avaliação morfológica posterior. Imagens representativas foram obtidas no microscópio Olympus BX41, com ampliação de 10 × 20 × 40 ×. Para determinação da massa das ilhotas, os fragmentos do pâncreas (região esplênica) foram coletados, fixados e embebidos como nos fragmentos de fígado. Seções representativas de tecido (5 µm) foram obtidas em um micrótomo rotativo (Leica) e aderidas em lâminas de vidro. Posteriormente, as lâminas foram submetidas ao procedimento de coloração de HE e posteriormente escaneadas no scanner automático de lâminas Axio Scan

(ZEISS, Oberkochen, Alemanha) para análises morfométricas subsequentes. A área total do pâncreas e ilhotas pancreáticas foi calculada usando o software ZEN (ZEISS) e a soma das áreas correspondentes às ilhotas pancreáticas foi dividida pela área total do pâncreas e multiplicada por 100 para obter a porcentagem do pâncreas endócrino (NATIVIDADE DA SILVA *et al*, 2019).

3.17 Análise Estatística dos Resultados (LOTES 1,2 e 3)

Todas as análises e os gráficos, foram realizadas usando o software GraphPad Prism Versão 8 (GraphPad Inc., La Jolla, CA, Estados Unidos). Os resultados foram expressos como a média \pm desvio padrão (DP), para dados paramétricos, mediana e intervalos interquartis para dados não paramétricos. A simetria dos dados foi testada pelos testes de normalidade de Kolmogorov – Smirnov, Shapiro – Wilk e D'Agostino e Pearson. Os dados foram considerados simétricos se aprovados por pelo menos dois dos três testes. A significância adotada foi de $p < 0,05$ representada por * ou #, ** ou ## $p < 0,01$, *** ou ### $p < 0,001$, **** ou #### $p < 0,0001$. Todos os dados foram analisados utilizando a ANOVA de 2 vias (análise de variância de dois fatores), com pós teste de Tukey. Os dados foram mostrados de forma individual nos gráficos.

4. Resultados

4.1 O tratamento com olanzapina não exacerbou os efeitos da dexametasona sobre a massa corporal e a ingestão alimentar de ratos. Para determinar se o tratamento concomitante dos fármacos teve algum impacto no peso ou no consumo alimentar, os animais foram pesados durante todo o desenho experimental e sua ingestão foi mensurada. Na Figura 4 vemos que o tratamento com dexametasona resultou em menor massa corporal nos grupos DEX e MIX, perda de peso essa observada do primeiro dia de TTO até o dia da eutanásia (**Fig 4A,B**). Essa redução de peso esteve associada à menor ingestão alimentar nesses grupos observada do 2º dia de TTO até o dia da eutanásia (**Fig. 4C,D**). O TTO com olanzapina isolada ou não interferiu na massa corporal ou na ingestão alimentar.

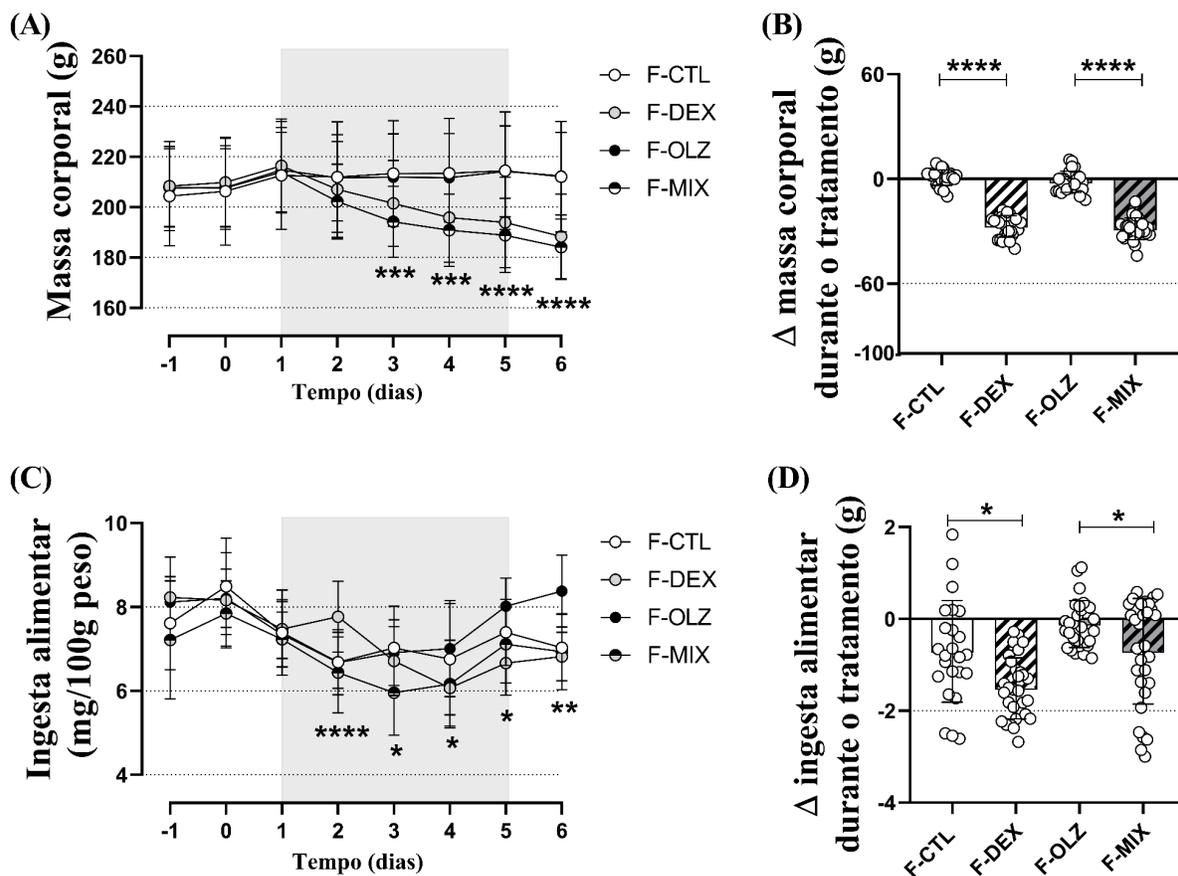


Figura 4: Peso e Ingesta alimentar. Massa Corporal (A). Delta de peso durante o tratamento (B). Ingestão de alimentos (C). Delta de ingestão alimentar durante o tratamento (D). Os resultados são expressos como média ± SD (A-D). Utilizado ANOVA de duas vias, com pós teste de Tukey. O asterisco (*) indica uma diferença significativa causada pela DEX. A significância adotada foi * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

4.2 O tratamento combinado não exacerbou as alterações da homeostase glicêmica causadas pelo tratamento com dexametasona. Para determinar se o tratamento combinado dos fármacos teve algum impacto na homeostase da glicose, realizamos os testes de tolerância à glicose e à insulina, seguido da quantificação da insulinemia pós eutanásia. Os animais que receberam tratamento com dexametasona (DEX e MIX) apresentaram intolerância à glicose, evidenciada pelos valores da AUC, onde o grupo F-DEX teve um aumento da área abaixo da curva aproximado 69% e o grupo F-MIX 67%, quando comparados ao grupo controle (**Fig. 5A-B**). Os valores de partida foram normalizados entre os grupos nos gráficos das Figuras 5A e 5C. Esses mesmos grupos apresentaram uma sensibilidade à insulina diminuída, apresentando menor resposta à insulina exógena (**Fig. 5C**), como evidenciado pelo KITT, com redução de 40% para o grupo F-DEX e 55% para o grupo F-MIX, quando comparado com o grupo F-CTL (**Fig. 5D**). Os dados de KITT foram corroborados pelos valores de insulina elevados nos grupos F-DEX (+151%) e F-MIX (+109%), quando comparado com F-CTL (**Fig. 5E**).

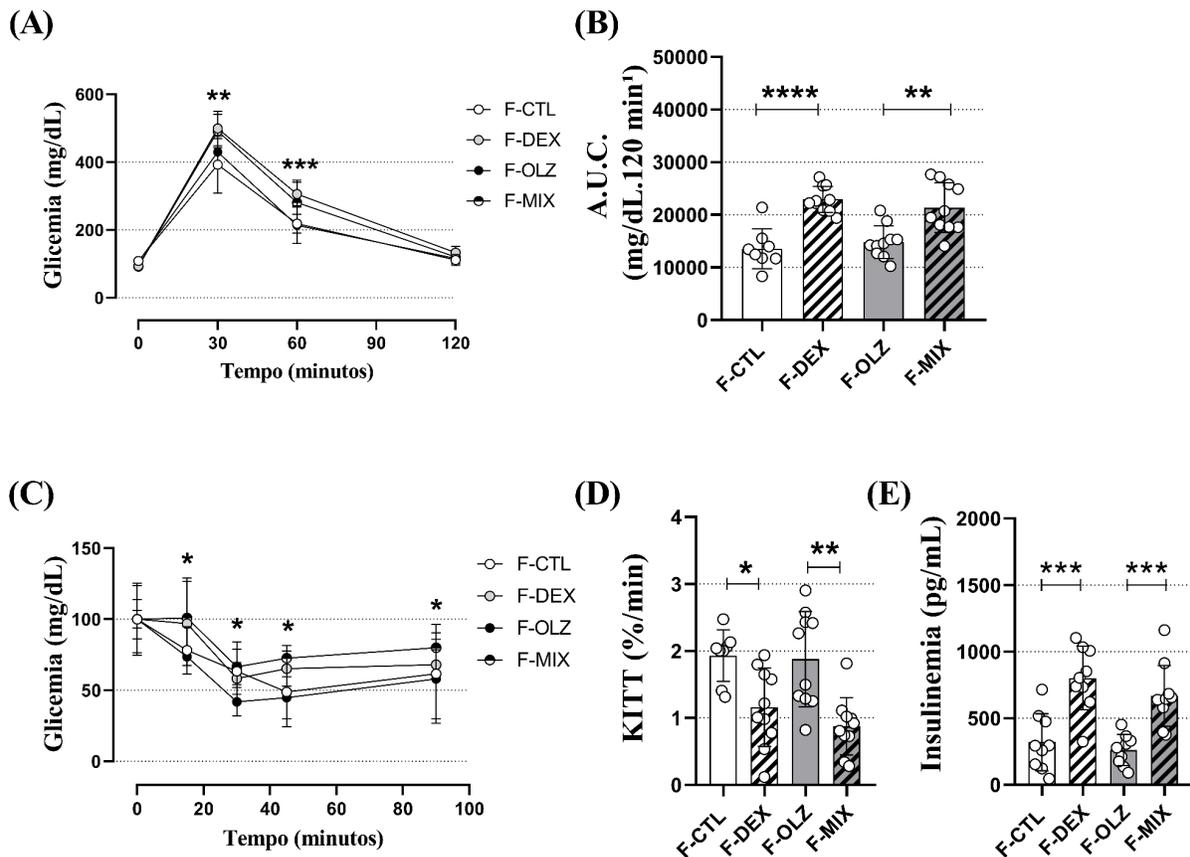
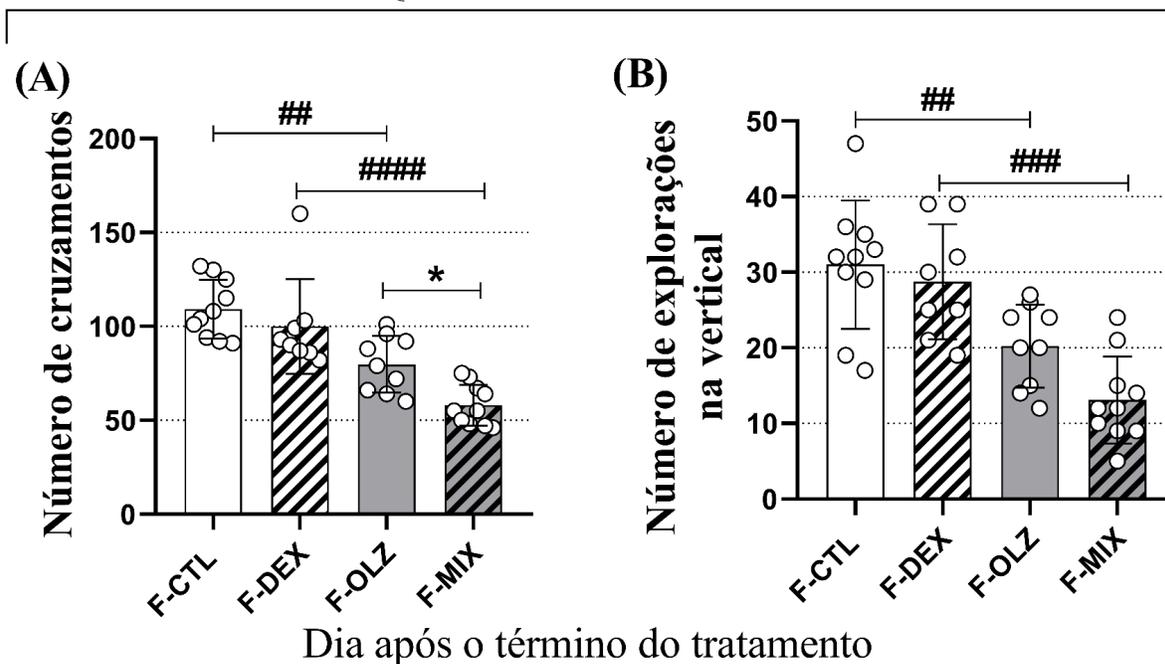


