



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE PATOS-PB

JOÃO ALVES DE FIGUEIRÊDO ALEXANDRE

**EFEITOS DA INGESTÃO RESIDUAL DE OLANZAPINA SOBRE A
MORFOMETRIA E BIOMETRIA HEPÁTICA EM *RATTUS NORVEGICUS*
ALBINUS LACTANTES**

PATOS - PB

2019

JOÃO ALVES DE FIGUEIRÊDO ALEXANDRE

**EFEITOS DA INGESTÃO RESIDUAL DE OLANZAPINA SOBRE A
MORFOMETRIA E BIOMETRIA HEPÁTICA EM *RATTUS NORVEGICUS*
ALBINUS LACTANTES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Médico Veterinário pela Universidade
Federal de Campina Grande.

Professor Doutor Otávio Brilhante de Sousa
Orientador

PATOS – PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

A381e Alexandre, João Alves de Figueirêdo

Efeitos da ingestão residual de olanzapina sobre a morfometria e biometria hepática em *Rattus Norvegicus Albinus Lactantes* / João Alves de Figueirêdo Alexandre. – Patos, 2019.
34f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2019.

"Orientação: Prof. Dr. Otávio Brilhante de Sousa"

Referências.

1. Biometria. 2. Fígado. 3. Morfometria. 4. Olanzapina. 5. Rato. Albino. I.Título.

CDU 616:619

JOÃO ALVES DE FIGUEIRÊDO ALEXANDRE

**EFEITOS DA INGESTÃO RESIDUAL DE OLANZAPINA SOBRE A
MORFOMETRIA E BIOMETRIA HEPÁTICA EM *RATTUS NORVEGICUS*
ALBINUS LACTANTES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de Médico Veterinário pela Universidade
Federal de Campina Grande.

APROVADO EM 01/07/19

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Otávio Brilhante de Sousa

Prof. Dr. Gildenor Xavier Medeiros

Profa. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva

AGRADECIMENTOS

Antes de mais nada eu gostaria de me isentar do atrevimento em citar nomes, pois é provável que alguém seja esquecido e isso não é pela singularidade da importância que cada um tem em minha vida, mas pelo simples fato humano de esquecer.

Ao refletir sobre agradecimentos pude perceber que somos completamente moldáveis e constantemente modificados pelos que nos rodeiam em qualquer dimensão passada, presente ou futura de tempo.

À família, agradeço pela nutrição pessoal que têm para comigo. Dedicção, educação e abdição; muito do que tive e sou, foi e é fruto dos sacrifícios feitos por minha mãe e meu pai. Meus irmãos me ensinaram sobre dividir, meus avôs me ensinaram que o tempo chega e em especial minha avó paterna, tão fundamental em minha construção e tão atemporal em meu ser. Família é raiz!

Às amigas, agradeço pela gentil partilha e generosa permissão. Concordância, discordância, riso e choro; muito do que tive e sou, foi e é fruto daqueles que, por bondade da vida, pude e posso chamar de amigos. Amizade é sorte!

Aos professores, agradeço pela expansão dos horizontes desfocados do futuro. Orientação, compreensão e estimulação; muito do que tive e sou, foi e é fruto daqueles que me mostraram os infinitos caminhos dos saberes e por mais falha que a memória possa ser, lembro da maioria com carinho e apreço. Professor é ponte e bússola!

Aos obstáculos, agradeço por proporcionarem a oportunidade de me fazerem crescer à medida que os supero. Dificuldade, fragilidade e capacidade; muito do que tive e sou, foi e é fruto dos empecilhos postos em meu caminho e da maneira que aprendi a lidar com eles. Obstáculo é professor!

À surpresa do acaso, à força superior que rege todas as outras forças, à imensidão das coisas pequenas. Agradeço pela sublime virtude de discernir em como, enquanto humanos, somos inevitavelmente finitos e afortunadamente únicos; muito do que tive e sou, foi e é fruto das oportunidades que tanto recebo e usufruo quanto recebo e deixo passar. Tudo o que alcançamos é resultado do quanto estamos dispostos a conseguir; e eu sou apaixonado pela caça em si. Vida é vida!

RESUMO

ALEXANDRE, JOÃO ALVES DE FIGUEIRÊDO. Efeitos da ingestão residual de olanzapina sobre a morfometria e biometria hepática em *rattus norvegicus albinus* lactantes. UFCG, 2019. 34p. (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

O presente trabalho consistiu em um experimento com a intenção de analisar os efeitos da ingestão dos resíduos metabólicos da Olanzapina encontrados no leite materno sobre a morfometria e biometria do fígado de ratos lactantes. Foram utilizados 24 ratos albinos machos em estágio de amamentação, divididos em quatro grupos: grupo controle **GC14** e **GC21**, grupo tratado **GT14** e **GT21**. As matrizes dos grupos controles foram submetidas diariamente à ingestão de solução fisiológica na mesma proporção em que as matrizes dos grupos tratados foram medicadas com a Olanzapina, na dose de 10mg/kg, a partir do nascimento dos filhotes até os períodos estabelecidos para a realização das eutanásias. A pesagem dos animais era realizada diariamente, os grupos **GC14** e **GT14** foram eutanasiados após 14 dias de nascidos e os animais dos grupos **GC21** e **GT21** após 21 dias de nascidos. Foi realizada a coleta do fígado, onde se mensurou peso absoluto e volume do órgão, posteriormente foram confeccionadas lâminas histológicas para analisar o diâmetro dos hepatócitos, de seus núcleos e investigar as alterações decorrentes dos efeitos da exposição à droga. Houve o confronto dos dados obtidos através do teste não paramétrico U de Mann-Whitney onde foi detectada diferença significativa em todos os aspectos analisados, exceto no diâmetro dos núcleos dos hepatócitos.

Palavras-chave: Biometria, Fígado, Morfometria, Olanzapina, Rato Albino.

ABSTRACT

ALEXANDRE, JOÃO ALVES DE FIGUEIRÊDO. Effects of residual olanzapine intake on morphometry and hepatic biometry in rattus norvegicus albinus lactating. UFCG, 2019. 34p. (Work of Completion of Course in Veterinary Medicine).

The present work consisted of an experiment with the intention of analyzing the effects of the ingestion of metabolic residues of Olanzapine found in breast milk on the morphometry and biometry of the liver of lactating rats. Twenty-four male albino rats were used in the suckling stage, divided into four groups: control group GC14 and GC21, treated group GT14 and GT21. The matrices of the control groups were submitted daily to the ingestion of physiological solution in the same proportion in which the matrices of the treated groups were medicated with Olanzapine, at the dose of 10mg / kg, from the birth of the pups until the periods established for the accomplishment of the euthanasia. The animals were weighed daily, groups GC14 and GT14 were euthanized after 14 days of birth and animals of groups GC21 and GT21 after 21 days of birth. The liver was collected, where absolute weight and organ volume were measured. Histological slides were then made to analyze the hepatocyte diameter of its nuclei and to investigate the changes resulting from the effects of drug exposure. Data were collected using Mann-Whitney's non-parametric U-test where a significant difference was detected in all aspects except the diameter of the hepatocyte nuclei.

Key-words: Biometry, Liver, Morphometry, Olanzapine, Albino Rat.

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Especificação dos componentes anatômicos hepáticos.....	14
Figura 2: Veia centrolobular, lóbulo hepático de um rato albino, coloração H.E., aumento 40x.....	15
Figura 3: Placas de hepatócitos, lóbulo hepático de um rato albino, coloração H.E., 40x	15
Figura 4: Célula de Kupper (1), Célula endotelial (2) e Espaço de Disse (3), fígado de um rato albino, coloração H.E., aumento 40x.....	16
Figura 5: Especificações anatômicas (1) e vascularização (2) de uma glândula mamária	19
Figura 6: Corte histológico de uma glândula mamária.....	19
Figura 7: Fígado de um rato albino pertencente ao grupo controle de 14 dias, coloração H.E., aumento 40x.....	27
Figura 8: Fígado de um rato albino pertencente ao grupo tratado de 14 dias, coloração H.E., aumento 40x.....	27
Figura 9: Fotomicrografia do fígado de um rato albino pertencente ao grupo controle de 21 dias, coloração H.E., aumento 40x.....	28
Figura 10: Fotomicrografia do fígado de um rato albino pertencente ao grupo tratado de 21 dias, coloração H.E., aumento 40x.....	28

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1: Peso corpóreo (em gramas) das cobaias	25
Tabela 2: Peso absoluto (em gramas) do fígado das cobaias	26
Tabela 3: Volume (em mililitros cúbicos) do fígado das cobaia	26
Tabela 4: Diâmetro (em micrometros) dos hepatócitos	29
Tabela 5: Diâmetro (em micrometros) dos núcleos dos hepatócitos	30

SUMÁRIO

	Pág
1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 HISTÓRIA DA HEPATOLOGIA.....	12
2.2 MORFOFISIOLOGIA HEPÁTICA.....	13
2.2.1 ANATOMIA.....	13
2.2.2 HISTOLOGIA.....	14
2.2.3 FISIOLOGIA	17
2.3 MORFOFISIOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA	18
2.4 OLANZAPINA.....	20
3 METODOLOGIA: MATERIAIS E MÉTODO.....	23
3.1 LOCAL DE TRABALHO.....	23
3.2 FORMAÇÃO DOS GRUPOS.....	23
3.3 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS.....	23
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA E VIABILIDADE.....	24
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5 CONCLUSÃO.....	31
6 REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A ingestão do leite materno é de suma importância para o desenvolvimento corpóreo dos mamíferos, porém em determinados episódios o leite pode vir acompanhado de substratos do catabolismo associados aos seus compostos organolépticos e isto se torna possível caso a progenitora lactante em questão esteja sob a submissão contínua de agentes medicamentosos.

