ESTUDO DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO DA BUPROPIONA EM RATOS COM SÍNDROME METABÓLICA

Bruna Reque Kouba (PIBIC/PROVIC/UEPG), Marcelo Machado Ferro (Orientador), e-mail: mferro@uepg.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Curso de Farmácia/
Departamento de Biologia Geral

Farmacologia/ Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: fármaco antidepressivo, depressão, dieta de cafeteria, obesidade.

Resumo

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno representado por um conjunto de fatores de origem metabólica. Diversos estudos têm associado depressão e SM. A bupropiona é um antidepressivo, também utilizado no tratamento da obesidade. Este trabalho teve como objetivo avaliar a relação entre o desenvolvimento de SM, depressão e o tratamento com bupropiona. Foram utilizados 47 ratos machos subdivididos nos seguintes grupos: ração + salina; ração + bupropiona; dieta + salina; dieta + bupropiona. Os grupos dieta, a partir do 31º dia de vida, tiveram acesso à dieta de cafeteria mais a ração, enquanto os outros animais dos grupos receberam apenas a ração. A partir do 79º dia de vida, todos os ratos, de acordo com o grupo, foram tratados com bupropiona ou salina. Em seguida, foram realizados testes comportamentais do nado forçado e do campo aberto. Posteriormente, os ratos foram guilhotinados, as gorduras foram pesadas e realizou-se testes bioquímicos no sangue. Verificou-se que a dieta de cafeteria desenvolveu obesidade nos animais, mas não a SM (sem influência da bupropiona), mas não induziu comportamento tipo depressivo. O efeito antidepressivo da bupropiona foi abolido pela obesidade.

Introdução

Uma dieta excessivamente calórica, como a dieta de cafeteria, associada a pouca atividade física, tem resultado em uma epidemia mundial de obesidade e de doenças relacionadas ao metabolismo da glicose, em destaque à Síndrome Metabólica (SM) (ARAÚJO et al., 2011).

A SM originalmente descrita por Reaven (1988), é um transtorno representado por um conjunto de fatores de risco inter-relacionados, de origem metabólica, que contribuem diretamente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e/ou diabetes do tipo 2.

Segundo a I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da SM, esta deve ser relevada por sua importância epidemiológica, sendo responsável pelo aumento da mortalidade cardiovascular estimada em 2,5 vezes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

A SM é considerada um fator preditivo para a instalação de complicações psicológicas, orgânicas e sociais. Sendo que a depressão também pode predispor a SM, com a ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, que eleva os níveis de cortisol, podendo resultar em dislipidemias. Nesse âmbito, estudos têm demonstrado associação entre depressão e a Síndrome Metabólica (SHAROVSKY, ÁVILA, PEREZ,

2005).

Os fármacos utilizados para o tratamento da depressão são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores de serotonina-norepinefrina, inibidores da receptação de noradrenalina-dopamina e inibidores da enzima monoaminoxidade (VISMARI, ALVES, PALERMO-NETO, 2008). A bupropiona é um inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina, portanto, utilizada no tratamento da depressão. Estudos apontam que em monoterapia apresenta também um modesto efeito de redução do peso (ANDERSON et al, 2002).

Há dados na literatura tanto evidenciando perda de peso devido ao aumento de gasto energético e redução do apetite (GREENWAY et al, 2009), como indicando aumento de ingestão alimentar, sem alteração no peso (PADWAL, 2009).

Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar a relação entre o tratamento com bupropiona, o desenvolvimento de Síndrome Metabólica e o comportamento tipo depressivo em ratos machos da raça *Wistar*.

Material e Métodos

Durante a pesquisa foram utilizados 48 animais, sendo 12 ratos machos da linhagem *Wistar*, com 21 dias de vida em cada grupo, divididos aleatoriamente de acordo com a alimentação e o tratamento que receberam posteriormente: ração + salina (RAÇ SAL); ração + bupropiona (RAÇ BUP); dieta + salina (DIET SAL); dieta + bupropiona (DIET BUP). Todos os animais foram pesados três vezes na semana, a partir do 21º dia de vida até a data de sacrifício.