Figura 5: Metabolismo glicêmico. Glicemia durante IPGTT (A). A área sob a curva de ipGTT (B). Glicemia durante ipITT (C). A razão da taxa constante de diminuição da glicose (KITT) (D). Insulina Plasmática após a eutanásia (E). Os resultados são expressos como média \pm SD (A-E). Utilizado ANOVA de duas vias, com pós teste de Tukey. O asterisco (*) indica uma diferença significativa causada pela DEX.. A significância adotada foi * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

4.3 O tratamento com olanzapina reduziu a mobilidade dos animais. Um dos efeitos indesejáveis causados pelo tratamento com a OLZ é a sonolência descrita em humanos, porém sem medidas em modelos animais. Procuramos avaliar se esses animais apresentavam esse sintoma de forma aguda ou crônica avaliando-os em dois momentos. No quarto dia de tratamento, este teste foi realizado 1 h após o tratamento. Observou-se que esses animais apresentaram menor mobilidade, ocasionada pelo tratamento isolado com olanzapina ou combinado, o grupo F-OLZ com redução de 27% e o grupo F-MIX 47% (**Fig. 6A**), bem como diminuição de 34% e 58% respectivamente, do comportamento do tipo exploratório, quando comparados ao grupo controle (**Fig 6B**). Esse comportamento se manteve após o término do tratamento onde os animais do grupo F-OLZ apresentaram redução de 23% e o grupo F-MIX de 45% (**Fig 6C**). Somente o grupo F-MIX apresentou menos comportamento exploratório (-67%) (**Fig 6D**), quando comparado ao grupo controle. Um vídeo representativo do teste pode ser acessado em: <https://youtu.be/vzVnpubZh8Q>

Quarto dia de tratamento



Dia após o término do tratamento

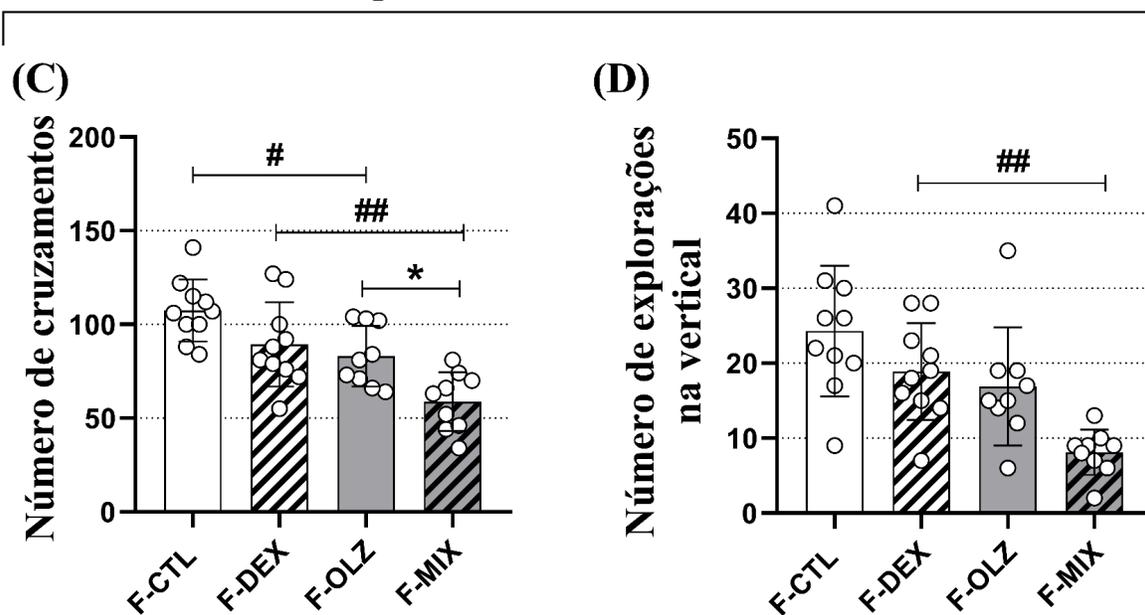


Figura 6: *Campo aberto*. Número de cruzamentos durante o teste de campo aberto no quarto dia de tratamento (A). Número de criações durante o teste de campo aberto no quarto dia de tratamento (B). Número de cruzamentos durante o teste de campo aberto após o tratamento (C). Número de criações durante o teste de campo aberto após o tratamento (D). Os resultados são expressos como média ± SD (A-D). Utilizado ANOVA de duas vias, com pós teste de Tukey. O asterisco (*) indica uma diferença significativa causada pela DEX. A cerquilha (#) indica uma diferença significativa causada por OLZ. A significância adotada foi * ou # p < 0,05, ## p < 0,01.

4.4 O tratamento concomitante com olanzapina e dexametasona levou à redução do armazenamento de gordura retroperitoneal, mas somente o tratamento com dexametasona alterou a massa do baço, rins, fígado e adrenais. Medimos os três depósitos de gordura mais comuns onde não constatamos alteração nos depósitos omental e perigonadal (Tabela 6). Contudo, o grupo F-MIX teve 20% a menos de massa para a gordura retroperitoneal. O tratamento com a dexametasona de forma isolada ou combinada levou à redução da massa do baço em cerca de 45% para F-DEX e F-MIX, 23% menos massa das glândulas adrenais para F-DEX e 12% para F-MIX, aumento da massa do fígado em 26% para F-DEX e 33% para F-MIX. Também foi observado aumento de 14% da massa renal apenas no grupo F-MIX. Não houve alteração na massa pancreática.

Tabela 6: Massa relativa dos órgãos.

	F-CTL	F-DEX	F-OLZ	F-MIX
¹ Gordura perigonadal	2.5 ± 0.85	2.6 ± 0.83	2.5 ± 0.63	2.6 ± 0.58
¹ Gordura retroperitoneal	1.5 ± 0.54	1.9 ± 0.43	1.4 ± 0.32	1.2 ± 0.35 # *
¹ Gordura omental	0.2 ± 0.08	0.3 ± 0.13	0.2 ± 0.07	0.3 ± 0.07
¹ Baço	0.2 ± 0.02	0.1 ± 0.02 ***	0.2 ± 0.02	0.1 ± 0.02 ***
¹ Rins	0.7 ± 0.05	0.8 ± 0.09	0.7 ± 0.05	0.8 ± 0.06 **
¹ Pâncreas	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.09	0.4 ± 0.07	0.5 ± 0.06
¹ Fígado	2.7 ± 0.22	3.4 ± 0.40 ***	2.6 ± 0.19	3.6 ± 0.35 ****
² Adrenais	33.5 ± 5.45	25.7 ± 2.89 ***	34.0 ± 3.35	29.4 ± 3.84 *

Massa do órgão normalizada pela massa corporal (g/g b.m.)⁽¹⁾. Massa do órgão normalizada pela massa corporal (mg/g b.m.)⁽²⁾. Os resultados são expressos como média ± DP. Utilizado ANOVA de duas vias, com pós teste de Tukey. O asterisco (*) indica uma diferença significativa causada pela DEX. A cerquilha (#) indica uma diferença significativa causada por OLZ. . A significância adotada foi * ou # p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 e **** p < 0,0001.

4.5 O tratamento combinado de olanzapina e dexametasona não alterou o trânsito intestinal ou o esvaziamento gástrico. Um outro efeito indesejável causado pelo tratamento com a olanzapina é a constipação, causada por seus efeitos anti-colinérgicos. Por isso, avaliamos o trânsito intestinal e ambos os grupos que receberam OLZ (F-OLZ e F-MIX) tiveram um menor percentual de intestino percorrido pelo corante, mostrado por um retardo no deslocamento do corante (**Fig 7A**). Não observamos alterações no esvaziamento gástrico dos grupos experimentais (**Fig 7B**).