Os antipsicóticos são fármacos utilizados para tratar neuropatias, sendo a esquizofrenia uma delas. Essa patologia é uma das mais conhecidas pela sociedade e intensamente estudada por profissionais direcionados à área da neurologia e seu tratamento é feito a partir de medicamentos antipsicóticos, a exemplo da Olanzapina. O referido fármaco é conhecido como um antipsicótico atípico ou de segunda geração, eleito como um dos mais eficientes para o tratamento contra esquizofrenia e menos nocivo ao organismo; entretanto efeitos adversos podem ocorrer, causando alterações nos órgãos em que haja a metabolização, absorção e/ou excreção da droga e o fígado é um deles.

O fígado é considerado a maior glândula do corpo e exerce importantes e variadas funções, que são fundamentais ao organismo. Dentre os processos realizados pelo fígado, destacam-se a biotransformação e metabolização de substâncias como fármacos e agentes tóxicos, tendo relevância essencial à vida. Apesar de sua grande capacidade regenerativa e resistência, alterações decorrentes de diversos fatores podem ocorrer, modificando severamente a sua estrutura e funcionalidade.

Geralmente os estudos experimentais são realizados em ratos devido as muitas semelhanças do organismo desses animais com as do ser humano. Apesar dos avanços na medicina e suas áreas, estudos acerca de medicações e seus efeitos ao organismo se fazem necessários. É de suma importância a pesquisa em torno dos efeitos colaterais causados pelas drogas para obter ciência sobre os mesmos, a fim de os evitar ou amenizar.

Visando isto, estudos sobre as possíveis alterações ocasionadas pela ingestão de leite materno de progenitoras sob o uso de medicações, entre elas os antipsicóticos, por proles em fase de lactação são relevantes à ciência no que se refere aos efeitos deletérios. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da ingestão dos resíduos metabólicos da Olanzapina na morfometria e biometria hepática em ratos albinos lactantes submetidos à ingestão residual do medicamento através do leite materno.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRIA DA HEPATOLOGIA

Martinez, *et al.* (2018) afirmaram que descrições rudimentares sobre a anatomia hepática foram encontradas em escritos babilônios do ano de 3000 a.C. Segundo Mandal (2018), a hepatologia é o ramo da ciência voltado ao estudo do fígado, estando também relacionada ao estudo de doenças que acometem o fígado, vesícula biliar e pâncreas. Por muito tempo a hepatologia foi considerada uma subespecialidade da gastroenterologia (ramo da medicina voltado para o estudo do aparelho gastrointestinal), porém, com a evolução dos estudos, passou a ser considerada uma especialidade própria a estudar o fígado. No Brasil, por exemplo, desde 1967 existe a Sociedade Brasileira de Hepatologia.

Silva e Rufino (2016) descreveram que os egípcios têm importância fundamental no estudo do fígado, pois foi através dos estudos para mumificar seus mortos, conservando seus corpos para seus espíritos quando retornassem, que os mesmos começaram a realizar estudos anatômicos e fisiológicos sobre os órgãos, incluindo o fígado. Esse fato é registrado nos papiros médicos de Smith entre os anos de 2600 a.C. e 2400 a.C. Há também mais registros sobre a morfofisiologia do órgão nos papiros médicos de Ebers e Berlin, datados em aproximadamente 1550 a.C.

De acordo com Dias (2018), os estudos em torno da morfofisiologia do corpo (com grande ênfase na hepática) tiveram progressos mais significativos devido a estudos realizados por filósofos gregos, sendo a referência à tradição médica condizente, cronologicamente, à influência do conhecimento sobre o corpo humano fundamentado na medicina de Hipócrates (460-377a.C.), na filosofia natural de Aristóteles (384-322a.C.), e, com ênfase, nas obras de Galeno (129-217a.C.).

Os estudos sobre a hepatologia e outras áreas da medicina passaram por um período muito longo sem a aprofundada dedicação acerca de seus assuntos; foi então que Leonardo Da Vinci (sendo considerado o pai da hepatologia moderna) por volta de 1490 d.C. iniciou pesquisas, dissecando animais e seres humanos para ilustrar os órgãos e compreender sobre seu funcionamento no corpo. Dissecou nesta fase vários animais, estudando vários órgãos viscerais como o estômago e fígado, merecendo ainda mais destaque, pois isso fomentou o seu crescente interesse para estudos do sangue (FERREIRA, 2015).

2.2 MORFOFISIOLOGIA HEPÁTICA

2.2.1 ANATOMIA

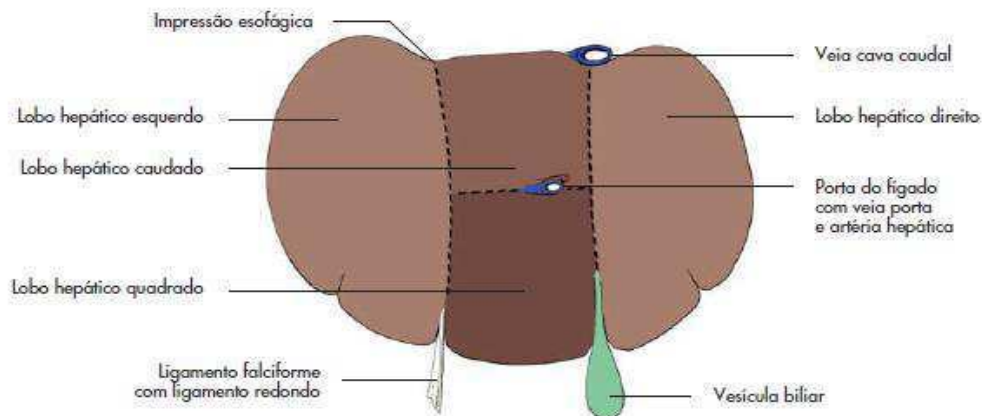
O fígado está localizado caudal ao diafragma, ao lado direito do plano mediano. É um órgão bem fixo, preso por vários ligamentos que são reflexões do peritônio visceral. A parede do abdômen se liga ao órgão através do ligamento falciforme e o ligamento redondo, que é formado pela obliteração da veia umbilical. Em sua porção cranial o fígado é preso ao diafragma por ligamentos, que fazem parte da única região do órgão não recoberta pelo peritônio visceral. A divisão lobar hepática compreende quatro grandes lobos: direito, esquerdo, quadrado e caudado (BRANDÃO, 2017).

Há grande variação entre a estrutura lobar hepática entre as espécies, compreendendo sublobos e processos além dos quatro lobos principais. O peritônio se funde à capsula fibrosa que recobre todo o fígado, transportando através de sua extensão os inúmeros vasos sanguíneos que irrigam o órgão. A rede de ligamentos do fígado se dá principalmente por sua ligação íntima com o mesentério, originando diversos ligamentos: falciforme, hepatoduodenal, hepatogástrico, triangular (esquerdo e direito) e coronário. A principal função desses ligamentos é promover sustentação e comunicação vascular entre o fígado e os demais órgãos (KONIG; LIEBICH, 2016).

Marques (2016) relatou que a vascularização venosa hepática é proporcionada pela veia porta, sendo originada da junção das veias esplênica e mesentérica posteriormente ao pâncreas. Esta veia então se direciona para a região do hilo hepático, recebendo em seu percurso vários vasos tributários do trato gastrointestinal. A circulação hepática é ocasionada pelos ramos da artéria celíaca, veia porta e artéria hepática. Os ramos da artéria hepática têm função de irrigar estruturas formadas por tecido conjuntivo que irão levar sangue para os sinusóides hepáticos, enquanto os ramos da veia porta são responsáveis pela drenagem do baço, trato digestório e pâncreas (DYCE; SACK; WESING, 2010).

Foi constatado por Gomes (2018), que o fígado é considerado um dos maiores órgãos do corpo, já que tratando-se de ratos o órgão chega a pesar 4% do peso vivo. O órgão apresenta duplo suprimento sanguíneo, sendo o arterial responsável pelo suprimento de oxigênio e o venoso, rico em nutrientes.

Figura 1: Especificação dos componentes anatômicos hepáticos.



Fonte: KONIG; LIEBICH, 2016.

Almeida, *et al.* (2016) afirmaram que, além de possuírem quatro lobos hepáticos, outra característica é que os ratos não possuem vesícula biliar. Essa peculiaridade ocasiona a liberação da bile produzida no fígado imediatamente para o duodeno através da porção ductal hepatobiliar sem a possibilidade de armazenamento.

O sistema ductal intra-hepático origina-se a partir dos canalículos localizados entre os hepatócitos, confluindo até originar ductos de maior calibre. Desta maneira, cada segmento hepático compreende um ducto biliar próprio e os ductos de segmentos de uma mesma região unem-se, formando um ducto comum. Em pares os grandes ramos biliares, direitos e esquerdos, vão confluindo até formarem os ductos hepáticos correspondentes à sua antimeria. O ducto hepático comum tem seu trajeto de forma descendente pelo ligamento hepatoduodenal. Esse ligamento une o ducto hepático comum ao ducto do colédoco, que por sua vez se une ao ducto pancreático principal e desemboca no duodeno (MARTINEZ, *et al.* 2018).

