VII EPCC
Encontro Internacional de Produção Científica
25 a 28 de Outubro de 2011
ISBN 978-85-8084-055-1

EFEITO DO TRATAMENTO SUBCRÔNICO COM FLUOXETINA SOBRE A MASSA DE TECIDO ADIPOSO DE RATOS *WISTAR*

Amanda Bianchi Trombini[1]; *Darío Bordas Garcia*[2]; *Caroline Fama Saito*[1]; *Edivan Rodrigo de Paula Ramos*[3]

RESUMO: A fluoxetina tem sido empregada no tratamento da obesidade e sobrepeso como agente anorexígeno. Contudo, a perda de peso não significa, necessariamente, que o paciente esteja perdendo massa adiposa. É possível que a redução no peso corpóreo esteja associada à degradação de proteínas musculares. Neste contexto, este trabalho quantificou a massa de gordura epididimal e retroperitoneal em ratos tratados com fluoxetina visando determinar se o possível efeito deste medicamento sobre o peso está associado com alterações no metabolismo do tecido adiposo. Para isso, foram utilizados ratos *Wistar* tratados com salina e diferentes doses de fluoxetina (0,5–8,0 mg/kg) durante 8 semanas. Durante o período de tratamento foi calculado o índice de Lee antes do início do tratamento e a cada 7 dias durante a terapia. Durante esse período, foram mensurados a massa de ração ingerida e o peso corpóreo dos animais a cada 6 dias. Ao final do experimento, os animais foram sacrificados em cuba saturada com éter etílico e extraídas amostras de sangue para o cálculo dos níveis de uréia. Os tecidos adiposos retroperitoneal e epididimal foram extraídos e pesados. Os resultados foram analisados pelo programa estatístico *GraphPad Software* Prisma® 3.0 sendo utilizado o teste *One-Way ANOVA* (e não-paramétrico), seguido de Bonferroni para análise de variância entre os grupos com nível de significância $p<0,05$. Com base nos resultados apresentados é possível admitir que o uso subcrônico de fluoxetina, pelo menos em doses de 0,5-8,0 mg/kg, parece exercer um efeito anorexígeno e uma diminuição no ganho de peso não significativa.

PALAVRAS-CHAVE: Anorexígenos; Índice de Lee; Obesidade; Sobrepeso; Tecido Adiposo Branco.

INTRODUÇÃO

Sobrepeso e obesidade representam situações caracterizadas pelo acúmulo anormal de tecido adiposo no organismo, sendo considerado um dos grandes problemas de saúde pública na atualidade, pois se trata de situações com elevada prevalência e associadas ao desenvolvimento de várias co-morbidades (FERREIRA; MAGALHÃES, 2006). Por esse motivo, a terapia farmacológica é indicada em determinadas situações, e dentre um dos medicamentos que tem sido utilizado para reduzir a ingestão alimentar é a fluoxetina. (O'KANE; WILES; WALES, 1994).

Um dos parâmetros utilizados para avaliação do sobrepeso e obesidade em humanos é o índice de massa corporal (IMC) (OMS, 2010). Contudo, em ratos, o

[1] Acadêmicas do Curso de Biomedicina. Departamento de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – Paraná. Programa de Iniciação Científica do Cesumar (PICC). amandabianchi_t@hotmail.com; carolzinhasaito@hotmail.com
[2] Biomédico, graduado pelo Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. dario_bordas@hotmail.com
[3] Orientador e docente do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR. edivanramos@yahoo.com.br

parâmetro utilizado para essa avaliação, é o índice de Lee (BERNARDIS; PATTERSON, 1968). Entretanto, esses dois parâmetros não apresentam uma correlação exata com o acúmulo de tecido adiposo. Por este motivo, em modelos animais envolvendo murinos, a avaliação da quantidade de tecido adiposo branco pode ser mensurada através da medida do peso da massa de gordura epididimal e retroperitoneal (BUENO, et al. 2005).

É importante ressaltar que a redução do peso corporal, muitas vezes, é decorrente de uma degradação acentuada de massa protéica e não adiposa (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004). E foi baseado nesta possibilidade que o presente trabalho foi proposto e avaliou os efeitos da fluoxetina sobre a massa de tecido adiposo em ratos não obesos visando verificar se os efeitos deste anorexígeno sobre o peso corporal são decorrentes de uma alteração no metabolismo lipídico, protéico ou ambos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados ratos *Wistar* machos, pesando, inicialmente, entre 160 e 180 gramas, acondicionados no Biotério do Centro Universitário de Maringá (CESUMAR), onde permaneceram aclimatizados a uma temperatura de 21±1ºC, com ciclo sono vigília de 12 horas. Durante o período de adaptação e experimentos, os animais receberam ração e água *ad libitum*.