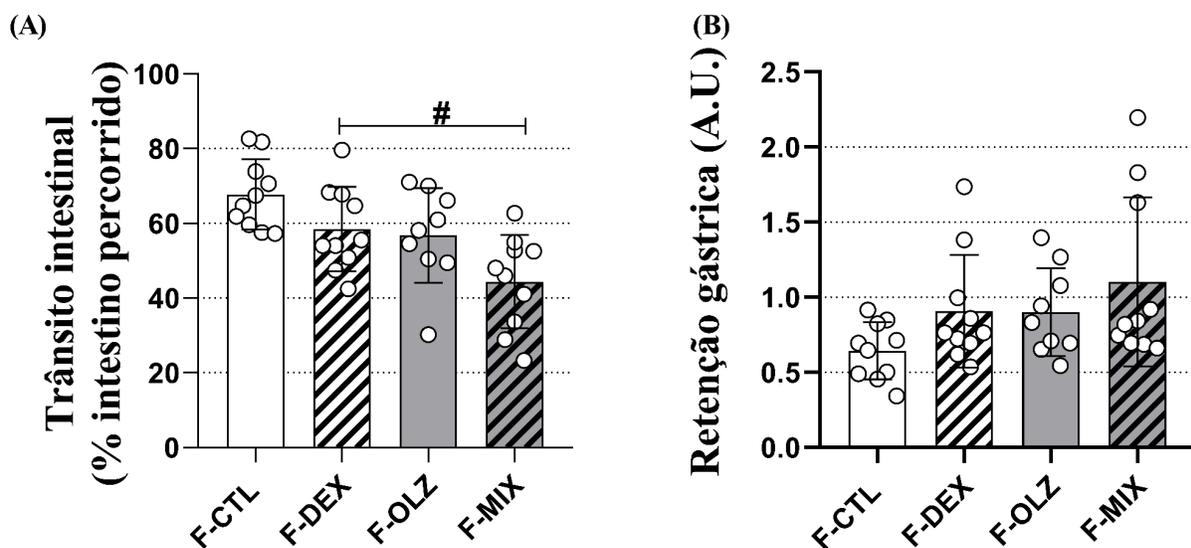


Figura 7: *Motilidade gastrointestinal.* Trânsito intestinal (A). Esvaziamento gástrico (B). Liberação hepática de triacilglicerol (C). Os resultados são expressos como média \pm SD (A e B). Utilizado ANOVA de duas vias, com pós teste de Tukey. A cerquilha (#) indica uma diferença significativa causada por OLZ. A significância adotada foi # $p < 0,05$.

4.6 O tratamento combinado com olanzapina e dexametasona exacerbou a exportação hepática de TG e a colesterolemia causada pela dexametasona. Avaliamos a tolerância lipídica e a exportação e depuração de triacilglicerol hepático para investigar possíveis alterações do metabolismo lipídico. No oLTT observamos que há intolerância aos lipídeos no grupo F-DEX, representado pelo aumento dos níveis de triacilglicerol plasmático durante o teste, que aparecem nas medições de 2, 3 e 4 horas após a administração do óleo (**Fig 8A**). No experimento com inibição da LPL encontramos maiores valores de TG plasmático no grupo F-MIX (**Fig B**) que coincide com maior exportação hepática de TG (+178%) (**Fig 8C**) e menores valores de depuração de TG (-35%, efeito da dexametasona), quando comparados com o grupo F-CTL (**Fig 8D**). No painel de histologia, podemos observar a presença de gotículas lipídicas causadas pelo tratamento com dexametasona, nos grupos F-DEX e F-MIX (**Fig 8E**) que corresponde igualmente à maiores valores de TG plasmático e hepático (**Fig. 8F e I, respectivamente**). Observamos um aumento de 105% e 33% nos valores de colesterol plasmático no grupo F-MIX, quando comparado com F-DEX e F-OLZ respectivamente (**Fig 8G**). Houve também um aumento do armazenamento de glicogênio no fígado, sendo este de 137% no grupo F-DEX e de 168% em F-MIX, causado pelo tratamento com DEX (**Fig 8J**). A quantificação das

transaminases hepáticas no plasma revela valores mais elevados de alanina aminotransferase (**Fig 8H**) apenas nos grupos tratados com dexametasona, sendo o aumento de 156% no grupo F-DEX e 193% para F-MIX, mas não de aspartato aminotransferase (**Fig 8K**).

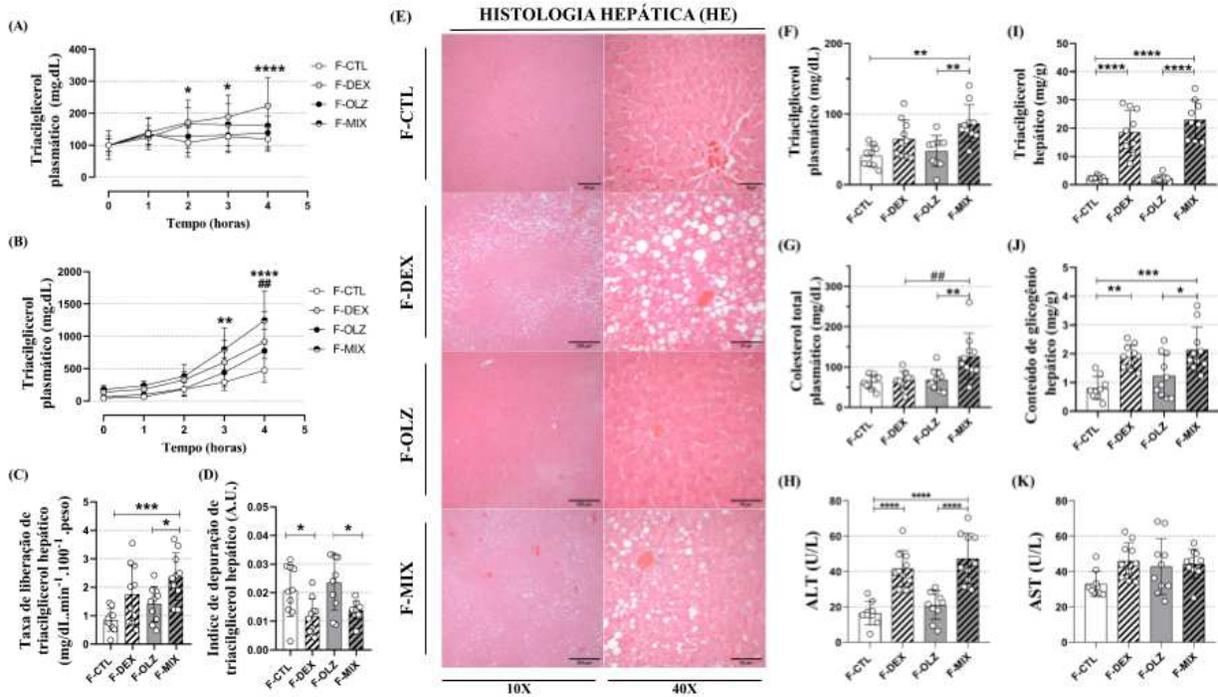


Figura 8: Metabolismo Hepático e lipídico. Triacilglicerol plasmático durante o teste de tolerância lipídica (A). Triacilglicerol plasmático durante a avaliação da exportação e eliminação hepática de VLDL (B). Liberação hepática de triacilglicerol (C). Índice de depuração de triacilglicerol hepático (D). Histologia hepática (E). Triacilglicerol plasmático após eutanásia (F). Colesterol plasmático após eutanásia (G). Conteúdo hepático de triacilglicerol (H). Conteúdo de glicogênio hepático após a eutanásia (I). Alanina aminotransferase plasmática (J). Aspartato aminotransferase plasmática (K). Os resultados são expressos como média \pm SD (A-K). Utilizado ANOVA de duas vias, com pós teste de Tukey. O asterisco (*) indica uma diferença significativa causada pela DEX. A cerquilha (#) indica uma diferença significativa causada por OLZ. * ou # $p < 0,05$, ** ou ## $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$.

4.7 O tratamento concomitante com olanzapina e dexametasona não exacerbou o impacto na massa endócrina do pâncreas causado pelo GC. Por fim, avaliamos se o tratamento com a olanzapina teria algum efeito sobre a massa de ilhotas pancreáticas. Apenas os animais do grupo F-DEX apresentaram aumento da massa endócrina relativa (+219%) (**Fig 9A**), da massa absoluta (197%) (**Fig 9B**) e da massa endócrina normalizada pela massa corporal (231%) (**Fig 9C**). A

Figura 9D mostra imagens representativas do pâncreas coradas com eosina e hematoxilina para exemplificar a hipertrofia das ilhotas causada pelo tratamento com dexametasona.

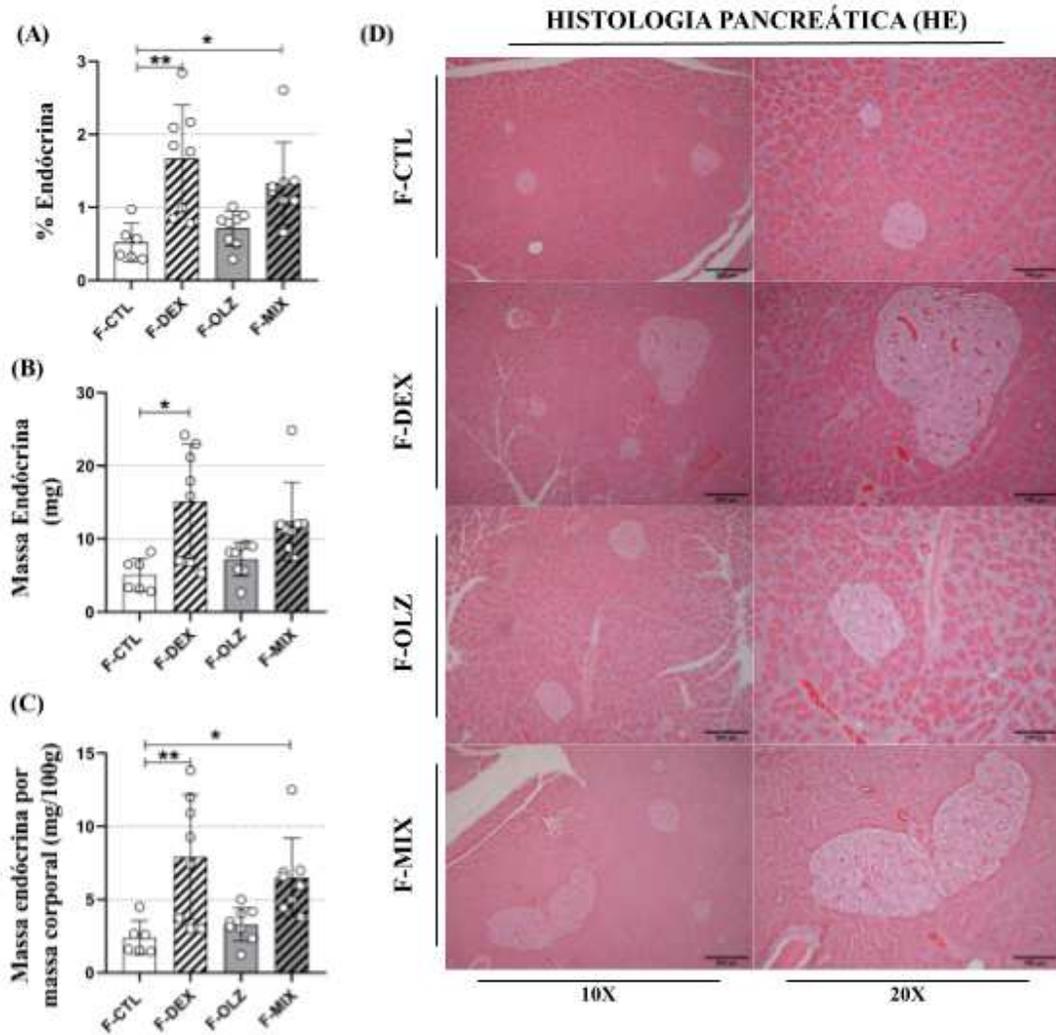


Figura 9: Morfometria do Pâncreas. Porcentagem endócrina (A). Massa Endócrina (B). Massa endócrina por massa corporal (C). Histologia do pâncreas (D). Os resultados são expressos como média \pm SD (A-C). Utilizado ANOVA de duas vias, com pós teste de Tukey. O asterisco (*) indica uma diferença significativa causada pela DEX. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