2.2.2 HISTOLOGIA

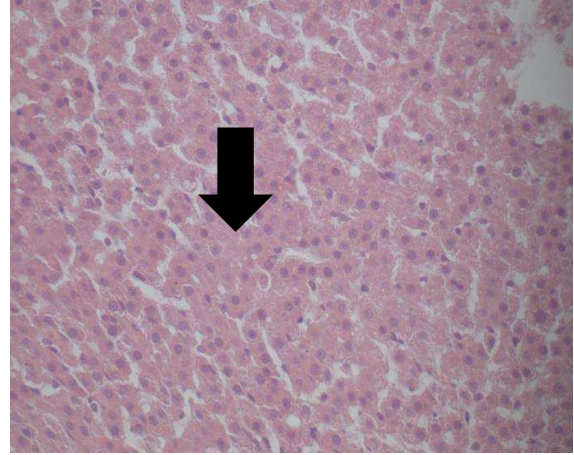
Os hepatócitos são os componentes estruturais básicos do fígado, conectando-se entre si e formando placas que compõem os lóbulos hepáticos (estruturas hexagonais que, em conjunto, compõem os lobos hepáticos, formando o parênquima do órgão). Essas células formam placas que estão dispostas radialmente de modo centrípeto em direção à veia centro lobular. Os hepatócitos têm variadas funções, como por exemplo: excreção e secreção de sais e ácidos biliares, biotransformação de substâncias tóxicas, hormônios e fármacos, metabolismo de lipídeos, carboidratos, proteínas e síntese de açúcares, lipídios, ureia, proteínas, fatores de coagulação e corpos cetônicos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 2: Veia centrolobular, lóbulo hepático de um rato albino, coloração H.E., aumento 40x.



Fonte: Lab. de histologia, UAMV-UFCG, 2019.

Figura 3: Placas de hepatócitos, lóbulo hepático de um rato albino, coloração H.E., 40x.

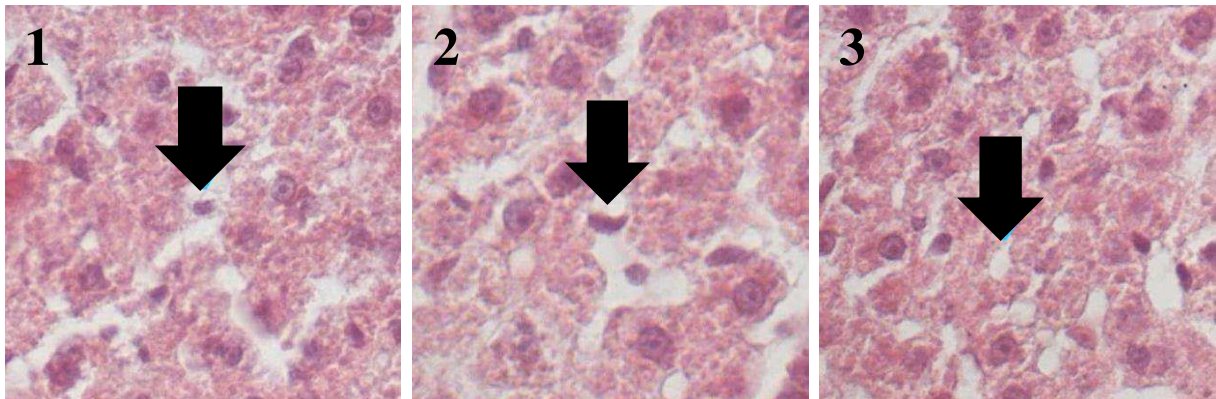


Fonte: Lab. de histologia, UAMV-UFCG, 2019.

No tecido conjuntivo frouxo ou denso não modelado dos espaços porta são encontrados os vasos sanguíneos interlobulares (um ramo da artéria hepática e um ramo da veia porta), vasos linfáticos e um ducto biliar. Os vasos interlobulares ramificam-se em vasos que circundam os lóbulos. Esses vasos distribuidores e parte dos vasos interlobulares abrem-se nos capilares sinusoides situados entre as placas de hepatócitos. Os sinusoides hepáticos desembocam na vênula hepática terminal (antes conhecida como veia centro lobular) e as vênulas hepáticas terminais (ou veias centrolobulares) correm longitudinalmente pelos lóbulos hepáticos e conectam-se perpendicularmente com as veias sublobulares (ou intercaladas) na base dos lóbulos. Estas penetram nas trabéculas de tecido conjuntivo do estroma, onde se unem em veias de maior calibre até constituírem as veias hepáticas, que desembocam na veia cava (MONTANARI, 2016).

De acordo com Gomes (2018) os sinusóides hepáticos têm seu revestimento interno composto por um epitélio simple fenestrado o qual é formado por um conjunto de células endoteliais. Entre essas células e os hepatócitos se situam os espaços de Disse, comportando as células estreladas hepáticas. O sistema de defesa imunológica do fígado é composto pelas células de Kupffer, linfócitos e células natural killer. Junquiera e Carneiro (2013) ressaltaram que as células de Kupffer são macrófagos próprios do fígado, exercendo várias funções como por exemplo: metabolizar hemácias velhas, fagocitar agentes bacterianos levados à circulação sanguínea provenientes da absorção nos intestinos, degradar hemoglobinas e secretar proteínas necessárias a processos imunológicos.

Figura 4: Célula de Kupper (1), Célula endotelial (2) e Espaço de Disse (3), fígado de um rato albino, coloração H.E., aumento 40x.



Fonte: Lab. de histlogia, UAMV-UFMG, 2019.

A bile, um dos produtos do hepatócito, é liberada nos canalículos biliares. Esses canalículos são formados a partir da junção das bases apicais dos hepatócitos, sendo considerados canais extracelulares, os quais seguem pelas placas de hepatócitos de maneira confluyente até chegarem nas periferias dos lóbulos hepáticos, dando sua continuidade convertendo-se em canais de Hering. A partir desses canais a bile passa a ser drenada para os ductos intralobulares dos espaços portais e então para os ductos extralobulares. Esses ductos são conhecidos como ductos hepáticos direito e esquerdo e, por sua vez, irão drenar os lobos hepáticos de suas respectivas antimerias até que então se unam e formem o ducto hepático comum. Em espécies que há a presença da vesicular biliar, o ducto hepático comum se une ao ducto cístico, para realizar o armazenamento da bile; quando não há a presença da vesícula biliar, como no caso dos ratos, o ducto hepático comum e o ducto pancreático interagem com o colédoco, desembocando diretamente no duodeno (BUZATO, *et al.* 2016).

Banks (1991) relatou que apesar da capacidade regenerativa consideravelmente extraordinária do fígado, lesões crônicas e progressivas aos hepatócitos ocasionadas por fatores como fármacos, agentes químicos, doenças autoimunes e virais podem alterar sua morfometria e biometria. Engelman *et al.* (2001) afirmaram que, majoritariamente o volume hepático de ratos é contido pelos componentes em seu parênquima lobular: sinusóides, hepatócitos, capilares e espaços de Disse; enquanto uma ínfima parte, equivalente a 4% do volume, é compreendida pelos ramos da veia porta, veia centro lobular e espaços portais.

2.2.3 FISIOLOGIA

Fisiologicamente o fígado porta sistemas enzimáticos capazes de promover a síntese de ácidos graxos, fosfolipídeos, ácidos biliares, triglicerídeos e alguns compostos de baixa toxicidade que são excretados pelas fezes e urina, além de oxidar os ácidos graxos em dióxido de carbono ou corpos cetônicos e ser uma das principais fontes de lipoproteínas plasmáticas. Outras atividades realizadas pelo fígado são a metabolização, processamento e secreção de compostos endógenos como a bile, que desempenha importante função na digestão; e não endógenos como as toxinas e drogas. O órgão ainda tem a capacidade de armazenar vitaminas: A, B12, D, E e K. O fígado também tem importante participação no sistema endócrino, desempenhando a função de converter hormônios e vitaminas em suas formas mais ativas e no sistema imunológico corroborando com a filtração do sangue para a circulação sistêmica através das células de Kupffer (REECE, 2017).

De acordo com Brandão *et al.* (2017) o contato entre o fígado e o sangue com seus metabólitos é possibilitado através dos capilares sinusóides pelas suas fenestrações. Essas células hepáticas possuem microvilosidades capazes de aumentar o contato e a captação dos nutrientes. O fígado participa do metabolismo de carboidratos (glicogênese e controle dos níveis de glicose), de gorduras (oxidação de ácidos graxos para a produção energética, formação de lipoproteínas e síntese de colesterol) e de proteínas (formação de ureia). Schmidt-Nielsen (2013) relatou que o fígado também tem sua função hormonal, pois ele é o responsável pela produção do hormônio somatostatina. O referido hormônio tem habilidade como mediador do GSH hipofisário, colaborando com o estímulo ao crescimento.

Uma das grandes habilidades do fígado é a metabolização e excreção de drogas, hormônios e diversas substâncias exógenas devido à sua grande atividade química por meio de destoxificação do organismo e excreção dessas substâncias pela bile. Outra importante capacidade hepática é o armazenamento sanguíneo. O fígado apresenta um elevado fluxo sanguíneo e baixa resistência vascular; sendo um órgão expansível, grandes quantidades de sangue podem ser armazenadas em seus vasos e então suprindo o organismo quando passa por debilidades circulatórias. Entre as inúmeras funções extraordinárias que o fígado realiza, a restauração é uma das mais importantes, pois o órgão tem capacidade de restaurar seus tecidos após sofrer perdas por lesões de até 70% de sua massa (GUYTON; HALL, 2017).

