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 O PERFIL LIPÍDICO DE RATOS *WISTAR*

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

**RESUMO:** Este trabalho determinou o perfil lipídico de ratos Wistar não diabéticos tratados com fluoxetina visando verificar se este medicamento pode interferir de forma direta no metabolismo de lipídios de seus usuários. Para isto, ratos Wistar macho foram tratados durante 60 dias com salina ou fluoxetina (0,5-8,0 mg/kg) sendo que, a cada seis dias, seu peso corporal e a massa de ração ingerida foram determinados. No final dos experimentos, amostras de sangue foram obtidas para determinação do colesterol-total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol-HDL e o colesterol-LDL. Os resultados foram descritos de forma quantitativa e analisados estatisticamente pelo teste One-*Way ANOVA* (não-paramétrico), seguido de Bonferroni ($p<0,05$). Fluoxetina (0,5-8,0 mg/kg) não induziu alterações significativas no perfil lipídico (CT, TG, HDL e LDL). Em relação à ingestão de ração, com exceção da dose de 0,5 mg/kg, todas as demais dosagens de fluoxetina reduziram, em algum momento do tratamento, a massa de ração ingerida pelos animais. Já a porcentagem de peso adquirido reduziu significativamente entre o 6° e 12° dia de tratamento com fluoxetina 8,0 mg/kg. De acordo com os resultados, é possível admitir que o uso subcrônico de fluoxetina, nas doses empregadas, parece exercer efeito saciogênico modificando, ainda que de forma não significativa, o peso corporal e que essas alterações não apresentaram relação com o metabolismo das lipoproteínas plasmáticas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anorexígenos; Fluoxetina; Obesidade; Perfil Lipídico.

## INTRODUÇÃO

Distúrbios psiquiátricos como o transtorno da ansiedade generalizada (TAG), a depressão e a bulimia nervosa são cada vez mais diagnosticados em pacientes com diabetes *mellitus* (DM) e com síndrome metabólica (SM) (ROCHA, BEZERRA, 2006). Por isso, além dos medicamentos usados para normalizar o metabolismo da glicose, estes pacientes precisam usar medicamentos psicotrópicos como a fluoxetina.

Os efeitos da fluoxetina sobre o metabolismo em geral, sobretudo o de lipoproteínas plasmáticas, tem sido descrito e chama atenção, pois pode modificar o perfil lipídico do paciente (SANDER et al, 2008). Entretanto, ainda não se sabe se estas alterações são decorrentes de um efeito direto da fluoxetina ou da melhora do quadro clínico do paciente, uma vez que é conhecido que os distúrbios psiquiátricos para os quais a fluoxetina é utilizada podem modificar o perfil lipídico (WESTFALL, 2006). Neste contexto, este trabalhou determinou o perfil lipídico de ratos não diabéticos tratados com fluoxetina visando verificar se este medicamento interfere, diretamente, no metabolismo de lipoproteínas.

[1] Acadêmicas do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – Paraná. Programa de Iniciação Científica do Cesumar (PICC). carolzinhasaito@hotmail.com, amandabianchi_t@hotmail.com
[2] Orientador e docente do Centro Universitário de Maringá – CESUMAR, Maringá – Paraná. erpr@cesumar.br

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados ratos *Wistar* machos (peso inicial entre 160-180 gramas) acondicionados a uma temperatura de 21±1ºC, com ciclo sono vigília de 12 horas (luzes apagadas entre 19h00min e 07h00min) e com oferta de ração e água *ad libitum*.

Os animais foram divididos em seis grupos de tratamento (seis animais/grupo) que receberam, por via oral, os seguintes tratamentos: solução salina 0,85%; fluoxetina 0,5 mg/kg; fluoxetina 1,0 mg/kg; fluoxetina 2,0 mg/kg; fluoxetina 4,0 mg/kg; fluoxetina 8,0 mg/kg. A administração dos medicamentos ocorreu uma vez ao dia (sempre as 19:00min) durante 08 semanas.

O peso dos animais e a massa de ração ingerida foram medidos a cada seis dias para avaliação do ganho de peso e de uma possível atividade anorexígena da fluoxetina. As medidas foram feitas com auxílio de balança eletrônica digital 9094 Toledo®.