5. Discussão

A quimioterapia pode trazer inúmeros efeitos colaterais, mas é utilizada por seu efeito imunossupressor, relação conhecida como custo-benefício de qualquer medicação. Entre essas repercussões, inclui-se a êmese nos pacientes em tratamento, que também pode ser atenuada por meio de coquetéis antieméticos visando maior adesão ao tratamento. Infelizmente, esses coquetéis também trazem seus potenciais efeitos adversos. O tratamento isolado, com dexametasona (ex.: doenças inflamatórias) ou olanzapina (ex.: depressão), em outros contextos já é repensado quando o paciente possui alguma comorbidade, como obesidade ou diabetes, devido seus efeitos diabetogênicos. Neste estudo, avaliamos uma combinação pouco abordada na literatura, do uso concomitante de dexametasona e olanzapina com doses equiparáveis às utilizadas para fins terapêuticos. Além disso, há também o período, que seria algo aproximado ao de um ciclo de quimioterapia (embora os pacientes possam vir a se submeter à alguns ciclos durante o tratamento). No geral, demonstramos que o tratamento combinado resultou em: 1) maior letargia, 2) redução do depósito de gordura retroperitoneal, 3) aumento da exportação hepática de triacilglicerol (TG) e 4) aumento dos valores de colesterol total plasmático.

O tratamento combinado, ou com olanzapina isolada, não modificou a massa corporal ou a ingesta alimentar em nosso modelo. Os estudos em humanos sob tratamento com olanzapina apontam ganho de peso, associado ao aumento da massa adiposa, mas, é importante ressaltar que são estudos que avaliam períodos de tratamento prolongados. Isso pode ser exemplificado pelo trabalho de Wu e colaboradores (2006), onde foram avaliados humanos tratados com 10 a 20 mg por 8 semanas e tiveram ganho de peso corpóreo e do IMC. Já nos modelos animais, o ganho de peso não é consensual. Na literatura encontramos evidência de comportamento hiperfágico, promovido pela olanzapina, em camundongos fêmeas com ganho de peso, quando tratadas com olanzapina na ração (50 mg de olanzapina composta/kg de ração comum) por seis semanas (LORD *et al.*, 2017). Em ratas, é possível encontrar tanto inexistência de efeito da olanzapina (7,5 mg por 28 dias) (CINTOH *et al.*, 2008), quanto o efeito sobre o ganho de peso associado a maior adiposidade (8 mg por 8 semanas) (GUO *et al.*, 2021). Em nosso modelo com olanzapina, seja o grupo F-OLZ ou F-MIX, essa alteração não foi observada, podendo ser interpretado pelo curto período de tratamento do nosso protocolo. A dose que trabalhamos é equivalente as doses utilizadas nos estudos murinos, mas temos a sobreposição dos efeitos anorexígenos da

dexametasona administrada em nosso estudo. Quanto a redução na massa corporal e ingestão alimentar em ratas tratadas com dexametasona, está de acordo com os resultados esperados, já demonstrados em outros estudos (RAFACHO *et al*, 2008; SANTOS *et al*, 2014). Tal consequência se justifica com o efeito anorexígeno da insulina e leptina no hipotálamo, que leva a uma redução da ingestão alimentar, gerando a perda de peso, uma vez que esses ratos desenvolvem níveis mais elevados de insulina plasmática e de leptina (GOMES *et al*, 2019).

O tratamento com olanzapina não resultou em alterações na homeostase glicêmica, nem exacerbou os efeitos adversos causados pelo tratamento com o GC nas ratas. Os dados oriundos de modelos com roedores demonstram que a olanzapina pode provocar desbalanços na homeostase glicêmica de forma dose-dependente (2,5, 5, 10 mg/kg), como intolerância à glicose e resistência periférica à insulina, uma hora após a administração do fármaco (NAGATA *et al*, 2016). O tempo de tratamento também segue sendo um fator preponderante no aparecimento de alterações glicêmicas. Trabalhos que utilizam doses entre 2 e 7,5 mg/kg/dia com tratamentos por períodos prolongados (variando de 2 a 8 semanas), constatam intolerância à glicose e resistência à insulina, independente do sexo. Tal consequência deriva da diminuição das ações hepáticas da Akt e da proteína cinase ativada por AMP (AMPK), fosforilação do substrato do receptor de insulina IRS-1, aumento na interleucina-6 sérica, redução da translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) para a membrana para transporte de glicose no músculo esquelético, e nos hepatócitos leva à uma redução da produção de glicogênio mediada pelos receptores de 5-HT2 (CHINTOH *et al*, 2008; YANG *et al*, 2019; REN *et al*, 2019). Em nosso modelo experimental o tratamento com olanzapina não foi suficiente para alterar a homeostase glicêmica, por outro lado, nossos dados referentes ao tratamento com dexametasona corroboram com a literatura. Os animais apresentaram intolerância à glicose e menor resposta à ação da insulina sugerindo um comprometimento efetivo da homeostase da glicose (VIANA *et al*, 2006; SANTOS *et al*, 2014). Os GCs agem indiretamente nas células betas pancreáticas por meio de alterações no metabolismo oxidativo da glicose, oscilação dos níveis de cálcio intracelular, por vias de amplificação envolvendo proteínas PKA e PKC, estresse do retículo endoplasmático e aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (PASIEKA & RAFACHO, 2016). Além disso, o tratamento *in vivo* com a dexametasona causa alterações em tecidos periféricos, como a resistência à insulina, maior ativação da gliconeogênese hepática e redução da captação de

glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo (RAFACHO *et al*, 2008; SIVABALAN, RENUKA, MENON, 2008; PASIEKA & RAFACHO, 2016).

O tratamento combinado exacerbou a letargia causada pelo tratamento isolado com a olanzapina. A letargia é um dos efeitos adversos da Olanzapina em humanos que mais causa a descontinuidade do tratamento, e é referenciado pelos pacientes como sedação, fadiga ou sonolência excessiva (DIJKSTRA *et al*, 2018; STASSINOS & KLEIN-SCHWARTZ, 2017). Esse efeito é causado pela afinidade do fármaco nos receptores histamínicos (H1), agindo como um sedativo. Já em roedores, a letargia causada pelo TTO com olanzapina é validada por meio de redução da atividade locomotora e do comportamento tipo exploratório (MOHAMMED *et al*, 2012). Nossos dados oriundos do campo aberto, que nos permite identificar esse componente locomotor, vão ao encontro da literatura e demonstramos que esse efeito sedativo se dá tanto de forma aguda como de forma tardia ao tratamento. O tratamento isolado de dexametasona não foi suficiente para alterar a atividade locomotora durante o teste no grupo F-DEX, mas as fêmeas do grupo F-MIX tiveram uma piora na letargia quando comparado com o grupo F-OLZ, mostrando que a dexametasona pode influenciar este parâmetro quando combinada com a olanzapina. Essa ação da dexametasona pode ter relação com a redução da massa muscular e consequente força locomotora, como demonstrado em ratos tratados com dexametasona por 10 dias na dose de 50 µg/100 g (ARU *et al*, 2019). Neste trabalho os autores associaram a fadiga relatada por pacientes com a redução de massa muscular, desse modo, poderia atuar de forma aditiva a ação sedativa da olanzapina no teste do campo aberto observado no grupo F-MIX.

O tratamento combinado não exacerba o retardo no trânsito intestinal oriundo do tratamento com olanzapina, ao passo que o esvaziamento gástrico não foi alterado por nenhum tratamento. Pacientes tratados com olanzapina queixam-se de constipação, efeito adverso relacionado com a dose utilizada (KELLY *et al*, 2006; KENNEDY *et al*, 2003) e decorrente da ação anticolinérgica do fármaco (HERT *et al*, 2011). Além de agir nos receptores muscarínicos, a olanzapina age nos receptores 5-HT, e acredita-se que esse receptor tem uma relação indireta ao funcionamento do sistema colinérgico, desencadeando então esse sintoma (KENNEDY *et al*, 2000). Porém, somente o tratamento com olanzapina não foi suficiente para causar essa alteração, visto que apenas o grupo F-MIX a apresenta. Embora não tenhamos interação, acreditamos que a DEX pode ter influenciado esse parâmetro. A dexametasona aumenta a expressão dos receptores M2, diminuindo a liberação de acetilcolina (ZHOU, FRYER, JACOBY,

2001), porém, de forma isolada também não é capaz de causar este sintoma. No melhor de nosso entendimento, somos os primeiros a avaliar o trânsito intestinal e o esvaziamento gástrico nesse contexto metabólico com a olanzapina em modelos murinos. Apesar de não encontrarmos alteração na taxa de esvaziamento gástrico, identificamos hipomotilidade do intestino delgado no grupo F-MIX.

Dos dados de massa de órgãos, encontramos apenas redução do depósito de gordura retroperitoneal no grupo F-MIX. Acreditamos que tenha ocorrido um efeito aditivo dos fármacos, já que é encontrado evidências de lipólise aumentada pelo tratamento com dexametasona no tecido adiposo branco (D'SOUZA *et al*, 2012) e, também, pelo tratamento com olanzapina (MEDAK *et al*, 2019). Já os animais tratados apenas com DEX, apresentam hipotrofia adrenal por atenuação da atividade do eixo HPA, além do baço, pela imunossupressão das respostas imunológicas. Tais efeitos já foram descritos neste modelo animal no passado por outros grupos e pelo nosso (ROOMAN *et al*, 1999; SANTOS *et al*, 2014; NATIVIDADE DA SILVA *et al*, 2019), que não foram alterados pelo tratamento com olanzapina.