O fígado é considerado um dos principais órgãos para a destoxificação do organismo, limitando a entrada de substâncias tóxicas ao organismo na corrente sanguínea e removendo metabólitos potencialmente tóxicos ao corpo. Sua localização anatômica e vascularização atípica possibilitam que o órgão receba sangue, em sua maior parte venoso pela veia porta,

proveniente das vísceras e isso possibilita que ele receba não só os nutrientes absorvidos pelo intestino como também moléculas de fármacos ou toxinas bacterianas ingeridas por via oral. Após a recepção dessas substâncias o fígado demonstra duas formas de destoxificação: a física e a química. Na física o órgão irá fagocitar as substâncias nocivas através da ação dos macrófagos hepáticos, as células de Kupffer, e na química ocorrerá a metabolização das substâncias através de enzimas produzidas pelos hepatócitos (BARRETT; RAYBOULD, 2009).

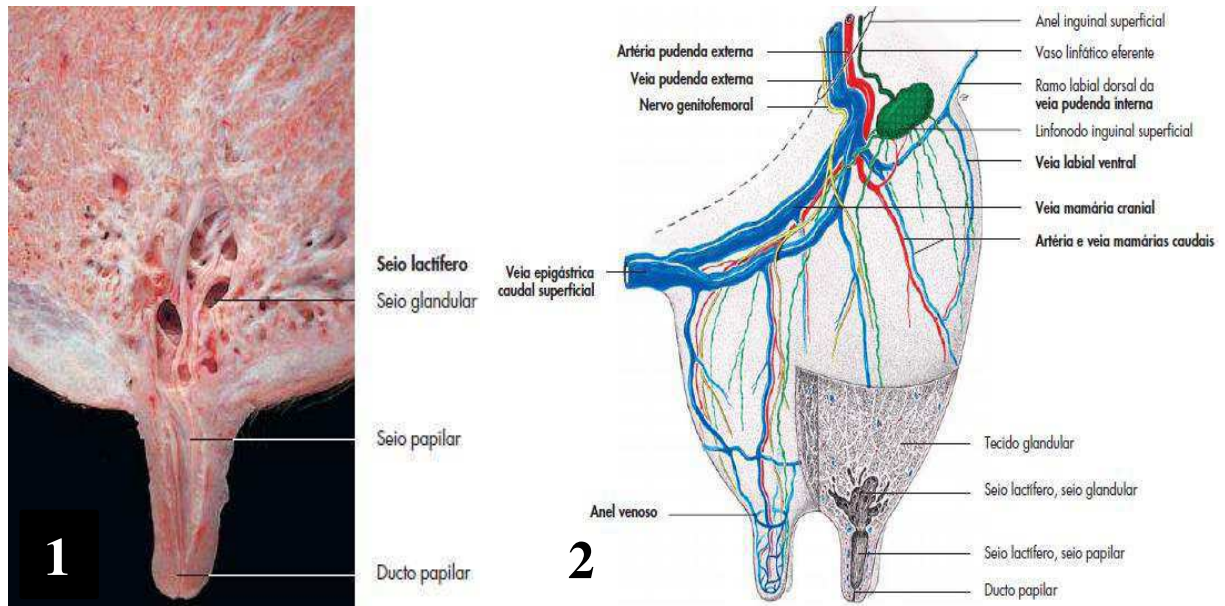
Silva *et al.* (2011) apontaram que os hepatócitos contêm glicogênio agregados ao citosol, sendo ligados ao retículo endoplasmático liso e o mesmo é utilizado quando há declínio nos níveis de glicose sanguínea. Entre as muitas funções do hepatócito, pode-se citar também o acúmulo de gotículas de gordura, servindo para o armazenamento e conversão energética quando necessário.

2.3 MORFOFISIOLOGIA DA GLÂNDULA MAMÁRIA

Consideradas como glândulas sudoríferas altamente modificadas e aumentadas, as glândulas mamárias estão presentes em machos e fêmeas, porém se desenvolvem mais abundantemente em fêmeas. Em algumas espécies, como os ratos, nos machos as referidas glândulas regridem completamente. Estes órgãos têm como principal função a produção de leite para que ocorra o processo de amamentação. Elas têm seu desenvolvimento iniciado a partir das cristas mamárias, podendo ter sua extensão desde a região torácica até a inguinal. Em seu interior crescem alguns brotos de onde canalículos irão se desenvolver e todos eles são direcionados ao óstio localizado no ápice do teto (DONE, 2010).

É relatado por Konig (2016) que os alvéolos mamários servem para armazenar o leite e são estruturas ocas formadas a partir da proliferação epitelial das células secretoras de leite. A mamogênese (processo fisiológico responsável pelo desenvolvimento das glândulas mamárias para armazenarem o leite) é mais acentuada na puberdade da fêmea tendo os estrógenos, hormônios do crescimento, esteroides, prolactina e progesterona como os responsáveis pelo processo. A prolactina também influencia a ocorrência da lactogênese (processo responsável pela produção do leite), onde haverá a síntese do leite pela liberação de gordura e proteínas pelas células alveolares. Caso a fêmea, em período de lactogênese, esteja fazendo uso de alguma substância a exemplo de fármacos, essa substância pode se misturar aos compostos fisiológicos do leite e ser absorvida por via transmamária pelo mamífero lactante.

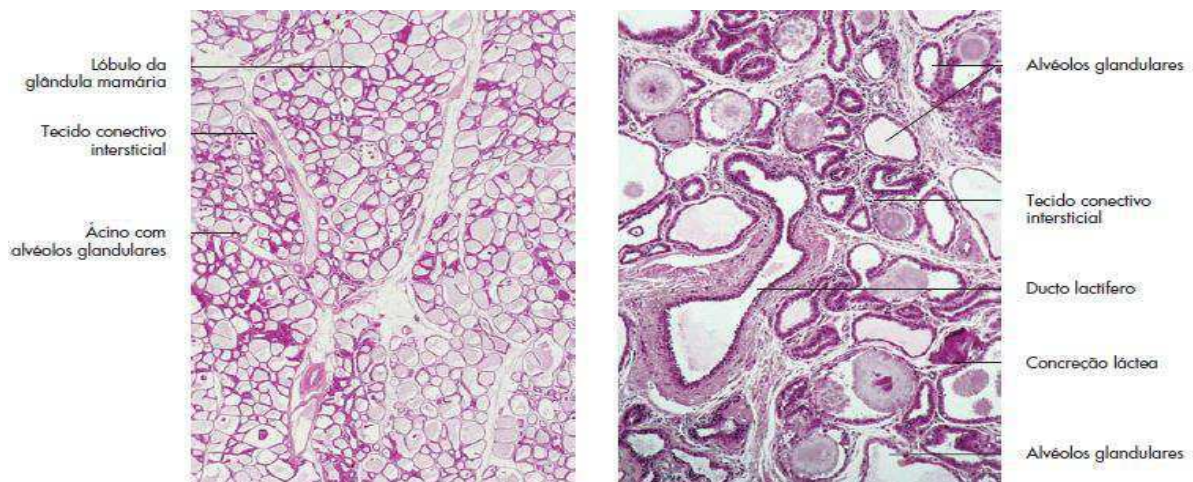
Figura 5: Especificações anatômicas (1) e vascularização (2) de uma glândula mamária.



Fonte: KONIG; LIEBICH, 2016.

Almeida *et al.* (2016) afirmaram que a cadeia anatômica mamária das ratas é composta por seis pares de glândulas mamárias. O complexo mamário é formado por unidades mamárias, onde são encontradas estruturas como tecido glandular epitelial e tecido conjuntivo intersticial, vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. O sistema de ductos mamários é composto por: alvéolos glandulares (que são compreendidos por lóbulos mamários compostos de tecido glandular), ductos e seios lactíferos. O leite passará pelos ductos intralobulares e posteriormente pelos interlobulares até ser excretado (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Figura 6: Corte histológico de uma glândula mamária



Fonte: KONIG; LIEBICH, 2016.

A glândula mamária é englobada como parte do aparelho reprodutor das fêmeas, pois desempenha sua função de modo mais presente durante a gestação e período de lactação. A

lactogênese se inicia após a gestação e é responsável pela produção do leite; ademais a primeira produção da glândula mamária é o colostro. Essa substância deve ser ingerida nas primeiras horas de vida do recém-nascido com finalidade de fortalecer seu corpo, após o colostro será produzido o leite propriamente dito, sendo um produto rico em maior quantidade de proteínas que de gorduras e açúcar. O leite também transporta outras substâncias ao recém-nascido como por exemplo: vitaminas e imunoglobulinas. Outras substâncias como fármacos podem ser carregadas pelo leite, dependendo da quantidade presente no organismo da fêmea lactante (VIEIRA E MARTINS, 2018).

O leite materno é essencial para o desenvolvimento morfofisiológico hepático, pois na fase neonatal o órgão ainda está em processo de maturação e sua principal funcionalidade é o desenvolvimento imunológico celular ao invés do digestório como quando já está em fase de desenvolvimento completo. A composição hepática neonatal é bastante diferente da adulta, sendo que células mieloides regem o sistema imune hepático em recém-nascidos e caso haja o desmame precoce haverá também alterações metabólicas hepáticas, já que o órgão será obrigado a começar a desenvolver funções digestórias mais acentuadas e interrompendo sua maturação imunológica (NAKAGAKI, *et al.* 2018).