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 processado em centrífuga EVLAB® Macro EV:04 para obtenção do plasma usado para determinação do CT, TG e colesterol-HDL por meio de metodologia enzimático-colorimétrica, cujas absorbâncias foram determinadas em analisador bioquímico semi-automático BIO 2000® (Bioplus). O controle interno da metodologia analítica foi estabelecido com soro controle patológico e normal Labtest®. A determinação do colesterol-LDL foi realizada pela equação de Friedewald para amostras com valores de triglicerídeos inferior ou igual a 400 mg/dL.

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

Com exceção da dose de 0,5 mg/kg, todas as demais dosagens de fluoxetina induziu, em algum momento do tratamento, uma redução da massa de ração ingerida pelos animais (Figura 01). Contudo, a porcentagem de peso adquirido só foi significativamente reduzida entre o sexto e décimo segundo dia de tratamento com fluoxetina 8,0 mg/kg (Figura 02). Em relação ao perfil lipídico, as diferentes doses do medicamento não alteraram significativamente os níveis plasmáticos de CT, TG, colesterol-LDL e colesterol-HDL (Figura 03).

O metabolismo de lipoproteínas é influenciado pela dieta alimentar. Sabe-se, por exemplo, que as dislipidemias como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e redução do colesterol-HDL são alteradas em dietas ricas em ácidos graxos saturados e carboidrato (HSIAO et al., 2006). Por isso, é importante salientar que a fluoxetina tem sido descrito como um fármaco capaz de interferir no comportamento alimentar devido a sua propriedade de elevar os níveis de serotonina no hipotálamo causando sensação de saciedade e, dessa forma, reduzindo a ingestão de alimentos (CARLINI et al., 2009).

Com a redução na ingestão de alimentos, a perda de peso é uma conseqüência direta. De fato, tem sido demonstrado que baixos níveis de serotonina estão associados ao ganho de peso (GUIMARÃES, 2006). Dessa forma, pode-se afirmar que a fluoxetina, ao desenvolver seu efeito saciogênico, acaba causando redução no ganho de peso. O efeito anorexígeno da fluoxetina também foi demonstrado neste trabalho, porém a menor ingestão de alimentos não se correlacionou com uma perda de peso significativa nem com modificações no perfil lipídico.

Embora os resultados deste trabalho tenham demonstrado que a fluoxetina não modificou o perfil lipídico dos animais estudados, o efeito deste medicamento sobre o metabolismo de lipoproteínas vem sendo relatado. Em pacientes obesos, fluoxetina (40 mg/dia) reduziu o CT e aumentou o colesterol-HDL (PEDRINOLA et al., 1996). Da mesma forma, Guimarães (2006) observou aumento do colesterol-HDL em mulheres obesas usuárias de fluoxetina (60mg/dia). No que se refere aos TG, foram observadas elevações do TG sérico em pacientes masculinos depressivos não obesos, masculinos depressivos e com obesidade leve e em mulheres obesas (TEITELBAUM, 200; GUIMARÃES, 2006).