Apenas o tratamento isolado com dexametasona resultou em intolerância aos lipídeos, não tendo influência da olanzapina sobre este parâmetro. No oLTT temos um cenário semelhante ao estado pós-prandial, em que as lipoproteínas ricas em TG, como quilomícrons, compreendendo 85-90% de TG e contendo apolipoproteína (ApoB), são produzidos nos enterócitos e atingem a circulação sistêmica, a partir do ducto torácico. A lipoproteína lipase (LPL) ancorada nas células endoteliais, hidrolisa o TG no endotélio vascular, obtendo ácidos graxos não esterificados e remanescentes (ROSS & MARAIS, 2014; TAN *et al*, 1995). Os GCs contribuem para o acúmulo de TG no fígado, por causarem uma redução da degradação da ApoB e diminuição na expressão e atividade da triacilglicerol hidrolase hepática, que por sua vez leva à redução da lipólise de TGs. A combinação de síntese aumentada de TG, e o relativo aumento na secreção de VLDL pelo excesso de GC, resulta em acúmulo de TG hepático. A elevação de TG e VLDL plasmático induzida por GC é mediada em parte pelo aumento da secreção de VLDL pelo fígado (RAHIMI; RAJPAL; ISMAIL-BEIGI, 2020).

Quando entramos com o poloxamer para causar a inibição da atividade da LPL, com os animais em jejum, esse bloqueio revela a secreção hepática do TG para a circulação. Com isso, foi observado a velocidade de liberação hepática, obtida pela acumulação subsequente de TG plasmático, que esteve maior apenas no grupo que recebeu o tratamento combinado. O excesso

de GCs, tanto em humanos como em animais, resulta em aumento significativo nos níveis plasmáticos de TG contidos na lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (BRINDLEY, 1981; CHOI & GINSBERG, 2011). Em hepatócitos isolados de rato, a incubação com dexametasona aumentou a secreção de triglicerídeos no meio, em partículas com propriedades de VLDL (MANGIAPANE & BRINDLEY, 1986). Os GCs aumentam os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres (AGL), por estimularem a lipólise em alguns depósitos de tecido adiposo, e também a captação de AGL pelo fígado, onde essas moléculas são convertidas em TGs e depositados em gotículas de lipídios. Alguns dos TGs ressintetizados ligam-se a ApoB no retículo endoplasmático, para formar partículas de VLDL, que são concentradas no aparelho de Golgi e secretadas como VLDL (DOLINSKY *et al*, 2004). Os GCs estimulam a síntese de AGL hepáticos, podendo resultar no acúmulo de TGs hepático, bem como em maior secreção de VLDL (BRINDLEY, 1981; COLE *et al*, 1982; DOLINSKY *et al*, 2004 ;COLE *et al*, 1982). A elevação induzida por GC de triglicerídeos plasmáticos e VLDL é mediada pelo aumento da secreção de VLDL pelo fígado. No entanto, o tratamento isolado com DEX parece não ter sido suficiente para provocar essa alteração (F-DEX x F-CTL $p = 0.056$), então, o tratamento com a olanzapina parece trazer a tona essa alteração. O tratamento com a olanzapina tem sido relacionada com alterações no metabolismo hepático de lipídeos, via ApoA e ApoC, além de redução da atividade da LPL. Porém, essas alterações metabólicas no tratamento isolado com olanzapina em humanos estão associadas apenas à mudanças modestas nos lipídeos plasmáticos (SMITH *et al*, 2007).

A partir deste mesmo teste, também obtivemos os dados de depuração hepática de TG. Então, o tratamento combinado não exacerbou a redução da depuração ocasionada pelo tratamento com dexametasona. Os níveis mais baixos de depuração nos grupos que receberam DEX, sugerem uma capacidade reduzida do fígado de remover o TG circulante. As proteínas LPR e LDL-R são dois receptores expressos no fígado, estes são responsáveis para metabolismo lipídico e para depuração de proteínas plasmáticas (MOTTA *et al*, 2018). A dexametasona reduz a expressão do receptor de LDL no fígado, logo, isso levaria à menor depuração hepática, observada nesses animais (LI *et al*, 2020), parâmetro esse não influenciado pelo tratamento com olanzapina.

Outro conjunto conhecido de parâmetros metabólicos que são afetados pelo tratamento com GC, que não foi influenciado pelo tratamento combinado ou isolado com olanzapina, inclui

TG hepático acompanhado da histologia hepática (GOMES *et al*, 2019; NATIVIDADE DA SILVA *et al*, 2019). O tratamento com dexametasona aumentou os níveis de TG hepático e plasmático, provavelmente oriundos da taxa de lipólise no tecido adiposo aumentada e redução da beta oxidação de ácidos graxos (D'SOUZA *et al*, 2012). Observamos um aumento do colesterol plasmático no grupo que recebeu o tratamento combinado, levado pelo tratamento com olanzapina e parece envolver as vias bioquímicas SREBP, que podem ser alteradas por uma variedade de SGA (CAI *et al*, 2015). A olanzapina pode provocar uma regulação positiva significativa de SREBP-1 e SREBP-2 e seus genes-alvo downstream, levando ao aumento da síntese de lipídios e colesterol. Mesmo uma única injeção intraperitoneal de olanzapina pode induzir a elevação de AGL séricos (JASMIN *et al*, 2012). Como já comentado anteriormente os GCs levam à um aumento da lipólise no tecido adiposo, com isso, também elevam os níveis circulantes de AGL. Foi demonstrado que os AGL plasmáticos elevados reduzem a degradação do glicogênio e estimulam a gliconeogênese hepática, isso explicaria o aumento de glicogênio no fígado (SPRANGERS *et al*, 2001). Essa mudança estrutural do fígado, com o aumento de glicogênio e lipídios, pode causar o comprometimento da função hepática. A ALT é encontrada principalmente no citoplasma do hepatócito, enquanto que 80% da AST está presente na mitocôndria. Em dano hepatocelular leve, a forma predominante no soro é a citoplasmática, que condiz com os nossos resultados de ALT, enquanto as elevações de AST aparecem em danos mais crônicos.

O tratamento combinado ou isolado com olanzapina não influenciou a massa de ilhotas no pâncreas; efeitos que foram decorrentes da ação da dexametasona. A literatura traz que o TTO com olanzapina pode levar à alterações morfológicas nas ilhotas em protocolos estendidos, ratos machos tratados por 14 semanas com progressão de dose (dose inicial de 5 mg/kg/dia e final 15 mg/kg/dia) tiveram um aumento na massa de ilhotas, não por hipertrofia ou proliferação celular, mas induzido por fibrose (SHAH *et al*, 2016). Quando utilizado ratas ovariectomizadas, tratadas com OLZ (2 mg/kg/dia por 8 semanas), estes animais eram resistentes à ação da insulina, e apresentavam menor porcentagem de células (PARK *et al*, 2010). A partir dos trabalhos com GC existentes na literatura, observamos que em um primeiro momento temos um aumento da produção de insulina, pela hipersecreção nas células-beta pancreáticas. Quando temos um insulto ou tratamento prolongados, só aumento da resposta secretória de insulina não é suficiente para tentar vencer o quadro de resistência à insulina e intolerância à glicose, o que leva à um aumento

da proliferação celular, resultando um aumento da massa endócrina (RAFACHO et al, 2011). Em nossos animais, observamos diminuição da sensibilidade à insulina, demonstrada no ipITT, e pelo cálculo da constante de decaimento, acompanhada por um aumento nas concentrações plasmáticas de insulina e um aumento na massa relativa das ilhotas pancreáticas, ilustrado na histologia pancreática nos grupos que receberam o TTO com DEX. Embora não tenhamos avaliado a secreção de insulina in vivo, a hipersecreção de insulina pós eutanásia observada nas ratas fêmeas hiperinsulinêmicas não foi suficiente para prevenir a intolerância à glicose, e isso é apoiado por estudos anteriores (SANTOS et al, 2014; GOMES et al, 2019).

Nosso estudo possui limitações quanto a transposição para o contexto clínico, pois utilizamos animais saudáveis e considerados jovens adultos. Quando pensamos em pacientes sujeitos à quimioterapia temos que levar em consideração a idade do paciente, por ser uma doença que possui maior incidência em idosos, e também pelo fato de não considerarmos todo o contexto terapêutico do paciente que vai da presença de uma neoplasia ao rol de fármacos utilizados não apenas com o intuito antiemético (ex., coquetel quimioterápico). Ainda, o tempo utilizado em nosso trabalho foi referente à um ciclo de quimioterapia, quando na realidade esses pacientes costumam passar por mais de um ciclo. Assim, teríamos que levar em consideração se pode ocorrer a reversibilidade das alterações encontradas, e se as mesmas seriam agravadas com a repetição deste ciclo.

6. Conclusão

Este trabalho demonstrou que o tratamento concomitante de olanzapina com a dexametasona não exacerba os efeitos diabetogênicos do GC sobre a homeostase glicêmica, mas acentua alguns distúrbios no metabolismo lipídico, como aumento da concentração plasmática de colesterol total e maior exportação hepática de triacilglicerol acompanhada de menor depuração hepática em ratas fêmeas tratadas. Além disso, resulta em comportamento letárgico mais acentuado. Apesar dos efeitos do tratamento combinado sobre o metabolismo lipídico não serem negligenciáveis, foi possível revelar que o uso concomitante de dexametasona e olanzapina não impacta sobre os parâmetros glicêmicos reforçando seu uso nos coquetéis antiemético.

7. Referências

A

AAPRO, Matti S.; ALBERTS, Davids.. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 11-14, dez. 1981. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00258206>.

ABDELMANNAN, Dima; TAHBOUB, Rundsara; GENUTH, Saul; ISMAIL-BEIGI, Faramarz. Effect of Dexamethasone on Oral Glucose Tolerance in Healthy Adults. *Endocrine Practice*, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 770-777, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.4158/ep09373.or>.

ARU, Maire; ALEV, Karin; PEHME, Ando; PURGE, Priit; ÖNNIK, Lauri; ELLAM, Anu; KAASIK, Priit; SEENE, Teet. Changes in Body Composition of Old Rats at Different Time Points After Dexamethasone Administration. *Current Aging Science*, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 255-260, 22 abr. 2019. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1874609812666190114144238>.

B

BALLON, Jacob s; PAJVANI, Utpal B; MAYER, Laurel Es; FREYBERG, Zachary; FREYBERG, Robin; CONTRERAS, Ignacio; ROSENBAUM, Michael; LEIBEL, Rudolph L; A LIEBERMAN, Jeffrey. Pathophysiology of drug induced weight and metabolic effects: findings from an rct in healthy volunteers treated with olanzapine, iloperidone, or placebo. *Journal Of Psychopharmacology*, [S.L.], v. 32, n. 5, p. 533-540, 15 fev. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881118754708>.

BECKER, Juliana; NARDIN, Jeanine Marie. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 18-22, dez. 2011.

BESSE, Christine; NICOD, Nathalie; TAPPY, Luc. Changes in Insulin Secretion and Glucose Metabolism Induced by Dexamethasone in Lean and Obese Females. *Obesity Research*, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 306-311, fev. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2005.41>.