2.4 OLANZAPINA

Santos, Sato e Santiago (2017) historiaram que os medicamentos antipsicóticos tornaram-se conhecidos durante a segunda guerra mundial quando médicos cirurgiões buscavam métodos farmacológicos para inibir o choque cirúrgico. Ao perceberem a eficácia no relaxamento dos pacientes resolveram testar os fármacos em pacientes psicóticos e os efeitos foram positivos; após a descoberta esses medicamentos foram instituídos para o tratamento de distúrbios psicológicos a exemplo de: transtorno de bipolaridade, agressividade, depressão psicótica e esquizofrenia.

Silva e Freire (2018) explicaram que uma excessiva liberação de dopamina no organismo é uma das principais hipóteses para a causa da esquizofrenia, sendo uma doença caracterizada pela perda do contato com a realidade. O tratamento é feito à base de fármacos antipsicóticos e o antipsicótico atípico, a Olanzapina é um dos elegidos para o tratamento da doença. Katzung (2006) citou e Golan (2009) reafirmou que os antipsicóticos são denominados como fármacos designados a agirem no Sistema Nervoso Central e dentre suas classes estão presentes os típicos, que são os antipsicóticos de primeira geração, e os atípicos, considerados de segunda geração.

Macedo, *et al.* (2018) esplanaram que muitos antipsicóticos de segunda geração foram desenvolvidos para tratar os sintomas negativos da esquizofrenia, entre eles está a Olanzapina. Esses fármacos possuem ação serotoninérgica de modo adicional aos receptores dopaminérgicos, reduzindo os efeitos extrapiramidais. A Olanzapina é considerada um antipsicótico atípico, tendo a capacidade de promover ação antipsicótica em doses que não causam danos extrapiramidais. A Olanzapina é uma tienobenzodiazepina com afinidade por sítios adrenérgicos, muscarínicos, histaminérgicos e serotoninérgicos (OLIVEIRA, 2000).

Segundo Schimitz (2015), os antipsicóticos atípicos são considerados os principais fármacos para o tratamento da esquizofrenia, indicados para pacientes que têm a característica de portar sintomas negativos para tal patologia. Esses agentes interferem principalmente nos sítios serotoninérgicos, adrenérgicos e colinérgicos como antagonistas.

Nascimento e Moure (2018) afirmaram que os antipsicóticos de segunda geração (atípicos) são bem mais tolerados que o de primeira geração, agindo em outros sítios da dopamina e mais eficazes para tratar os sintomas negativos das psicoses; exemplos deles são: Quetiapina, Clozapina, Risperidona, Amisulprida e Olanzapina. Oliveira (2018) afirmou que após a ingestão por via oral, a Olanzapina será absorvida pelo trato gastrointestinal, porém ocorrerão degradações decorrentes do efeito de primeira passagem pelo fígado através do sistema porta.

Segundo Mittestainer (2016) disse que a Olanzapina é, principalmente, ingerida por via oral e tem cerca de 30% de sua dose trafegando pela circulação entero-hepática. O fármaco é metabolizado pelo fígado, sendo aproximadamente 60% excretado pela urina e 30% pelas fezes.

Os antipsicóticos de segunda geração (atípicos) são os elegidos por norma como os mais seguros em relação aos efeitos extrapiramidais, porém podem ocasionar alterações na atividade fisiológica do organismo. Por mais que seus efeitos negativos sejam bem menores que os antipsicóticos de primeira geração (típicos) alguns efeitos como hipotensão ortostática, taquicardia, aumento de peso corpóreo e desenvolvimento de diabetes *mellitus* são possíveis de serem observados em pacientes que fazem uso desses fármacos (FREDERICO, 2016).

O Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. (2016) descreve na bula para o paciente que a Olanzapina funciona na melhora dos sintomas de esquizofrenia, mania, transtorno bipolar e depressão. Os efeitos colaterais mais comuns no uso contínuo do medicamento é o aumento de peso corpóreo, sonolência, aumento nas taxas de colesterol total, triglicerídeos e glicose no sangue; outros efeitos podem incluir a elevação de AST, ALT, GGT e fosfatase alcalina no fígado.

Souza, Abreu e Santos (2018) constataram que os psicofármacos têm a capacidade de atuar no sistema nervoso central, provocando modificações na conduta, comportamento e percepção do usuário. A Olanzapina é um medicamento com frequente uso em casos de agressividade, isolamento social e emocional; agindo de modo que proporciona alívio dos sintomas e a retirada do surto psicótico, porém pode causar aumento de peso como efeito colateral.

Cruz (2014) relatou que o ganho de peso, juntamente com a dislipidemia e resistência à insulina - caracterizando a síndrome metabólica – são os efeitos colaterais mais consideráveis em pacientes submetidos ao uso da Olanzapina. Consequências providas dos efeitos negativos promovidos pelo uso do fármaco também podem ser as cardiopatias e hepatopatias; e um dos principais fatores provocantes do aumento de peso é o fato de que o antipsicótico atípico age antagonizando os receptores histamínicos. O aumento do conteúdo lipídico corpóreo gera acúmulo de gordura nas células hepáticas e este acúmulo é causado pela metabolização da Olanzapina no fígado, onde moléculas (citocromos) produzidas em grande quantidade pelo órgão são inibidas, causando danos teciduais ao parênquima hepático.

Moura (2011) apontou que o ganho de peso causado pelo acúmulo de gordura em determinado ponto pode ser caracterizado como um quadro de obesidade. A obesidade é significativamente considerada como um problema muito importante tanto para a saúde adulta quanto para a saúde infantil.

Acerca do aumento de peso e acúmulo de gordura, Yamamoto (2017) descreveu que a doença hepática não gordurosa não alcoólica está sendo considerada, atualmente uma das mais comuns no mundo, causando infiltração de triacilgliceróis nos hepatócitos devido à resistência à insulina. Essa patologia é um fator contribuinte para desencadear processos neoplásicos, a exemplo do carcinoma hepatobular. Queiroga, *et al.* (2017) mencionaram o uso da Olanzapina como alternativa para tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapias, mostrando-se eficaz na prevenção de episódios agudos e tardios.

3 METODOLOGIA: MATERIAIS E MÉTODO

3.1 LOCAL DE TRABALHO

O experimento teve sua execução no Biotério e nos Laboratórios de Patologia e Morfofisiologia do Centro de Saúde e Tecnologia Rural, da Universidade Federal de Campina Grande, Câmpus de Patos-Pb.

3.2 FORMAÇÃO DOS GRUPOS

Foram manipulados 24 ratos albinos (*rattus norvegicus albinus*) machos, da linhagem *wistar*, obtidos a partir de ninhadas das progenitoras pertencentes ao Biotério do CSTR-UFCG. Metade dos animais pertenceram ao grupo controle (GC) e a outra metade ao grupo tratado (GT). O grupo controle foi subdividido entre: grupo controle de 14 dias (GC14) e grupo controle de 21 dias (GC21); de mesmo modo foi feito com o grupo tratado, sendo o grupo tratado de 14 dias (GT14) e grupo tratado de 21 dias (GT21). Os machos dos grupos, juntamente com as matrizes, foram acomodados em gaiolas durante os períodos correspondentes às amamentações de cada grupo.

As fêmeas lactantes receberam doses da Olanzapina equivalentes a 10mg/kg/dia durante o período de 14 ou 21 dias da lactação, administrados por via oral, através do método de gavagem. Aos 14 ou 21 dias de vida os filhotes foram desmamados e eutanasiados. As progenitoras dos grupos controles receberam diariamente solução salina administrada por via oral exatamente na mesma dose que foi empregada às progenitoras dos grupos tratados, simulando assim condições semelhantes de manipulação dos grupos tratados.

Nas idades de eutanásias os animais foram anestesiados de acordo com Brillhante *et al.* (2012), com Tiopental Sódico (89mg/kg de peso corpóreo). Sendo feitas aplicações intraperitoneais para indução anestésica e depois a aplicação intracardíaca do mesmo fármaco. Posteriormente à eutanásia ocorreu a remoção do fígado a fim de avaliar sua biometria, morfometria e realizar a avaliação histológica.

3.3 COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

Foi realizada diariamente a pesagem dos filhotes até os dias estipulados para a eutanásias. Após a eutanásia o fígado foi removido e então eram mensurados o peso em gramas e volume em mililitros cúbicos, através da utilização de balança semi-analítica de precisão **BG 1000 GEHAKA®**. As amostras foram prefixadas por imersão em Formol e permanecendo por 24 horas. Feita a fixação, as amostras entraram no processo de clivagem, corte e desidratação

com álcool em concentrações crescentes, imersas em xilol para promover a diafanização e inclusas em parafina no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário Prof. Dr. Ivon Macedo Tabosa do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande no Campus de Patos – Paraíba.

As secções de fígado mediam 5 μm e foram obtidas através do micrótomo rotativo **LEICA RM2125 RT** e navalhas descartáveis **Easy Path DURADGE**. Secções não simultâneas do fígado foram obtidas e coradas pelo método de HE, possibilitando a identificação dos tipos celulares e análise histológica do órgão.