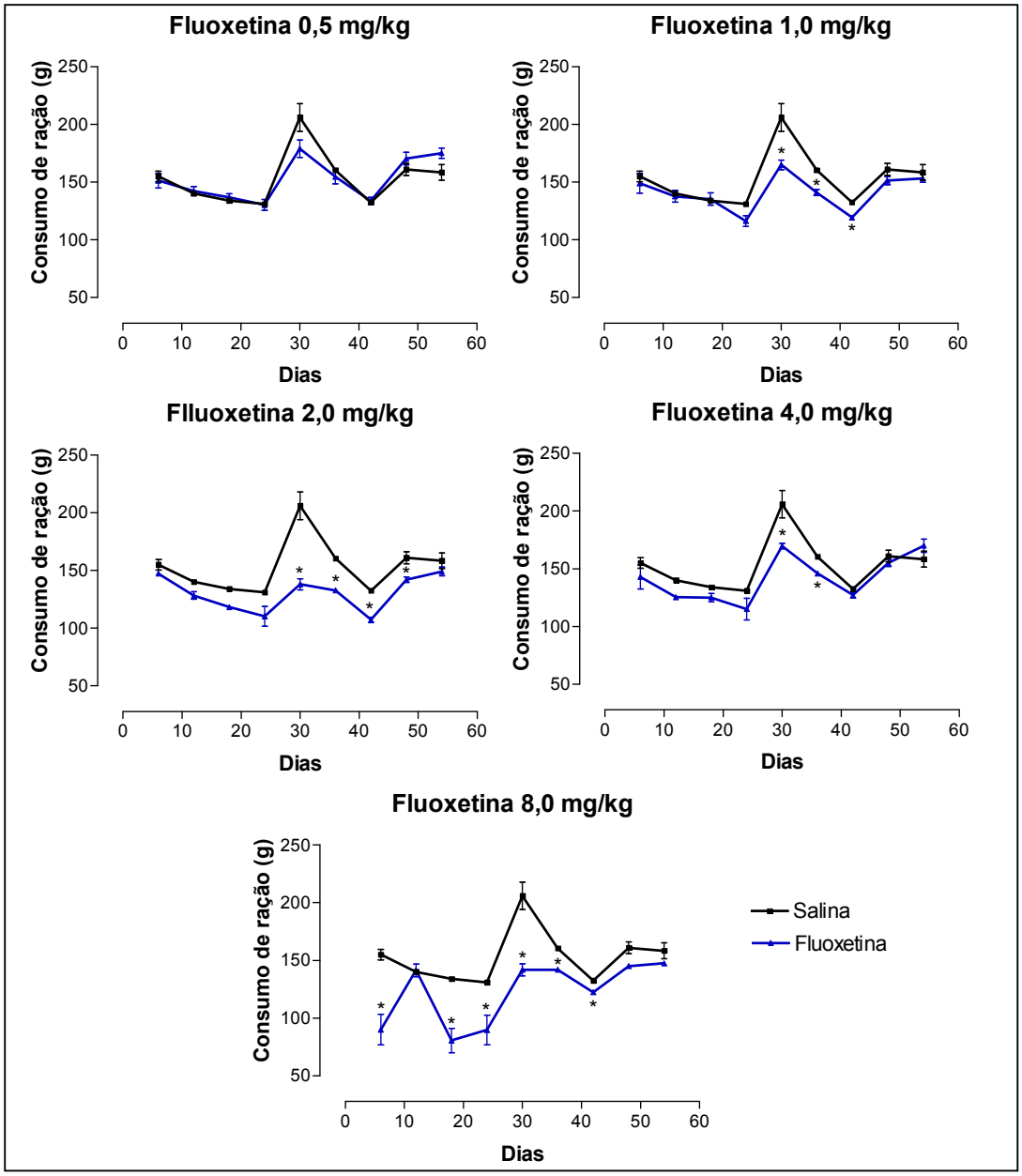


**Figura 01**: Consumo de ração (g) em animais tratados com salina e fluoxetina (0,5-8,0 mg/kg). Os pontos representam a média de consumo de seis animais medida a cada seis dias. * Significativamente diferente da salina considerando p<0,05. (*one–way* Anova e não paramétrico seguindo de Bonferroni).