BINNERT, C; RUCHAT, S; NICOD, N; TAPPY, L. Dexamethasone-induced insulin resistance shows no gender difference in healthy humans. *Diabetes & Metabolism*, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 321-326, set. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70123-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70123-4).

BOUMPAS, Dimitrios T.. Glucocorticoid Therapy for Immune-Mediated Diseases: basic and clinical correlates. *Annals Of Internal Medicine*, [S.L.], v. 119, n. 12, p. 1198, 15 dez. 1993. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007>.

BRINDLEY, D. N.. Regulation of Hepatic Triacylglycerol Synthesis and Lipoprotein Metabolism by Glucocorticoids. *Clinical Science*, [S.L.], v. 61, n. 2, p. 129-133, 1 ago. 1981. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/cs0610129>.

BRINGEL, Simone de Siqueira; AMORIM JÚNIOR, Ademar Afonso de; AMORIM, Marleyne José Afonso Accioly Lins; BRITO, Lorena Tavares; MORAIS, Rosana Nogueira; TORRES, Sandra Maria de; TENORIO, Bruno Mendes; SILVA JUNIOR, Valdemiro Amaro da. Endocrine and testicular changes induced by olanzapine in adult Wistar rats. *Journal Of Applied Toxicology*, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 24-31, 21 jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.1702>.

BURÉN, J.; LAI, Y.C.; LUNDGREN, M.; ERIKSSON, J.W.; JENSEN, J.. Insulin action and signalling in fat and muscle from dexamethasone-treated rats. *Archives Of Biochemistry And Biophysics*, [S.L.], v. 474, n. 1, p. 91-101, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2008.02.034>.

C

CAI, H L; TAN, Q y; JIANG, P; DANG, R L; XUE, Y; TANG, M M; XU, P; DENG, Y; LI, H D; YAO, J K. A potential mechanism underlying atypical antipsychotics-induced lipid disturbances. *Translational Psychiatry*, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 661-661, out. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2015.161>.

CALLAGHAN, John T.; BERGSTROM, Richard F.; PTAK, Louis R.; BEASLEY, Charles M.. Olanzapine. *Clinical Pharmacokinetics*, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 177-193, 1999. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199937030-00001>.

CARNEIRO, Norton Moritz. *Acupuntura na Prevenção e Tratamento de Náusea e Vômitos*. São Paulo: Colégio Médico de Acupuntura, 2007.

CHIMIN, P.; FARIAS, T. da S. M.; TORRES-LEAL, F. L.; BOLSONI-LOPES, A.; CAMPAÑA, A. B.; ANDREOTTI, S.; LIMA, F. B.. Chronic glucocorticoid treatment enhances lipogenic activity in visceral adipocytes of male Wistar rats. *Acta Physiologica*, [S.L.], v. 211, n. 2, p. 409-420, 13 fev. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apha.12226>.

CHINTOH, Araba F.; MANN, Steve W.; LAM, Tony K.T.; GIACCA, Adria; REMINGTON, Gary. Insulin resistance following continuous, chronic olanzapine treatment: an animal model. *Schizophrenia Research*, [S.L.], v. 104, n. 1-3, p. 23-30, set. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.006>.

CHOI, Sung Hee; GINSBERG, Henry N. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. **Trends In Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 22, n. 9, p. 353-363, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2011.04.007>.

COLE, T.G.; WILCOX, H.G.; HEIMBERG, M. Effects of adrenalectomy and dexamethasone on hepatic lipid metabolism. *J Lipid Res*. 1982 Jan;23(1):81-91. PMID: 7057114.

CUNNINGHAM, Jacobi I; EYERMAN, David J; TODTENKOPF, Mark s; DEAN, Reginald L; DEEVER, Daniel R; SANCHEZ, Connie; NAMCHUK, Mark. Samidorphan mitigates olanzapine-induced weight gain and metabolic dysfunction in rats and non-human primates. *Journal Of Psychopharmacology*, [S.L.], v. 33, n. 10, p. 1303-1316, 11 jul. 2019. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881119856850>.

D

D'SOUZA, Anna M.; BEAUDRY, Jacqueline L.; SZIGIATO, Andrei A.; TRUMBLE, Stephen J.; SNOOK, Laelie A.; BONEN, Arend; GIACCA, Adria; RIDDELL, Michael C.. Consumption of a high-fat diet rapidly exacerbates the development of fatty liver disease that occurs with chronically elevated glucocorticoids. *American Journal Of Physiology-Gastrointestinal And Liver Physiology*, [S.L.], v. 302, n. 8, p. 850-863, 15 abr. 2012. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00378.2011>.

DENG, Chao; LIAN, Jiamei; PAI, Nagesh; HUANG, Xu-Feng. Reducing olanzapine-induced weight gain side effect by using betahistine: a study in the rat model. *Journal Of Psychopharmacology*, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 1271-1279, 13 jun. 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881112449396>.

DIJKSTRA, Maryanne et al. Venous thrombosis during olanzapine treatment: a complex association. *The Netherlands Journal Of Medicine*, [S. L.], v. 76, n. 6, p. 263-268, ago. 2018.

DOLINSKY, Vernon W.; DOUGLAS, Donna N.; LEHNER, Richard; VANCE, Dennis E.. Regulation of the enzymes of hepatic microsomal triacylglycerol lipolysis and re-esterification by the glucocorticoid dexamethasone. *Biochemical Journal*, [S.L.], v. 378, n. 3, p. 967-974, 15 mar. 2004. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20031320>.

DRIESSEN, Julia; BAIK, Seo Hyon; ZHANG, Yuting. Trends in Off-Label Use of Second-Generation Antipsychotics in the Medicare Population From 2006 to 2012. *Psychiatric Services*, [S.L.], v. 67, n. 8, p. 898-903, ago. 2016. American Psychiatric Association Publishing. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.201500316>.

E

ERSLAND, Kari M; MYRMEL, Lene s; FJÆRE, Even; BERGE, Rolf K; MADSEN, Lise; STEEN, Vidar M; SKREDE, Silje. One-Year Treatment with Olanzapine Depot in Female Rats: metabolic effects. *International Journal Of Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 358-369, 3 mar. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyz012>.

F

FABRAZZO, Michele; MONTELEONE, Palmiero; PRISCO, Vincenzo; PERRIS, Francesco; CATAPANO, Francesco; TORTORELLA, Alfonso; MONTELEONE, Alessio Maria; STEARDO, Luca; MAJ, Mario. Olanzapine Is Faster than Haloperidol in Inducing Metabolic Abnormalities in Schizophrenic and Bipolar Patients. *Neuropsychobiology*, [S.L.], v. 72, n. 1, p. 29-36, 2015. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000437430>.

FERREIRA, Francielle B. D.; SANTOS, Cristiane dos; BRUXEL, Maciel A.; NUNES, Everson A.; SPILLER, Fernando; RAFACHO, Alex. Glucose homeostasis in two degrees of sepsis lethality induced by caecum ligation and puncture in mice. *International Journal Of Experimental Pathology*, [S.L.], v. 98, n. 6, p. 329-340, dez. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/iep.12255>.

G

GOMES, Felipe Azevedo; FLORES, Rafael Appel; BRUXEL, Maciel Alencar; SILVA, Flávia Natividade da; MOREIRA, Eduardo Luiz Gasnhar; ZOCCAL, Daniel Breseghello; PREDIGER, Rui Daniel; RAFACHO, Alex. Glucose Homeostasis Is Not Affected in a Murine Model of Parkinson's Disease Induced by 6-OHDA. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 12, p. 1020, 9 jan. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.01020>.

GREELEY, George H.. *Gastrointestinal Endocrinology*. Totowa: Humana Press, 2010. 585 p.

GROOTENS, K. P.; VAN VEELLEN, N. M. J.; PEUSKENS, J.; SABBE, B. G. C.; THYS, E.; BUITELAAR, J. K.; VERKES, R. J.; KAHN, R. S.. Ziprasidone Vs Olanzapine in Recent-Onset Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin*, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 352-361, 19 jun. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp037>.

GUINA, Jeffrey; ROY, Sayon; GUPTA, Ankur; LANGLEBEN, Daniel D.; ELMAN, Igor. Oral glucose tolerance test performance in olanzapine-treated schizophrenia-spectrum patients is predicted by BMI and triglycerides but not olanzapine dose or duration. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 2604, 1 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hup.2604>.

GUO, Cuilian; LIU, Jinxin; LI, Huqun. Metformin ameliorates olanzapine-induced insulin resistance via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 133, p. 110912, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110912>.

H

HANLEY, Michael J.; ABERNETHY, Darrell R.; GREENBLATT, David J.. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 71-87, fev. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/11318100-000000000-00000>.

HERT, M. de; HUDYANA, H.; DOCKX, L.; BERNAGIE, C.; SWEERS, K.; TACK, J.; LEUCHT, S.; PEUSKENS, J.. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *European Psychiatry*, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 34-44, jan. 2011. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.003>.

HESKETH, Paul J.. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 358, n. 23, p. 2482-2494, 5 jun. 2008. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra0706547>.

HOUSEKNECHT, Karen L; ROBERTSON, Alan s; ZAVADOSKI, William; GIBBS, E Michael; JOHNSON, David e; ROLLEMA, Hans. Acute Effects of Atypical Antipsychotics on Whole-Body Insulin Resistance in Rats: implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 289-297, 11 out. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1301209>.

J

JASSIM, Goran; SKREDE, Silje; VÁZQUEZ, María Jesús; WERGEDAL, Hege; VIK-MO, Audun O.; LUNDER, Niclas; DIÉGUEZ, Carlos; VIDAL-PUIG, Antonio; BERGE, Rolf K.; LÓPEZ, Miguel. Acute effects of orexigenic antipsychotic drugs on lipid and carbohydrate metabolism in rat. *Psychopharmacology*, [S.L.], v. 219, n. 3, p. 783-794, 12 jul. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-011-2397-y>.

K

KAHN, René s; VAN ROSSUM, Inge Winter; LEUCHT, Stefan; MCGUIRE, Philip; LEWIS, Shon W; LEBOYER, Marion; ARANGO, Celso; DAZZAN, Paola; DRAKE, Richard; HERES, Stephan. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *The Lancet Psychiatry*, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 797-807, out. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30252-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30252-9).

KARASTERGIOU, Kalypso; SMITH, Steven R; GREENBERG, Andrew s; FRIED, Susan K. Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. *Biology Of Sex Differences*, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 13, 31 maio 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>.

KAUTZKY-WILLER, Alexandra; HARREITER, Jürgen; PACINI, Giovanni. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 278-316, 1 jun. 2016. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1137>.

KELLY, Deanna L.; RICHARDSON, Charles M.; YU, Yang; CONLEY, Robert R.. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 393-398, 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hup.781>.

KENNEDY, John S.; BAYMASTER, Frank P.; BASSON, Bruce R.; GILMORE, Julie A.; TRAN, Pierre V.. The Comparative Peripheral Anticholinergic-Like Adverse Event Profiles of Olanzapine and Risperidone. *The Primary Care Companion To The Journal Of Clinical Psychiatry*, [S.L.], v. 02, n. 04, p. 122-126, 1 ago. 2000. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/pcc.v02n0403>.