Os animais foram divididos em seis grupos de tratamento com seis animais cada, onde os grupos receberam os seguintes tratamentos por via oral mediante técnica de gavagem: solução salina 0,85%; fluoxetina 0,5 mg/kg-8,0 mg/kg.

Antes do início do tratamento e cada 6 dias durante o mesmo, foram mensurados, o peso dos animais e a massa de ração ingerida (± 1 g de erro padrão médio - EPM) empregando a balança eletrônica digital 9094 Toledo®. Além disso, o índice de Lee foi calculado, antes do início do tratamento e durante o mesmo, a cada 7 dias, através da fórmula matemática: [peso $(g)^{1/3}$ /comprimento naso-anal (cm) x 100].

Após oito semanas de seus respectivos tratamentos, os animais foram sacrificados em cuba saturada com éter etílico e amostras sangue foram extraídas, por meio da veia cava inferior, e transferidas para tubos contendo EDTA tripotássico (Petrovacuum®). Em seguida, o sangue foi centrifugado para obtenção do plasma usado para determinação de uréia plasmática através da metodologia enzimática colorimétrica da urease (kit LaborLab®) e, em seguida, a medida das absorbâncias foi realizada em analisador semi-automático Bioplus 2000®. O controle interno da metodologia analítica foi feito com soro controle patológico e normal Labtest®.

Ambos os tecidos foram dissecados, lavados e pesados em balança semi-analítica BK 300 Behaka® (Resolução RDC Nº 214) com EPM de ± 0,002 g. O resultado foi expresso em gramas de tecido adiposo para cada 100 gramas do peso do animal.

Os resultados foram descritos de forma quantitativa e analisados pelo programa estatístico *GraphPad Software Prisma*® 3.0 sendo utilizado o teste *One-Way ANOVA* (e não-paramétrico), seguido de Bonferroni para análise de variância entre os grupos com nível de significância $p<0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fluoxetina, em diferentes doses, não promoveu alteração significativa da massa de tecido adiposo total, epididimal e retroperitoneal e também não houve alteração no metabolismo de proteínas, uma vez que os valores plasmáticos de uréia não diferiram significativamente em relação ao grupo controle tratado com salina (Figura 1). Por outro lado, com exceção da dose 0,5 mg/kg, a fluoxetina reduziu significativamente os valores do índice de Lee (Figura 2). No que se refere à ingestão de ração, a fluoxetina induziu anorexia na dosagem de 1,0 a 8,0 mg/kg (Figura 3). Contudo, essa redução na ingestão

de ração não promoveu queda significativa de peso corporal.