Os animais dos grupos dieta (DIET SAL e DIET BUP), a partir do 31º dia de vida, tiveram livre acesso à dieta de cafeteria, além da dieta padrão (ração), enquanto os animais dos grupos ração (RAÇ SAL e RAÇ BUP) receberam apenas a ração padrão comercial, durante todo o experimento.

A partir do 79º dia de vida, todos os ratos receberam diariamente tratamento com bupropiona na dose de 30 mg/kg ou salina 0,9%, de acordo com cada grupo, por via intraperitoneal.

A partir do 100º dia de vida, foram realizados testes comportamentais com os grupos experimentais. Os testes realizados foram campo aberto (CA) e teste de natação forçada (TNF), a fim de observar a mobilidade e o comportamento tipo depressivo dos animais, respectivamente.

No teste de campo aberto os ratos eram colocados no centro da caixa, podendo explorar o ambiente durante 5 minutos. Os parâmetros avaliados no teste foram a ambulação, de acordo com o número de linhas cruzadas e o número de atos de levantar (*rearing*).

O teste de natação forçada avaliou os seguintes parâmetros: tempo de imobilidade (immobility), escalada (climbing) e natação (swimming). Os ratos foram submetidos a natação forçada em um tanque cilíndrico com 50 cm de altura e 20 cm de diâmetro, contendo água em uma profundidade de 30 cm, a uma temperatura de 24±1ºC.

Na sequência, os ratos foram guilhotinados, sendo coletado o sangue destes, a fim de se realizar testes bioquímicos (colesterol total, glicose e triglicerídeos). As gorduras perigonadal, retroperitoneal e mesentérica dos animais foram retiradas e pesadas para análises posteriores, sendo também registrado o comprimento nasoanal (CNA) com a finalidade de realizar o cálculo do Índice de Lee.

Resultados e Discussão

ISSN 1676-0093

É possível verificar, pela figura 1, que houve diferença entre as massas de gorduras obtidas dos animais que consumiram a dieta hipercalórica com relação aos que consumiram ração, não havendo influência significativa da bupropiona.

FIGURA 1– PESO DOS ESTOQUES DAS GORDURAS DOS ANIMAIS

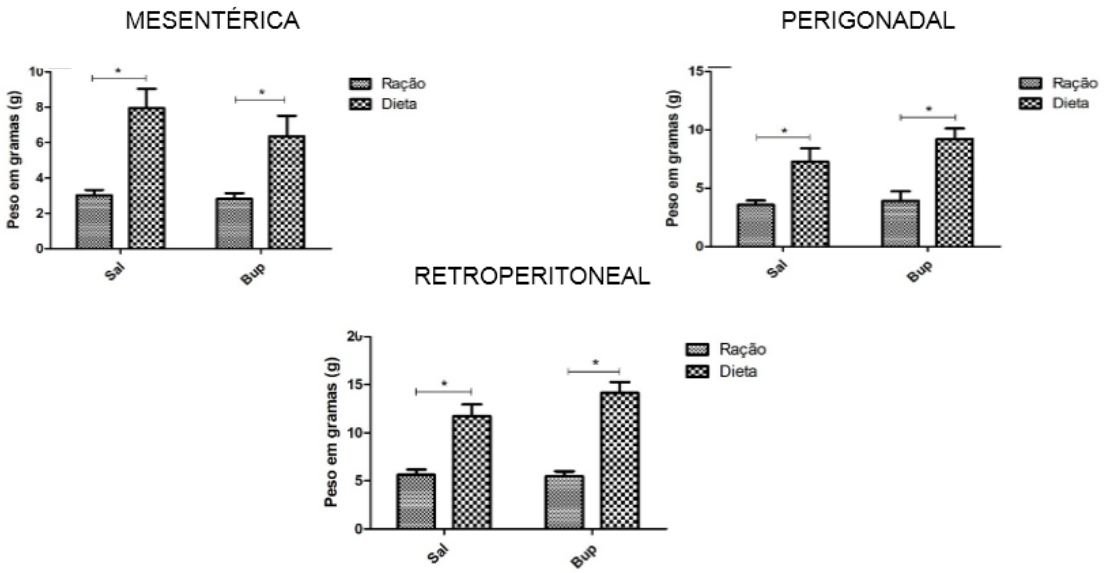


Figura 1. Peso dos estoques de gorduras dos animais. Parâmetro avaliado levando em consideração o peso da gordura (eixo y) em relação aos grupos (eixo x). Dados expressos como média ± EPM, n = 11-12. * p≤0,05, ANOVA de duas vias seguida de pós teste de Duncan.