KENNEDY, J. S.; JESTE, D.; KAISER, C. J.; GOLSHAN, S.; MAGUIRE, G. A.; TOLLEFSON, G.; SANGER, T.; BYMASTER, F. P.; KINON, B. J.; DOSSENBACH, M.. Olanzapinevs haloperidol in geriatric schizophrenia: analysis of data from a double-blind

controlled trial. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 1013-1020, 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1007>.

KINO, Tomoshige; CHROUSOS, George P. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and associated diseases. *Essays In Biochemistry*, [S.L.], v. 40, p. 137-155, 1 jun. 2004. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bse0400137>.

L

LI, Li; HU, Wen; LIU, Kexin; ZHANG, Dingmei; LIU, Min; LI, Xufeng; WANG, Hui. MiR-148a/LDLR mediates hypercholesterolemia induced by prenatal dexamethasone exposure in male offspring rats. *Toxicology And Applied Pharmacology*, [S.L.], v. 395, p. 114979, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2020.114979>.

LIN, Yezhe; PENG, Yanmin; HE, Shen; XU, Jinjie; SHI, Yuan; SU, Yousong; ZHU, Cuizhen; ZHANG, Xinyi; ZHOU, Rubai; CUI, Donghong. Serum IL-1ra, a novel biomarker predicting olanzapine-induced hypercholesterolemia and hyperleptinemia in schizophrenia. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, [S.L.], v. 84, p. 71-78, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.020>.

LONARDO, Amedeo; NASCIMBENI, Fabio; BALLESTRI, Stefano; FAIRWEATHER, Delisa; WIN, Sanda; THAN, Tin A.; ABDELMALEK, Manal F.; SUZUKI, Ayako. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: state of the art and identification of research gaps. *Hepatology*, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 1457-1469, 23 set. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30626>.

LORD, Caleb C.; WYLER, Steven C.; WAN, Rong; CASTORENA, Carlos M.; AHMED, Newaz; MATHEW, Dias; LEE, Syann; LIU, Chen; ELMQUIST, Joel K.. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C. *Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 127, n. 9, p. 3402-3406, 14 ago. 2017. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci93362>.

M

MANGIAPANE, E H; BRINDLEY, D N. Effects of dexamethasone and insulin on the synthesis of triacylglycerols and phosphatidylcholine and the secretion of very-low-density lipoproteins and lysophosphatidylcholine by monolayer cultures of rat hepatocytes. *Biochemical Journal*, [S.L.], v. 233, n. 1, p. 151-160, 1 jan. 1986. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bj2330151>.

MARIOTTI, Angelo. Sex Steroid Hormones and Cell Dynamics in the Periodontium. *Critical Reviews In Oral Biology & Medicine*, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 27-53, jan. 1994. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/10454411940050010201>.

MEDAK, Kyle D.; TOWNSEND, Logan K.; HAHN, Margaret K.; WRIGHT, David C.. Female mice are protected against acute olanzapine-induced hyperglycemia. *Psychoneuroendocrinology*, [S.L.], v. 110, p. 104413, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104413>.

MELTZER, H. Y.. Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin Neurosci*, Cleveland, v. 2, n. 3, p. 64-75, 1995.

MOHAMMED, Aya; EL-BAKLY, Wesam M.; ALI, Azza; EL-DEMERDASH, Ebtehal. Rosuvastatin improves olanzapine's effects on behavioral impairment and hippocampal, hepatic and metabolic damages in isolated reared male rats. *Behavioural Brain Research*, [S.L.], v. 378, p. 112305, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112305>.

MOTTA, Katia; GOMES, Patricia R. L.; SULIS, Paola M.; BORDIN, Silvana; RAFACHO, Alex. Dexamethasone Administration During Late Gestation Has No Major Impact on Lipid Metabolism, but Reduces Newborn Survival Rate in Wistar Rats. *Frontiers In Physiology*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 783, 3 jul. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00783>.

N

NAGATA, Masashi; NAKAJIMA, Mayumi; ISHIWATA, Yasuyoshi; TAKAHASHI, Yutaka; TAKAHASHI, Hiromitsu; NEGISHI, Kenichi; YASUHARA, Masato. Mechanism Underlying Induction of Hyperglycemia in Rats by Single Administration of Olanzapine. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 754-761, 2016. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b15-00842>.

NAVARI, Rudolph M.. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs*, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 249-262, 13 fev. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-013-0019-1>.

NAVARI, Rudolph M.. Managing Nausea and Vomiting in Patients With Cancer: What Works. *Oncology*, Williston Park, v. 3, n. 32, p. 121, mar. 2018.

NAVARI, Rudolph M.; NAGY, Cindy K.; GRAY, Sarah E.. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Supportive Care In Cancer*, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 1655-1663, 12 jan. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-012-1710-6>.

NG, Terry L.; HUTTON, Brian; CLEMONS, Mark. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: time for more emphasis on nausea?. *The Oncologist*, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 576-583, 6 maio 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0438>.

NICOD, Nathalie; GIUSTI, Vittorio; BESSE, Christine; TAPPY, Luc. Metabolic Adaptations to Dexamethasone-Induced Insulin Resistance in Healthy Volunteers. *Obesity Research*, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 625-631, maio 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2003.90>.

NICOL, Ginger E. et al. Metabolic Effects of Antipsychotics on Adiposity and Insulin Sensitivity in Youths. *Jama Psychiatry*, [S.L.], v. 75, n. 8, p. 788, 1 ago. 2018. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1088>.

O

OLIVEIRA, Irismar R.. Antipsicóticos atípicos: Antipsicóticos atípicos: Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Salvador, v. 1, n. 22, p. 38-40, 2000.

P

PARK, Sunmin; HONG, Sang Mee; AHN, Il Sung; KIM, Sung Hoon. Olanzapine, not resperidone, exacerbates β -cell function and mass in ovariectomized diabetic rats and estrogen replacement reverses them. *Journal Of Psychopharmacology*, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 1105-1114, 4 dez. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881109348167>.

PASIEKA, Aoibhe; RAFACHO, Alex. Impact of Glucocorticoid Excess on Glucose Tolerance: clinical and preclinical evidence. *Metabolites*, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 24, 3 ago. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/metabo6030024>.

PRINGSHEIM, T.; GARDNER, D. M.. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *Cmaj Open*, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 225-232, 7 out. 2014. CMA Joule Inc.. <http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20140009>.

R

RAFACHO, A.; ABRANTES, J. L. F.; RIBEIRO, D. L.; PAULA, F. M.; PINTO, M. E.; BOSCHERO, A. C.; BOSQUEIRO, J. R.. Morphofunctional Alterations in Endocrine Pancreas of Short- and Long-term Dexamethasone-treated Rats. *Hormone And Metabolic Research*, [S.L.], v. 43, n. 04, p. 275-281, 10 jan. 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1269896>.

RAFACHO, Alex; GIOZZET, Vanessa A.G.; BOSCHERO, Antonio C.; BOSQUEIRO, José R.. Functional Alterations in Endocrine Pancreas of Rats With Different Degrees of Dexamethasone-Induced Insulin Resistance. *Pancreas*, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 284-293, abr. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpa.0b013e31815ba826>.

RAHIMI, Leili; RAJPAL, Aman; ISMAIL-BEIGI, Faramarz. Glucocorticoid-Induced Fatty Liver Disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets and Therapy*, [S.L.], v. 13, p. 1133-1145, abr. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dms0.s247379>.

RASMUSSEN, Birgitte Buur; BRØSEN, Kim. Determination of Urinary Metabolites of Caffeine for the Assessment of Cytochrome P4501A2, Xanthine Oxidase, and N-Acetyltransferase Activity in Humans. *Therapeutic Drug Monitoring*, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 254-262, jun. 1996. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00007691-199606000-00006>.

RAZAVI, Bibi Marjan; ABAZARI, Amir Reza; RAMESHRAD, Maryam; HOSSEINZADEH, Hossein. Carnosic acid prevented olanzapine-induced metabolic disorders through AMPK activation. *Molecular Biology Reports*, [S.L.], v. 47, n. 10, p. 7583-7592, 14 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-020-05825-5>

RAZAVI, Bibi Marjan; LOOKIAN, Fariba; HOSSEINZADEH, Hossein. Protective effects of green tea on olanzapine-induced-metabolic syndrome in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 92, p. 726-731, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.113>

REN, Liying; SUN, Dongmei; ZHOU, Xia; YANG, Yifan; HUANG, Xiaoqian; LI, Yangxue; WANG, Chunxia; LI, Yuhao. Chronic treatment with the modified Longdan Xiegan Tang attenuates olanzapine-induced fatty liver in rats by regulating hepatic de novo lipogenesis and fatty acid beta-oxidation-associated gene expression mediated by SREBP-1c, PPAR-alpha and AMPK-alpha. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 232, p. 176-187, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.034>.

RELLING, Mary V; LIN, Jin-Syng; AYERS, Gregory D; EVANS, William e. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2* activities. *Clinical Pharmacology And Therapeutics*, [S.L.], v. 52, n. 6, p. 643-658, dez. 1992. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.1992.203>.

ROOMAN, R; KOSTER, G; BLOEMEN, R; GRESNIGT, R; VAN BUUL-OFFERS, Sc. The effect of dexamethasone on body and organ growth of normal and IGF-II-transgenic mice. *Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 163, n. 3, p. 543-552, 1 dez. 1999. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1630543>.

ROSS, Ian L; MARAIS, A David. The influence of glucocorticoids on lipid and lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *South African Medical Journal*, [S.L.], v. 104, n. 10, p. 671, 20 ago. 2014. South African Medical Association NPC. <http://dx.doi.org/10.7196/samj.7979>.

S

SANTOS, Cristiane dos; FERREIRA, Francielle Batista D.; GONÇALVES-NETO, Luiz M.; TABOGA, Sebastião Roberto; BOSCHERO, Antonio Carlos; RAFACHO, Alex. Age- and gender-related changes in glucose homeostasis in glucocorticoid-treated rats. *Canadian Journal Of Physiology And Pharmacology*, [S.L.], v. 92, n. 10, p. 867-878, out. 2014. Canadian Science Publishing. <http://dx.doi.org/10.1139/cjpp-2014-0259>.

SARANI, Ebrahim Moghimi; MEMARI, Elahe; ANUSHIRAVANI, Amir; MOWLA, Arash. Is Sitagliptin Effective for Modulating Metabolic Disturbances Associated With Olanzapine in Schizophrenia Patients? A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, [S.L.], v. 40, n. 5, p. 487-490, 23 jul. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000001259>.

SARIN, Luciana Maria; PORTO, José Alberto del. Antipsicóticos atípicos na depressão refratária. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, [S.L.], v. 58, n. 2, p. 73-78, 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852009000200001>.