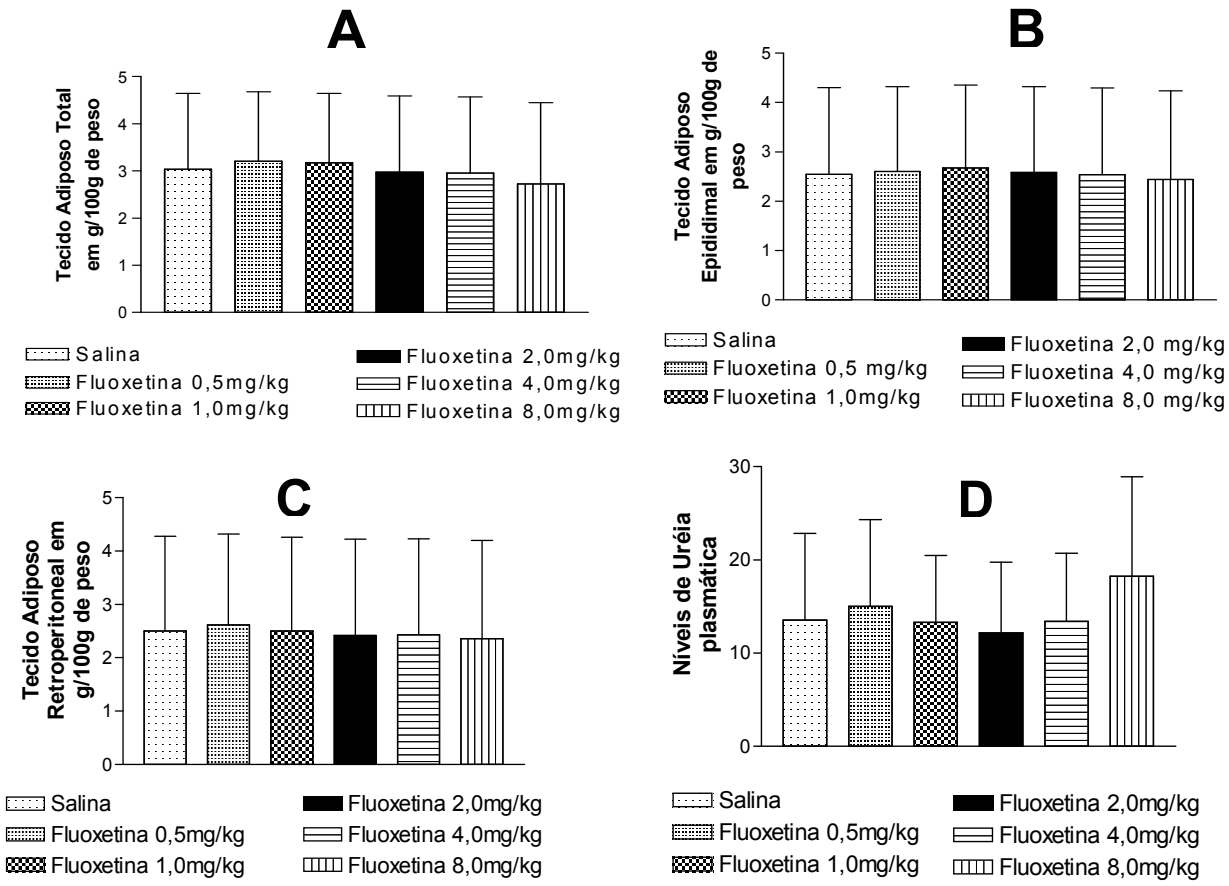

Figura 1: Efeito do tratamento com salina e fluoxetina (0,5 - 8,0 mg/kg) sobre a massa de tecido adiposo total (retroperitoneal + epididimal) (A), tecido adiposo epididimal (B), tecido adiposo retroperitoneal (C) expressa em gramas de gordura para cada 100 gramas de peso do animal. E níveis plasmáticos de uréia ao final das 8 semanas de tratamento (D). A altura das colunas representa a média e o desvio padrão de seis experimentos.

A fluoxetina provoca um incremento dos níveis de serotonina no sistema nervoso central, portanto é esperado que este medicamento reduza a quantidade de alimento ingerido ao aumentar a sensação de saciedade (O'KANE; WILES; WALES, 1994). Analisando os resultados da literatura e comparando-os aos nossos, é possível observar uma tendência comum, onde a fluoxetina reduz a quantidade de ração ingerida significativamente, podendo concluir que a fluoxetina exerce, em certo grau, um efeito saciogênico no organismo.

Assim como o IMC, o índice de Lee é um parâmetro aproximado do estado nutricional que não diferencia se o mesmo é composto por maior massa de tecido adiposo ou massa muscular. Ambos os parâmetros adquirem uma boa correlação entre o peso e os depósitos de gordura corporais quando os indivíduos apresentam obesidade, mas perdem eficácia em situações de sobrepeso (STEPHENS, 1980). Ainda assim, tanto o IMC quanto o índice de Lee são os parâmetros mais empregados para avaliação de sobrepeso e obesidade. Em nosso experimento foi evidenciada uma redução significativa no índice de Lee (fluoxetina 1,0 a 8,0 mg/kg) que não foi acompanhada por uma perda significativa de peso, podendo ser devido à diminuição na taxa de crescimento dos animais.