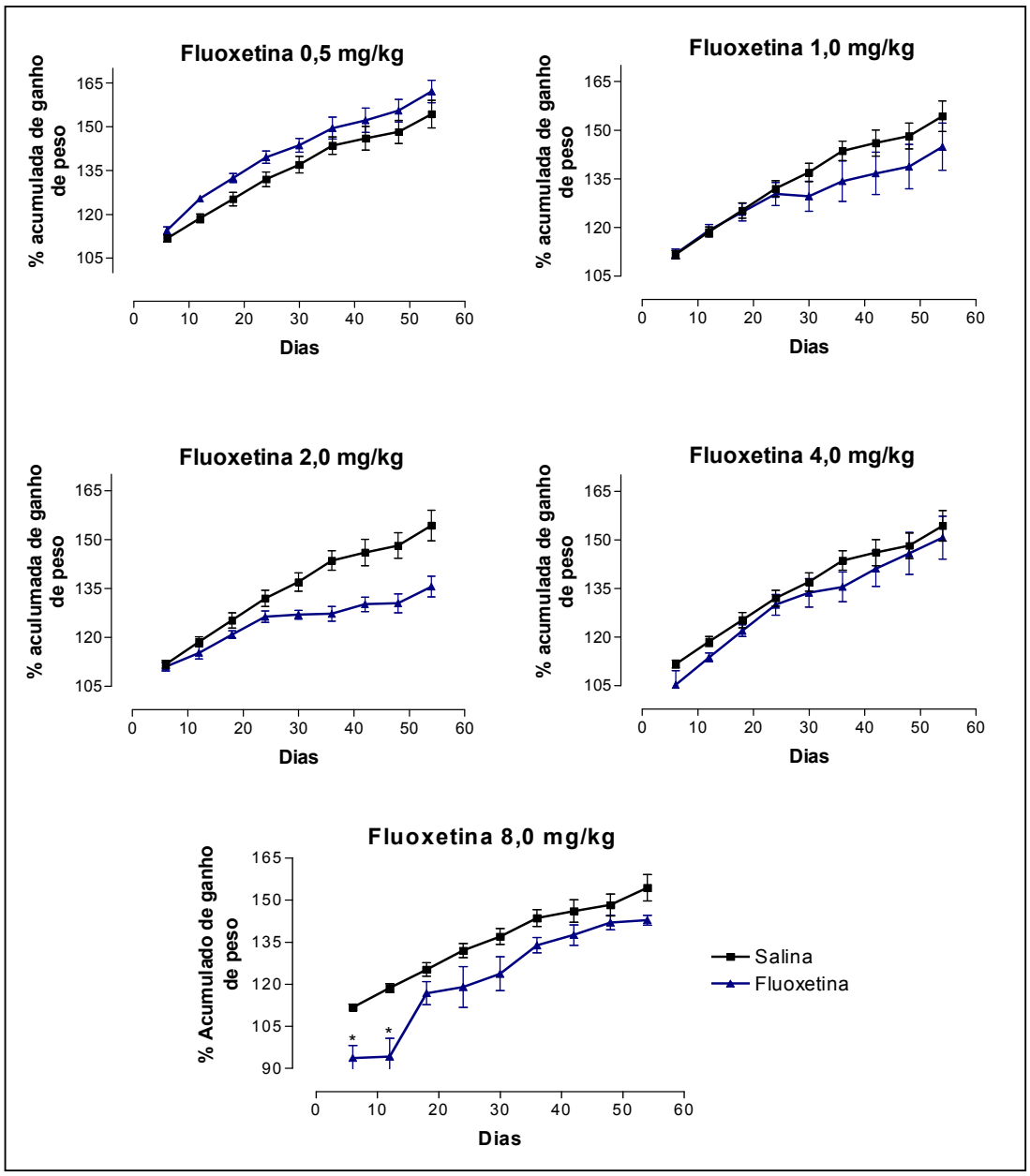


**Figura 02**: Porcentagem acumulada de ganho de peso dos animais tratados com salina e fluoxetina (0,5-8,0 mg/kg). Os pontos representam a média de consumo de seis animais medida a cada seis dias. * Significativamente diferente da salina considerando p<0,05. (*one–way* Anova e não paramétrico seguindo de Bonferroni).

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, é possível admitir que o uso subcrônico de fluoxetina, nas doses empregadas, parece exercer efeito saciogênico modificando, ainda que de forma não significativa, o peso corporal e que essas alterações não apresentaram relação com o metabolismo de lipídios. Considerando ainda que a literatura mostra que a fluoxetina interfere no perfil lipídico de pacientes com diferentes patologias, é possível admitir que as condições clínicas do paciente podem representar um fator determinante nas alterações do perfil lipídico induzido pela droga.