Os cortes histológicos foram analisados em microscópios de bancada, da marca **Olympus BX41**, sendo utilizada a objetiva de 40x. As secções hepáticas foram analisadas integralmente e em ziguezague (5 secções por animal e trinta por grupo). Foi mensurado o diâmetro de 100 hepatócitos e núcleos de hepatócitos em cada lâmina confeccionada.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA E VIABILIDADE

As variáveis e os dados foram analisados pelo teste não paramétrico U de Mann-Whitney, com nível de significância equivalente a 5%, no programa Bioestat. 5.03.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados foram expostos em tabelas para facilitar a interpretação, sendo elencados parâmetros como peso corpóreo das cobaias, peso absoluto do fígado, volume do fígado, diâmetro dos hepatócitos e diâmetro dos núcleos dos hepatócitos.

Tabela 1: Peso corpóreo (em gramas) das cobaias.

	GC14	GT14	GC21	GT21
ANIMAL 1	26,22	30,85	38,38	54,76
ANIMAL 2	21,00	31,80	40,75	54,52
ANIMAL 3	19,00	30,43	38,27	56,52
ANIMAL 4	20,74	30,96	39,54	53,92
ANIMAL 5	28,15	30,56	40,38	67,79
ANIMAL 6	19,37	30,85	39,30	69,46
MEDIANA	20,87	30,85	39,42	55,64
INT. INTERQUARTÍLICO	5,20	0,30	1,56	10,39

Notou-se que os filhotes correspondentes aos grupos tratados estavam obtendo maior ganho de peso em relação aos filhotes correspondentes aos grupos controles.

A Tabela 1 demonstra que tanto o **GT14** quanto o **GT21** apresentaram ganho de peso corpóreo em relação aos dados de seus grupos controles. Pode-se atribuir esse fato à ingestão residual da Olanzapina, já que o único fator que divergia das condições entre os grupos era justamente a exposição ao fármaco através da amamentação.

Estes resultados corroboram com Queirós *et al.* (2019) quando afirmaram que o tratamento para esquizofrenia é realizado à base de antipsicóticos que, apesar de serem eficazes contra os sintomas da patologia, acarretam efeitos adversos; o aumento de peso é um deles. Ao referir-se ao mesmo assunto, Nogueira-de-Almeida *et al.* (2018) confirmaram que a obesidade pode ser tanto desencadeada quanto mantida através do uso de fármacos que provocam o aumento da resistência insulínica, aumentando a deposição de gordura; entre esses fármacos a Olanzapina está presente como um dos causadores.

Ao confrontar os dados pelo método de Mann-Whitney, onde há diferença significativa se $P < 0,05$, observou-se que entre o **GC14** e o **GT14** o valor ($P = 0,004$); constatou-se também semelhante resultado no confronto tanto entre o **GC21** e o **GT21** quanto em relação ao **GT14** e o **GT21**, ambos obtendo resultados de ($P = 0,004$). Entende-se que devido a tais resultados houve diferença significativa no peso corpóreo para as cobaias dos grupos tratados em relação aos grupos controles e também entre o grupo tratado de 21 dias em relação ao grupo tratado de 14 dias.

Referindo-se ao peso absoluto do fígado das cobaias, conforme se evidencia na Tabela 2 os resultados também expressaram diferença significativa. Os valores de mediana e intervalo interquartílico revelaram que o valor resultante da comparação entre o **GC14** e o **GT14** teve seguinte resultado ($P = 0,037$), já o **GC21** e o **GT21** resultaram em ($P = 0,004$), assim como o **GT14** e o **GT21** que também teve ($P = 0,004$) como resultado. Desmonstrou-se então pelos resultados que o peso absoluto do fígado das cobaias se apresentou maior nos grupos tratados.

Tabela 2: Peso absoluto (em gramas) do fígado das cobaias.

	GC14	GT14	GC21	GT21
ANIMAL 1	0,94	1,13	1,50	2,08
ANIMAL 2	0,73	1,22	1,58	2,03
ANIMAL 3	0,82	1,16	1,48	2,16
ANIMAL 4	0,94	1,10	1,50	2,05
ANIMAL 5	1,20	1,12	1,61	2,70
ANIMAL 6	0,42	1,18	1,56	2,77
MEDIANA	0,88	1,14	1,53	2,12
INT. INTERQUARTÍLICO	0,18	0,05	0,07	0,50

Em relação ao peso do fígado, Moura (2011) descreveu que há o aumento de peso não só no fígado como também no coração e rins. Entende-se essa situação devido ao acúmulo de gordura corporal provocada por variados fatores. Assim como os estudos de Cruz (2014) o qual notou que a metabolização da Olanzapina ocorre no fígado e um dos efeitos colaterais da exposição ao fármaco é justamente o aumento de peso e acúmulo de lipídeos hepáticos, consequentemente, aumentando o peso do órgão.

Tratando-se do volume do fígado (Tabela 3), a análise dos dados revelou diferenças significativas entre os grupos. Os resultados de significância entre o valor do **GC14** e o **GT14** foi ($P = 0,007$), o **GC21** e o **GT21** ($P = 0,004$), o **GT14** e o **GT21** foi ($P = 0,004$). Devido aos resultados, inferiu-se ocorrer alterações biométricas hepáticas dos grupos que foram submetidos à exposição do fármaco.

Tabela 3: Volume (em mililitros cúbicos) do fígado das cobaias.

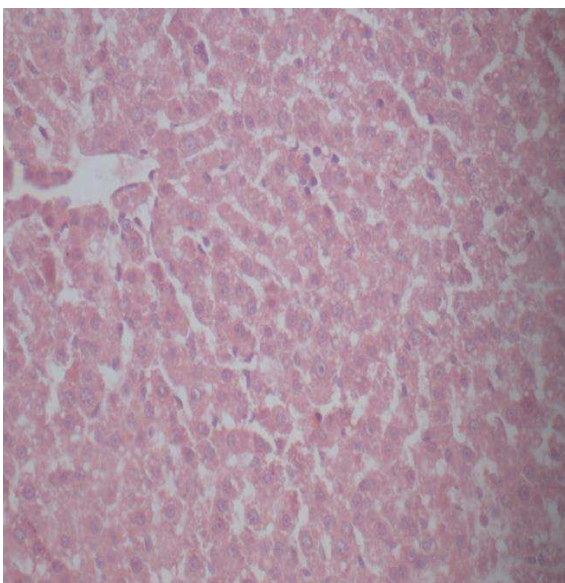
	GC14	GT14	GC21	GT21
ANIMAL 1	0,88	1,08	1,36	2,46
ANIMAL 2	0,70	1,26	1,44	2,90
ANIMAL 3	0,75	1,05	1,27	2,09
ANIMAL 4	0,91	1,03	1,38	2,17
ANIMAL 5	1,04	1,16	1,55	2,52
ANIMAL 6	0,39	1,13	1,53	2,63
MEDIANA	0,81	1,10	1,41	2,49
INT. INTERQUARTÍLICO	0,19	0,09	0,14	0,36

Com base nos resultados obtidos por análise e apoiando-se no levantamento bibliográfico do trabalho, entendeu-se que o metabolismo da Olanzapina ocorre no fígado. Este fator faz com que o órgão tenha uma exposição muito significativa ao fármaco e, devido a isso, algumas alterações hepáticas podem ocorrer. Assim como demonstrou-se nas tabelas 2 e 3 em que o peso absoluto e volume do fígado dos grupos tratados se mostraram maiores em relação aos grupos controles. Tal aumento de peso e volume provavelmente ocorreram por deposição de células de gordura no fígado, decorrentes da metabolização do fármaco, provocando o acúmulo de gordura corporal devido à sua exposição no fígado.

Ressaltou-se através do trabalho de Pinto (2018) que a Olanzapina age como antagonista dos receptores dopaminérgicos e colinérgicos. A exposição contínua ao fármaco causa acúmulo de gordura visceral que provoca o ganho de peso, hiperglicemia e hiperlipidemia; além disso pode ocorrer a incidência de *Diabetes mellitus* tipo 2, provocando dislipidemia.

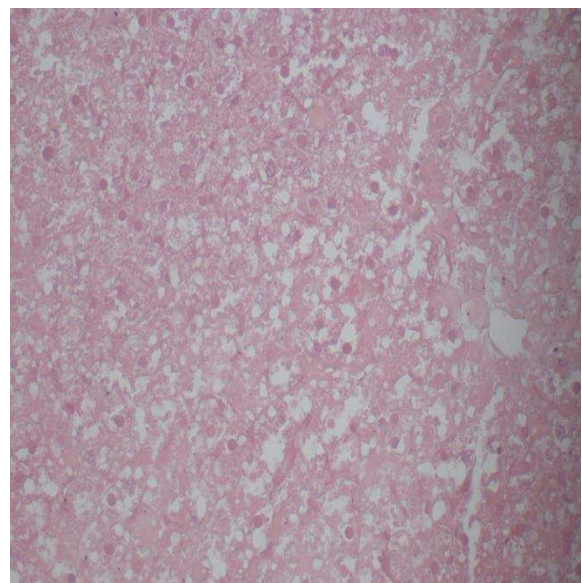
Os resultados deste experimento coadunam com outros que constataram o maior acúmulo de gordura corporal devido ao uso da Olanzapina. Os dados coletados através das análises de peso e volume do fígado das cobaias fez-se importante para a confecção de lâminas histológicas para avaliar alterações a níveis celulares. Durante a pesquisa pôde-se notar maior presença de infiltrados lipídicos intralobulares nas amostras tanto das cobaias do **GT14** quanto do **GT21**, enquanto no **GC14** e **GC21** foram encontrados lipídeos em pouca quantidade se comparados ao que foi encontrado nos grupos tratados.