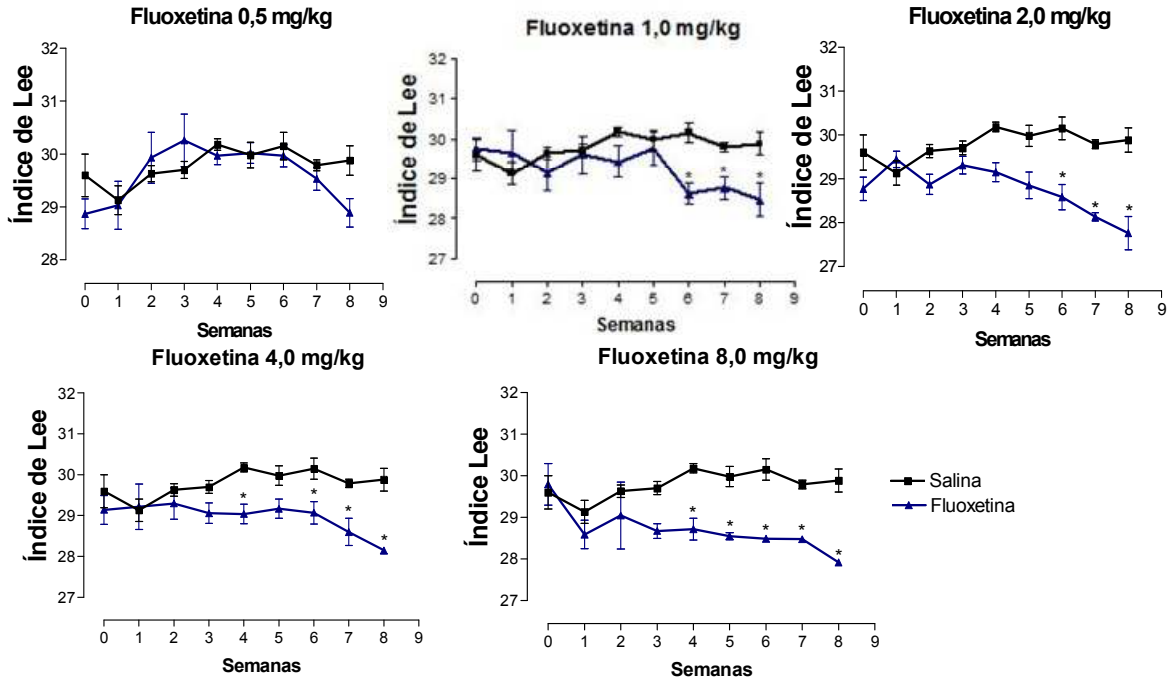

Figura 2: Variação do Índice de Lee em animais tratados com salina e fluoxetina (0,5 - 8,0 mg/kg). A altura das colunas representa a média e o desvio padrão de seis experimentos. * indicam diferenças significativas com o grupo salina considerando p<0,05 (*one-way ANOVA* e não-paramétrico, seguido de Bonferroni).