SCHACKE, H. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 96, n. 1, p. 23-43, out. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00297-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00297-8).

SHAH, Rehmat; SUBHAN, Fazal; ALI, Gowhar; ULLAH, Ihsan; ULLAH, Sami; SHAHID, Muhammad; AHMAD, Nisar; FAWAD, Khwaja. Olanzapine induced biochemical and histopathological changes after its chronic administration in rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, [S.L.], v. 24, n. 6, p. 698-704, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.06.006>.

SHAMSHOUM, Hesham; MEDAK, Kyle D.; WRIGHT, David C.. Peripheral mechanisms of acute olanzapine induced metabolic dysfunction: a review of in vivo models and treatment approaches. *Behavioural Brain Research*, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113049>.

SHAMSHOUM, Hesham; MCKIE, Greg L.; MEDAK, Kyle D.; ASHWORTH, Kristen E.; KEMP, Bruce E.; WRIGHT, David C.. Voluntary physical activity protects against olanzapine-induced hyperglycemia. *Journal Of Applied Physiology*, [S.L.], v. 130, n. 2, p. 466-478, 1 fev. 2021. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00876.2020>.

SHARMA, Geetanjali; PROSSNITZ, Eric R.. G-Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) and Sex-Specific Metabolic Homeostasis. *Sex And Gender Factors Affecting Metabolic Homeostasis, Diabetes And Obesity*, [S.L.], p. 427-453, 2017. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_20.

SILVA, Flávia Natividade da; BRUNETTA, Henvér Simionato; BRUXEL, Maciel Alencar; GOMES, Felipe Azevedo; RAFACHO, Alex. Impact of glucocorticoid treatment before pregnancy on glucose homeostasis of offspring exposed to glucocorticoid in adult life. *Life Sciences*, [S.L.], v. 237, p. 116913, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116913>.

SIVABALAN, Shanmugam; RENUKA, Shanmugam; MENON, Venugopal P. Fat feeding potentiates the diabetogenic effect of dexamethasone in Wistar rats. *International Archives Of Medicine*, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 7, 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-7682-1-7>.

SMITH, R C; SEGMAN, R H; GOLCER-DUBNER, T; PAVLOV, V; LERER, B. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia. *The Pharmacogenomics Journal*, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 228-236, 28 ago. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.tpj.6500474>.

SMITH, Robert C.; LINDENMAYER, Jean-Pierre; BARK, Nigel; WARNER-COHEN, Jessy; VAIDHYANATHASWAMY, Sumathi; KHANDAT, Amaresh. Clozapine, risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic drug effects on glucose, lipids, and leptin in schizophrenic patients. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 183-194, jun. 2005. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s1461145705005110>.

SMITH, Robert C.; LINDENMAYER, Jean-Pierre; DAVIS, John M.; KELLY, Erin; VIVIANO, Thomas F.; CORNWELL, James; HU, Qiaoyan; KHAN, Anzalee; VAIDHYANATHASWAMY, Sumathi. Effects of Olanzapine and Risperidone on Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity in Chronic Schizophrenic Patients With Long-Term Antipsychotic Treatment. *The Journal Of Clinical Psychiatry*, [S.L.], v. 70, n. 11, p. 1501-1513, 6 out. 2009. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/jcp.08m04446yel>.

SOLDIN, Offie P.; MATTISON, Donald R.. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics*, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 143-157, 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200948030-00001>.

SPRANGERS, F.; ROMIJN, J.A.; ENDERT, E.; ACKERMANS, M.T.; SAUERWEIN, H.P.. The role of free fatty acids (FFA) in the regulation of intrahepatic fluxes of glucose and glycogen metabolism during short-term starvation in healthy volunteers. *Clinical Nutrition*, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 177-179, abr. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1054/clnu.2000.0372>.

STASSINOS, Gina; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Comparison of pediatric atypical antipsychotic exposures reported to U.S. poison centers. *Clinical Toxicology*, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 40-45, 20 set. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1233342>.

SUTHERLAND, Anna; NAESSENS, Katrien; PLUGGE, Emma; WARE, Lynda; HEAD, Karen; BURTON, Martin J; WEE, Bee. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], v. 2018, n. 9, p. 1465-1858, 21 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012555.pub2>.

T

TAN, Kathryn C.B.; COOPER, Michael B.; LING, K.L.Eddie; GRIFFIN, Bruce A.; FREEMAN, Dilys J.; PACKARD, Christopher J.; SHEPHERD, James; HALES, C.Nicholas; BETTERIDGE, D.John. Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis*, [S.L.], v. 113, n. 2, p. 273-287, mar. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)05454-q](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(94)05454-q).

TEFF, Karen L.; RICKELS, Michael R.; GRUDZIAK, Joanna; FULLER, Carissa; NGUYEN, Huong-Lan; RICKELS, Karl. Antipsychotic-Induced Insulin Resistance and Postprandial Hormonal Dysregulation Independent of Weight Gain or Psychiatric Disease. *Diabetes*, [S.L.], v. 62, n. 9, p. 3232-3240, 15 ago. 2013. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db13-0430>.

TIEN, M.; GAN, T. J.; DHAKAL, I.; WHITE, W. D.; OLUFOLABI, A. J.; FINK, R.; MISHRIKY, B. M.; LACASSIE, H. J.; HABIB, A. S.. The effect of anti-emetic doses of dexamethasone on postoperative blood glucose levels in non-diabetic and diabetic patients: a prospective randomized controlled study. *Anaesthesia*, [S.L.], v. 71, n. 9, p. 1037-1043, 14 ago. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/anae.13544>.

THONDAM, Sravan K.; CUTHBERTSON, Daniel J.; WILDING, John P.H.. The influence of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) on human adipose tissue and fat

metabolism: implications for obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (nafld). *Peptides*, [S.L.], v. 125, p. 170208, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170208>.

TOWNSEND, Logan K.; PEPPLER, Willem T.; BUSH, Natasha D.; WRIGHT, David C.. Obesity exacerbates the acute metabolic side effects of olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*, [S.L.], v. 88, p. 121-128, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.004>.

V

VARDY, J; CHIEW, K s; GALICA, J; POND, G R; TANNOCK, I F. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *British Journal Of Cancer*, [S.L.], v. 94, n. 7, p. 1011-1015, 21 mar. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603048>.

VIANA, Amelia Y.I.; SAKODA, Hideyuki; ANAI, Motonobu; FUJISHIRO, Midori; ONO, Hiraku; KUSHIYAMA, Akifumi; FUKUSHIMA, Yasushi; SATO, Yuzo; OSHIDA, Yoshiharu; UCHIJIMA, Yasunobu. Role of hepatic AMPK activation in glucose metabolism and dexamethasone-induced regulation of AMPK expression. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [S.L.], v. 73, n. 2, p. 135-142, ago. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2005.12.011>.

W

WAMPERS, Martien; HANSSSENS, Linda; VAN WINKEL, Ruud; HEALD, Adrian; COLLETTE, Julien; PEUSKENS, Joseph; REGINSTER, Jean Yves; SCHEEN, Andre; HERT, Marc de. Differential effects of olanzapine and risperidone on plasma adiponectin levels over time: results from a 3-month prospective open-label study. *European Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 17-26, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.03.010>.

WANG, Wenxian; LOU, Guangyuan; ZHANG, Yiping. Olanzapine with ondansetron and dexamethasone for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting in lung cancer. *Medicine*, [S.L.], v. 97, n. 37, p. 12331, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000012331>.

WU, Ren-Rong; ZHAO, Jing-Ping; LIU, Zhe-Ning; ZHAI, Jin-Guo; GUO, Xiao-Feng; GUO, Wen-Bing; TANG, Jing-Song. Effects of typical and atypical antipsychotics on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism in first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology*, [S.L.], v. 186, n. 4, p. 572-578, 7 abr. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0384-5>.

WU, Tao; YANG, Luna; JIANG, Jianguo; NI, Yinhua; ZHU, Jiawei; ZHENG, Xiaojun; WANG, Qi; LU, Xin; FU, Zhengwei. Chronic glucocorticoid treatment-induced circadian clock disorder leads to lipid metabolism and gut microbiota alterations in rats. *Life Sciences*, [S.L.], v. 192, p. 173-182, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.049>.

Y

YANG, Ching-Ping; WANG, Ya-Yu; LIN, Shih-Yi; HONG, Yi-Jheng; LIAO, Keng-Ying; HSIEH, Sheng-Kuo; PAN, Ping-Ho; CHEN, Chun-Jung; CHEN, Wen-Ying. Olanzapine Induced Dysmetabolic Changes Involving Tissue Chromium Mobilization in Female Rats. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 640, 1 fev. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20030640>.

YATHAM, Lakshmi N; KENNEDY, Sidney H; PARIKH, Sagar V; SCHAFFER, Ayal; BOND, David J; FREY, Benicio N; SHARMA, Verinder; GOLDSTEIN, Benjamin I; REJ, Soham; BEAULIEU, Serge. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*,

Z

ZHOU, Chunhua; FRYER, Allison D; JACOBY, David B. Structure of the human M2 muscarinic acetylcholine receptor gene and its promoter. *Gene*, [S.L.], v. 271, n. 1, p. 87-92, jun. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-1119\(01\)00494-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-1119(01)00494-2).



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "IMPACTO DE COMPONENTES PRESENTES NO COQUETEL ANTI EMESE SOBRE O METABOLISMO DE GLICOSE E DE LIPÍDEOS DE RATAS", protocolada sob o CEUA nº 9640210720 (ID 001678), sob a responsabilidade de **Alex Rafacho e equipe; Flavia Natividade da Silva** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina (CEUA/UFSC) na reunião de 11/08/2020.

We certify that the proposal "IMPACT OF THE ANTIEMETIC COCKTAIL COMPONENTS ON THE METABOLISM OF GLICOSE AND LIPIDS OF RATS", utilizing 120 Heterogenics rats (120 females), protocol number CEUA 9640210720 (ID 001678), under the responsibility of **Alex Rafacho and team; Flavia Natividade da Silva** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Santa Catarina (CEUA/UFSC) in the meeting of 08/11/2020.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **07/2020 a 07/2022**

Área: **Ciências Fisiológicas**

Origem: **Biotério Central**

Espécie: **Ratos heterogênicos**

sexo: **Fêmeas**

idade: **40 a 60 dias**

N: **120**

Linhagem: **Rattus norvegicus albinus / wistar**

Peso: **100 a 150 g**

Local do experimento: Os experimentos serão realizados no Laboratório de Investigação de Doenças Crônicas - LIDoC (www.lidoc.ccb.ufsc.br), do Departamento de Ciências Fisiológicas (Centro de Ciências Biológicas - CCB) da Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC (Rua Roberto Sampaio Gonzaga s/n Trindade, Florianópolis/ SC).

Florianópolis, 11 de agosto de 2020



Prof. Dr. Maurício Laterça Martins

Maurício Laterça Martins

Presidente pro tempore da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina



Vice-Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Catarina