Figura 7: Fígado de um rato albino pertencente ao grupo controle de 14 dias, coloração H.E., aumento 40x.



Fonte: Lab. de histologia UAMV-UFCG, 2019.

Figura 8: Fígado de um rato albino pertencente ao grupo tratado de 14 dias, coloração H.E., aumento 40x.

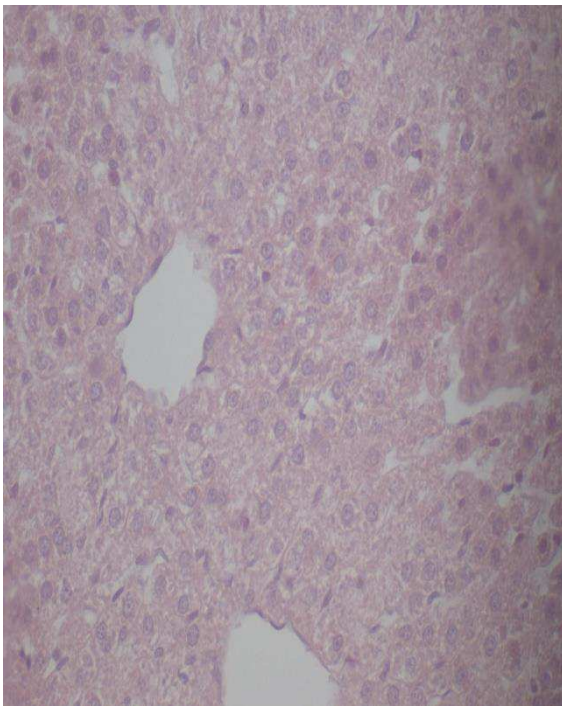


Fonte: Lab. de histologia UAMV-UFCG, 2019.

Alterações foram detectadas após análise laboratorial dos cortes histológicos. O material histológico do **GC14** correspondente aos animais 2, 4 e 6 (A2, A4 e A6) não apresentaram alterações, enquanto os A1, A3 e A5 apresentaram discreta degeneração lipídica; no **GT14**, os animais 1, 3, 4 e 5 apresentaram discreta degeneração lipídica e glicogênica; sendo que os animais 2 e 5 apresentaram a mesma degeneração de forma moderada.

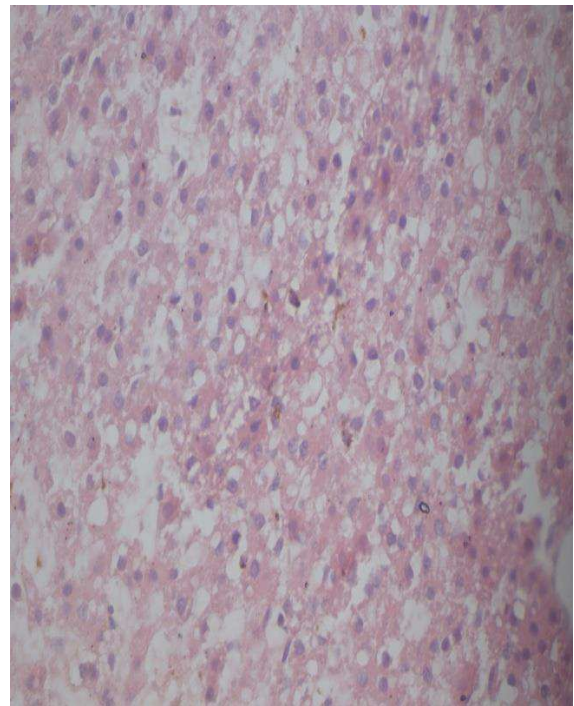
Tratando-se dos animais do **GC21**, não foram detectadas alterações nas cobaias 1, 4, 5 e 6, porém foi detectada moderada degeneração lipídica nas cobaias 2 e 3. No **GT21** foi constatada a presença de alteração em todas as cobaias; discreta degeneração lipídica nos animais 3, 4 e 5, moderada degeneração lipídica e glicocência nos animais 1, 2 e 6.

Figura 9: Fotomicrografia do fígado de um rato albino pertencente ao grupo controle de 21 dias, coloração H.E., aumento 40x.



Fonte: Lab. de histologia UAMV-UFCG, 2019.

Figura 10: Fotomicrografia do fígado de um rato albino pertencente ao grupo tratado de 21 dias, coloração H.E., aumento 40x.



Fonte: Lab. de histologia UAMV-UFCG, 2019.

Essas alterações microscópicas são consideradas como degenerações vacuolares intracitoplasmáticas em hepatócitos, sendo as mesmas compatíveis com degeneração lipídica; percebe-se a presença de um vácuolo no citoplasma dos hepatócitos, cujo vácuolo empurra o núcleo das células para a região periférica. Reforça-se a afirmativa da ideia, pois Yamamoto (2017) constatou em seu trabalho que o acúmulo de glicogênio no interior dos hepatócitos é ocasionado por diversos fatores e essa concentração de glicogênio pode ocasionar hipertrofia hepatolobular decorrente das alterações glicogênicas nos hepatócitos, alterando a morfometria do fígado.

Tabela 4: Diâmetro (em micrometros) dos hepatócitos.

	GC14	GT14	GC21	GT21
ANIMAL 1	10,71	11,98	13,94	14,81
ANIMAL 2	11,18	12,76	12,88	14,60
ANIMAL 3	10,30	12,97	13,85	15,46
ANIMAL 4	10,96	12,16	13,98	15,35
ANIMAL 5	11,25	13,03	14,69	15,12
ANIMAL 6	11,49	14,71	14,25	16,40
MEDIANA	11,07	12,86	13,96	15,23
INT. INTERQUATÍLICO	0,46	0,70	0,31	0,54

No experimento, a análise estatística do diâmetros dos hepatócitos correspondentes ao grupos experimentais, conforme mostrado (Tabela 4) revelou diferenças significativas em todos os parâmetros mensurados. A comparação entre o **GC14** e o **GT14** revelou que houve diferença significativa ($P = 0,004$) dos diâmetros, sendo que entre o **GC21** e o **GT21** a diferença significativa consistiu em ($P = 0,007$), entre o **GT14** e o **GT21** constatou-se diferença significativa de ($P = 0,007$). Isso implica em afirmar que os grupos que foram submetidos à ingestão residual de Olanzapina através do leite materno obtiveram alterações morfométricas no diâmetro de seus hepatócitos.

Essas alterações puderam ser percebidas devido as análises histológicas das lâminas correspondentes às cobaias, que podem ser observadas nas figuras 14 e 16, onde foram detectadas formas degenerativas lipídicas e glicogênicas evidenciadas nos citoplasmas dos hepatócitos, pincipalmente naqueles presentes nos grupos que foram tratados com a droga em questão.

Quando Silva *et al.* (2011) referiu-se à morfometria dos hepatócitos de ratos, foi apontado que, fisiologicamente, os hepatócitos têm diâmetro citoplasmático médio 19,00 μm nas células perilobulares e 20,50 μm nas células centrolobulares; o diâmetro dos núcleos gira em torno de 9,34 μm .

Tabela 5: Diâmetro (em micrometros) dos núcleos dos hepatócitos.

	GC14	GT14	GC21	GT21
ANIMAL 1	5,35	6,02	6,73	6,55
ANIMAL 2	5,41	5,68	6,22	6,19
ANIMAL 3	5,37	6,00	6,24	5,46
ANIMAL 4	5,47	5,70	5,71	7,07
ANIMAL 5	6,23	5,84	5,95	6,34
ANIMAL 6	5,80	6,08	6,14	5,89
MEDIANA	5,44	5,92	6,18	6,26
INT. INTERQUATÍLICO	0,33	0,28	0,23	0,53

Diferentemente dos resultados estatísticos obtidos através da comparação entre os diâmetros das células das células hepáticas, não houve diferença significativa no diâmetro de seus núcleos. A análise feita entre o **GC14** e o **GT14** revelou que ($P = 0,109$), não expressando diferença significativa, já que o teste de Mann-Whitney considera significativos valores abaixo de 0,05; o confronto entre o **GC21** e o **GT21** demonstrou dados equivalentes a ($P = 0,749$), conferindo a não significância na diferença da variável; por fim, o resultado do **GT14** em relação ao **GT21** expressou que ($P = 0,149$).

Tanto a diferença significativa no diâmetro dos hepatócitos quanto a não diferença significativa em seus núcleos não significativa na morfometria dos núcleos podem ser apoiadas na ideia que, o acúmulo de lipídeos e glicogênio (caracterizando as degenerações lipídeicas e glicogênicas) ocorre nos citoplasmas, causando hipertrofia celular e isso pôde ser observado também na análise histológica dos materiais.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que, nas condições experimentais estabelecidas para este estudo, ratos albinos lactantes submetidos à ingestão de leite materno de fêmeas lactantes que receberam Olanzapina durante a fase de lactação, apresentaram ganho de peso corpóreo e hepático, além de alterações morfométricas do parênquima hepático aos 14 e 21 dias de amamentação.

Apesar do exposto, experimentos mais aprofundados acerca do tema abordado se fazem sempre necessários para que haja enriquecimento literário, maior embasamento e esclarecimento científico sobre o assunto.