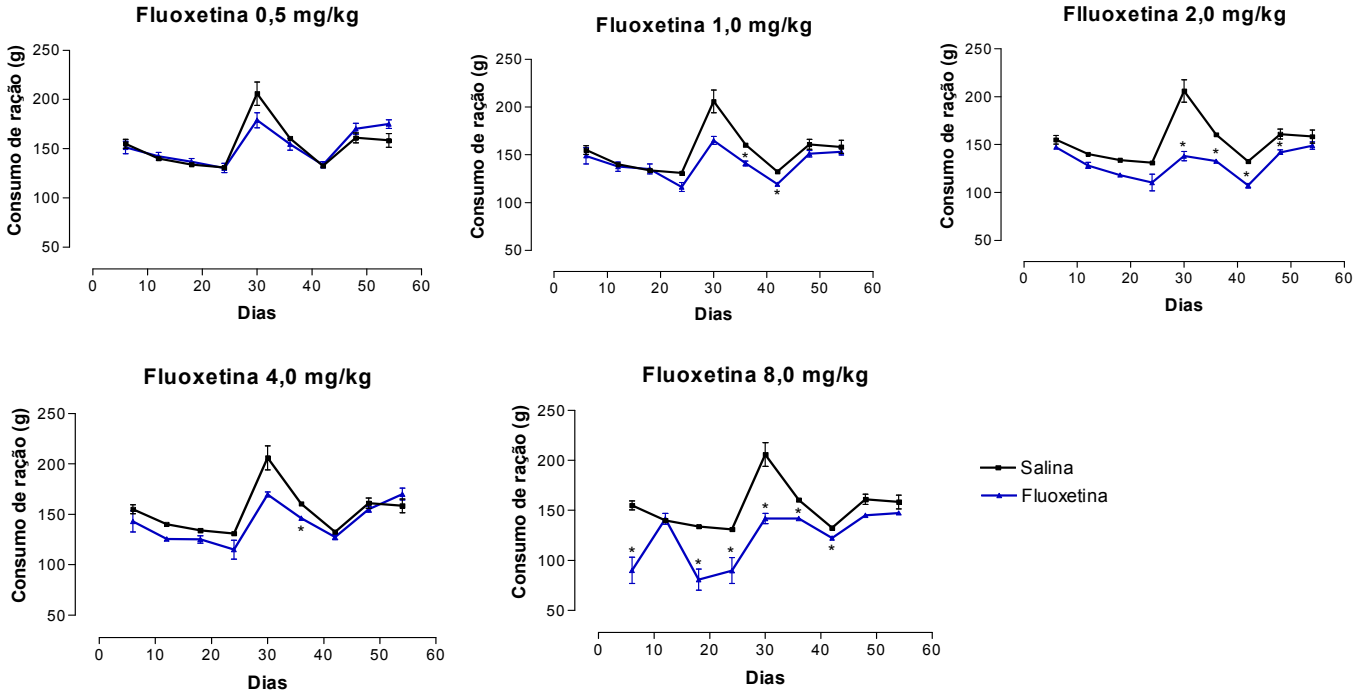

Figura 3: Consumo de ração (g) em animais tratados com salina e fluoxetina (0,5-8,0 mg/kg). Os pontos representam a média de consumo de seis animais medida a cada seis dias. * indicam diferenças significativas com o grupo salina considerando p<0,05 (*one-way ANOVA* e não-paramétrico seguido de Bonferroni).

A fluoxetina possui ação antagonista comprovada sobre os receptores $HT2_c$ (KOCK, et al. 2001) e, estes receptores, encontrados em vários neurônios pré-sinápticos, modulam de forma negativa a liberação de monoaminas como a noradrenalina e a dopamina (TECOTT, et al. 2002). Portanto, é de se esperar que esta droga provoque um aumento na liberação de noradrenalina e, conseqüentemente, produza alterações na mobilização de lipídios dos depósitos de gordura corporal. Contudo, esse efeito não foi observado nos tecidos adiposos epididimal e retroperitoneal dos animais do nosso trabalho.

O fato de não termos encontrado alterações nos níveis de uréia plasmáticos em todos os grupos pode indicar que a leve redução no ganho de peso dos animais não foi causada por um metabolismo protéico acentuado e pode ser devida a uma redução não significativa nos acúmulos de gordura ou à diminuição na ingestão de ração. Este efeito também foi observado em ratos LETO tratados com fluoxetina e outros antidepressivos durante 4 semanas, que perderam peso e diminuíram a quantidade de ração ingerida, mas não houve alteração dos analitos circulantes (JEON, et al. 2009).

CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho mostram que o uso subcrônico de fluoxetina, pelo menos em doses de 1,0 a 8,0 mg/kg, parece exercer um efeito anorexígeno e/ou saciogênico modificando, ainda que de forma não significativa, o peso corporal e que essas alterações não estão relacionadas ao metabolismo aumentado de massa muscular.

REFERÊNCIAS

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between "Lee Index" and carcass fat content weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **J Endocrinol** 1968.

BUENO, A. A.; OYAMA, L. M.; ESTADELLA, C. A.; HABITANTE, C. A.; BERNARDES, B. S. S.; NASCIMENTO, C. M. O. Lipid metabolism of monosodium glutamate obese rats after partial removal of adipose tissue. **Physiol Res** 2005; 54: 57-65.

CIOLAC, E. G; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Rev Bras Med Esporte** 2004; 10(4): 319-324.

FERREIRA, V. A.; MAGALHÃES, R. Obesidade no Brasil: Tendências atuais. **Rev Saúde Pública** 2006; 24(2): 71-81.

JEON, H. T.; JOE, K. H.; AHN, Y. K.; KIM, H. T.; KEE, B. S. The effects of antidepressants on the energy metabolism in LETO rat. **Korean J Psychopharmacol** 2009.

KOCK, S.; PERRY, K. W; NELSON, D. L.; CONWAY, R. G.; THRELKELD, P. G.; BYMASTER, F. P. R-fluoxetine increases extracellular DA, NE, as well As 5-HT in rat prefrontal cortex and hypothalamus: an in vivo microdialysis and receptor binding study. **Neuropsychopharmacology** 2001; 27: 949-959.

O´KANE, M.; WILES, P. G.; WALES, J. K. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. **Diabetes Med** 1994; 11(1): 105-110.

STEPHENS, D. N. Does the Lee obesity index measure general obesity?. **Physiol Behav** 1980; 25(2): 313-315

TECOTT, L. H.; SUN, L. M.; AKANA, S. F.; STRACK, A, M.; LOWENTEIN, D. H.; DALLMAN, M. F.; JULIUS, D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT^{2C} serotonin receptors. **Nature** 2002; 374: 542-546.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesidade e sobrepeso**, 2006. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Acessado em 22 fev. 2011.