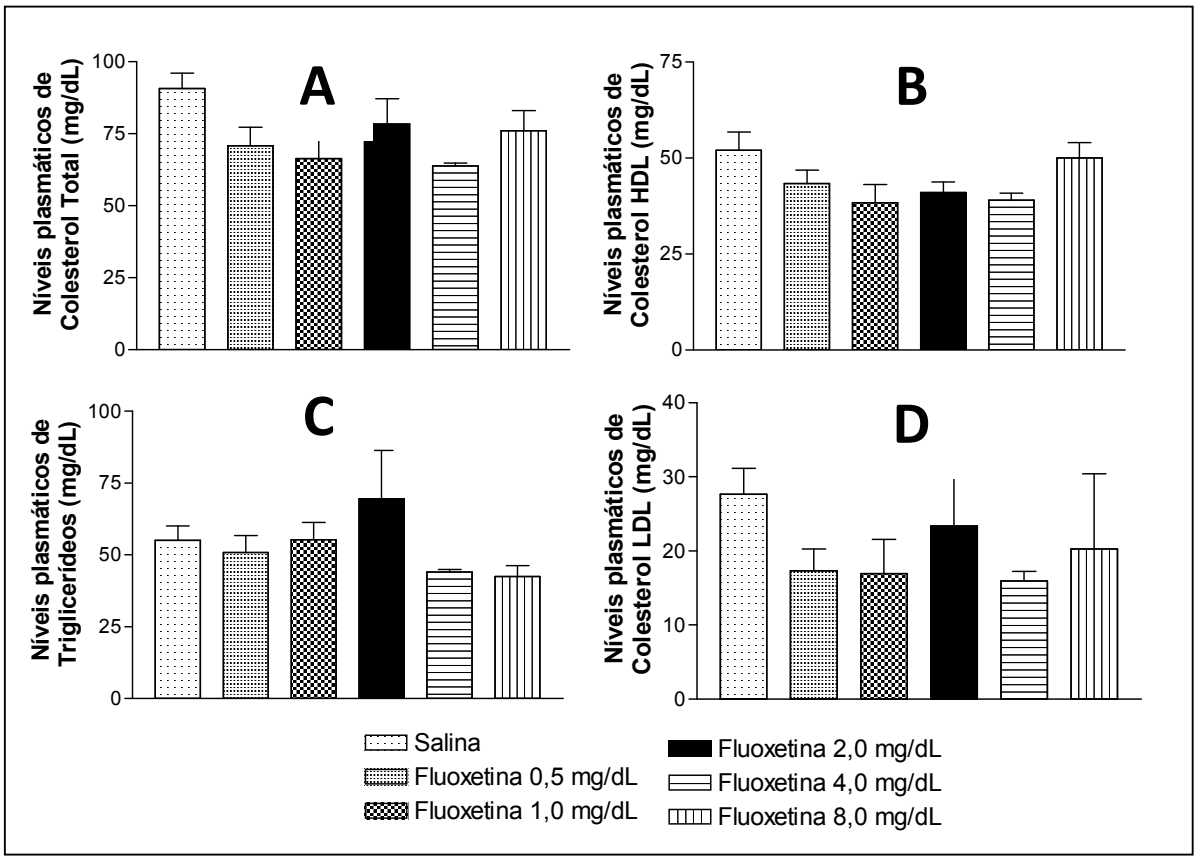


**Figura 03**: Níveis séricos (mg/dL) de Colesterol-Total (A), Colesterol-HDL (B), Triglicerídeos (C) e Colesterol-LDL (D) em ratos tratados com fluoxetina (0,5-8,0 mg/kg). A altura das colunas representa a média±desvio padrão de seis experimentos.

## REFERÊNCIAS


Carlini EA, Noto AR, Nappo SA, Sanchez ZVDM, Franco VLS, Silva LCF, Santos VE, Alves DC. Fluoxetina: indícios do uso inadequado. **J Bras Psiquiat** 2009; 58(2): 97-100.

Guimarães C. **Tolerabilidade e eficácia da fluoxetina na redução de parâmetros antropométricos e metabólicos em mulheres obesas**. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto**,** 2006.

Hsiao S, Chung H, Tong Y, Cheng J. Chronic fluoxetine administration desensitizes the hyperglycemia but not the anorexia induced by serotonin in rats receiving fructose-enriched chow. **Neurosc Lett** 2006; 404(1-2): 6-8.

Pedrinola F, Sztejnsznajd C, Lima N, Halpern A, Medeiros-neto G. The addition of dexfenfluramine to fluoxetine in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. **Obes Res** 1996; 4(6): 549-554.

Rocha FF, Bezerra B de PS. Síndrome metabólica e transtornos psiquiátricos: uma associação que não pode ser esquecida. **Arq Bras Endocrino Metab** 2006; 50(6): 1138-1339.

Sanders NM, Wilkinson CW, Taborsky GJ, Al-noori S, Daumen W, Zavosh A, Figlewicz DP. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline enhances counterregulatory responses to hypoglycemia. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2008; 294(5): 853-860.

Teitelbaum M. Severe Hypertriglyceridemia Secondary to Venlafaxine and Fluoxetine. **Psychosomatics** 2001; 42(5): 440-441.

Westfall T C, Westfall D P. Agonistas e antagonistas adrenérgicos. In: Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L. **Goodman and Gilman**: As bases farmacológicas da terapêutica. ed. 11. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.