6 REFERÊNCIAS

- Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; **OLANZAPINA**. São Paulo, 2016.
- AGUIAR, A. J. F. C.; **EFEITO DE UMA DIETA COM ALTO TEOR DE CARBOIDRATOS NO FÍGADO DE RATOS Wistar**. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.
- ALMEIDA, I. B.; NETO, J. J. S. B.; OLIVEIRA, T. K. B.; **PRINCIPIOS BÁSICOS DE PESQUISA COM ANIMAIS DE LABORATÓRIO**. Aracajú: IFS, 2016.
- AMORIM, L.; **AVALIAÇÃO DE FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2018.
- BACKES, A. N.; **Regeneração hepática em animais jovens com estenose da veia porta ou ligadura da artéria hepática: estudos histológicos, moleculares e avaliação dos efeitos da insulina e do tacrolimus como agentes regenerativos**. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1991.
- BRANDÃO, J. A. A. *et al.* **Estudo complementar em gastroenterologia: aspectos anatômicos clínicos**. 2º ed. Alfenas: Universidade José do Rosário, Alfenas, 2017, p. 54-65.
- BRILHANTE, O. *et al.*, Late morfofuncional alterations of the sertoli cell caused by doxorubicin administered to prepubertal rats. *Rev. Reproductive Biology and Endocrinology*. 10:79, 2012.
- CAMILLO, C. S.; MOURA, S. A. B.; CARDOSO, C. C. N. D.; MEDEIROS, F. B.; **CADERENO DE HISTOLOGIA: Texto e atlas**. Natal: EDUFRN, 2017.
- CRUZ, M. G. **Efeito do tratamento aeróbico sobre o peso corporal e hepático em ratos tratados com olanzapina**. Uberaba: UNIUBE, 2014. 43 p. Dissertação (Mestrado) – Mestrado em Odontologia, Universidade de Uberaba, Uberaba, 2014.
- DONE, S. H. **Atlas colorido de anatomia veterinária de cão e gato**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- DORIA, F. C.; **ESTUDO DAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS EM RATOS SUBMETIDOS À OPERAÇÃO DE DERIVAÇÃO JEJUNOILEAL**. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.
- DYCE, K. M.; SACK, W. O.; C. J. G.; **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- ENGELMAN, M. F. B. *et al.*; Estudo morfométrico do fígado de ratos submetidos à doses supra-fisiológicas de tiroxina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* Vol. 45, nº 2, abr, 2001.
- FERREIRA, R. J. S.; **Os Estudos Anatômicos de Leonardo Da Vinci**. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.
- FREDERICO, R. D. G. **Alterações fisiológicas por psicofármacos**. Portugal: ISCSEM, 2016. 65 p. Dissertação (Mestrado) – Mestrado integrado em ciências farmacêuticas, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2016.
- GOLAN, D. *et al.* **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

- GOMES, M. S.; **Efeito da pirroloquinolina quinona na regeneração hepática pós-isquêmica e reperfusão normotérmica em camundongos.** Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; **Tratado de fisiologia médica.** 11º ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda., 2017.
- JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. **Histologia básica.** 12. ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 2013.
- KATZUNG, B. **Farmacologia: Básica e Clínica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- KONIG, H. E.; LIEBICH, H. G.; **Anatomia dos animais domésticos.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
- MARQUES, V. C. S. A.; **Malformações vasculares do território hepático: dois casos clínicos.** Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.
- MACEDO, J. B.; PEREK, K. V.; KARAS, L. P.; PEREIRA, A. V.; **Fármacos inovadores em saúde mental: uma avaliação das duas últimas décadas.** *Ver. Med. (São Paulo)*, Vol. 97, n. 4, jul-ago, 2018.
- MANDAL, A.; **História da hepatologia.** 2018. Disponível em: < [https://www.news-medical.net/health/Hepatology-History-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Hepatology-History-(Portuguese).aspx)>. Acesso em: 01. jan. 2019.
- MARTINEZ, R., JAMEL, M. J.; BENTO, G. A.; GOMES, F. C. A.; **SISTEMA DIGESTÓRIO: INTEGRAÇÃO BÁSICO-CLÍNICA.** São Paulo: Edgar Blucher Ltda, 2016, p. 89-106.
- MITTESTAINER, F. C. **Efeitos dos antipsicóticos olanzapina e clozapina nos parâmetros metabólicos e na microbiota intestinal de camundongos.** Campinas: UNICAMP, 2016. 91 p. Tese (Doutorado) – Universidade estadual de Campinas, Campinas, 2016.
- MONTANARI, T.; **HISTOLOGIA: Textos, atlas e roteiro de aulas práticas.** 3º ed. Porto Alegre: Edição do Autor, 2016.
- MOURA, E. B. **AValiação Fenotípica, Histológica e Morfométrica em Modelo Experimental de Obesidade.** Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2011.
- NASCIMENTO, A. N.; MOURE, N. M.; **DISCINESIA TARDIA INDUZIDA POR NEUROLÉPTICO EM PACIENTE COM ESQUIZOFRENIA: UM RELATO DE CASO COM ACOMPANHAMENTO.** *Revista UNINGÁ.* Vol 55, n. S2, 2018.
- NAKAGAKI, B. N. *et al.*; Immune and metabolic shifts during neonatal development reprogram liver identity and function. *Journal Of Hepatology*, Vol. 69, n. 6, dec., 2018, p. 1294-1307.
- OLIVEIRA, A. S.; **DESENVOLVIMENTO DE NOVOS NANOCARREADORES PARA A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE OLANZAPINA E CAMPTOTECINA.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.
- NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A. *et. al.*; Classificação da obesidade infantil. *Medicina (Ribeirão Preto, online)*. Vol. 51 n. 2, mai. 2018, p. 138-152.
- OLIVEIRA, I. R. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* Salvador: Universidade Federal da Bahia. 2000;22(Supl I): 38-40.
- PINTO, A. N. R.; **Esquizofrenia: Patologia e estratégias terapêuticas.** Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018.

QUEIRÓS, T. *et al.*; Esquizofrenia: O que o Médico não Psiquiatra precisa saber. **Acta Medica Portuguesa**. Vol. 32 Issue 1, jan. 2019, p. 70-77.

QUEIROGA, H. M.; FERRAZ, M. N.; GAMA, R. S.; OLIVEIRA, M. V.; SOUZA, C. L.; Avaliação de náusea e êmese em pacientes sob quimioterapia em uma Unidade de Alta Complexidade Saúde de Vitória da Conquista/BA. **Revs. Brasileira de Pesquisa e Saúde**. Vol. 11, n. 5, 2017, p. 126-132.

REECE, William O.; **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017

SANTOS, E.; SATO, M. O.; SANTIAGO, R. M.; A EFICÁCIA DO BIPERIDENO NA DESIMPREGNAÇÃO DE PACIENTES EM USO CONTÍNUO DE NEUROLÉPTICOS. **UNIANDRADE**. 2017, p. 166-176.

SANTOS, J. C.; **ESTUDO DA TOXICIDADE HEPÁTICA E ESPLÊNICA DO EXTRATO DE *Crataegus oxyacantha* EM CAMUNDONGOS**: Análises Histológicas. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2017.

SCHMIDT-NIELSEN, K.; **FISIOLOGIA ANIMAL**: Adaptação ao meio ambiente. 5º ed. Santos: Livraria Santos Ltda., 2013.

SCHMITZ, A. P. Antipsicóticos ativos Versus efeito obesogênico sob a óptica da química farmacêutica. **Electronic Journal of Pharmacy**. Goiania, vol. 12, n. 3, p. 23-35, 2015.

SILVA, B. L.; RUFINO, E. A.; **A MEDICINA EGÍPCIA E A INFLUÊNCIA DAS CRENÇAS RELIGIOSAS NO TRATAMENTO TERAPÊUTICO NO ANTIGO EGITO**. Universidade Feral da Paraíba, João Pessoa, 2016.

SILVA, F. M. S.; FREIRE, V. N.; **BIOQUÍMICA QUÂNTICA DA LIGAÇÃO OLANZAPINA AO RECEPTOR D3 DA DOPAMINA**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2018.

SILVA, M. H. M. *et al.*; AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA DOS HEPATÓCITOS DE RATOS DIABÉTICOS TRATADOS COM NEEM (*Azadiractha indica* A. JUSS) E ESTREPTOZOOTOCINA 6 CH. **Acta Veterinária Brasileira**, v.5, nº3, p.270-277,2011.

SILVA, V. A.; MIRANDA, J. S.; BRITO, M. V. H.; TÉCNICA PARA REPARO ANGIOARQUITÔNICO HEPÁTICO DE RATOS. **Acta Cirúrgica Brasileira**. Vol. 15, n. 3, 2000.

SOUZA, G. F.; ABREU, C. R. C.; Santos, W. L.; USO DE PSICOFÁRMACOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES – REVISÃO DE LITERATURA. **Revista de iniciação científica e extensão**. 2018.

Sociedade Brasileira de Pediatria. **Uso de medicamentos e outras substâncias pela mulher durante a amamentação**. Departamento científico de aleitamento materno. Rio de Janeiro: nº 4, agosto de 2017.

VIEIRA, L. G.; MARTINS, G. F.; **FISIOLOGIA DA MAMA E PAPEL DOS HORMÔNIOS NA LACTAÇÃO**. Faculdade Ciências da Vida: Sete Lagoas, 2018.

YAMAMOTO, R. C.; **Efeito da tributirina na fase de iniciação/promoção inicial da hepatocarcinogênese, associada ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica em ratos *Wistar***. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2017.