Com relação ao peso final dos animais, observou-se que os animais que consumiram dieta hipercalórica apresentaram maior peso. Com relação ao índice de Lee, não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos analisados.

Com base nos valores aumentados de peso corporal, gorduras mesentérica, perigonadal e retroperitoneal, causados pela ingestão da dieta de cafeteria, concluiu-se que os ratos do estudo, desenvolveram obesidade. Porém como não ocorreram alterações bioquímicas, em relação a glicose, triglicerídeos e colesterol total, os ratos não desenvolveram Síndrome Metabólica.

No Teste do Campo Aberto, com relação aos parâmetros ambulação e *rearing*, não houve diferença significativa entre os grupos analisados, indicando que não houve comprometimento motor nos animais.

Em relação aos resultados verificados no Teste de Natação Forçada (figura 3), observou-se que a bupropiona diminuiu o tempo de imobilidade e aumentou o período de natação do grupo ração, enquanto no grupo dieta o efeito da droga foi diminuir o tempo de escalada dos animais. Com isso, constata-se que a dieta de cafeteria não induziu comportamento tipo depressivo nos animais, porém, aboliu o efeito antidepressivo da bupropiona, que reduziu a imobilidade no grupo ração, mas não fez efeito no grupo dieta.

FIGURA 2-TEMPOS DE IMOBILIDADE, NATAÇÃO E ESCALADA NO TESTE DE NATAÇÃO FORÇADA

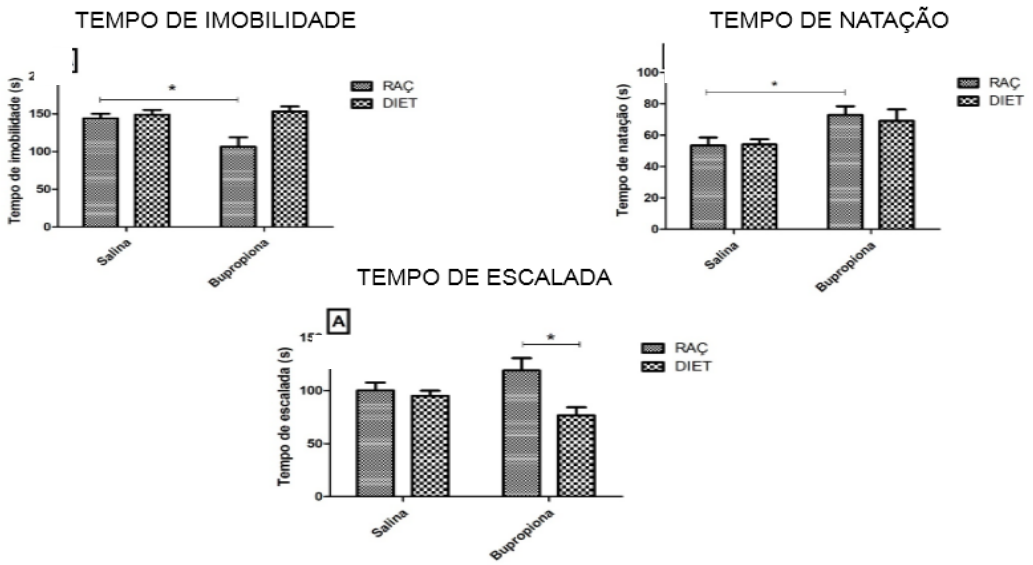


Figura 2. Gráficos do Teste de Natação Forçada. Dados expressos como média ± EPM, n = 11-12. * p≤0,05, ANOVA de duas vias seguida de pós teste de Duncan.

Conclusão/ões

Verificou-se que a dieta de cafeteria promoveu obesidade sem causar Síndrome Metabólica e aboliu o efeito antidepressivo da bupropiona.

Agradecimentos

À Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Paraná e a (CAPES), pelo apoio financeiro. Ao professor Marcelo Machado Ferro e à mestranda Karine Weiber pela oportunidade e pelo conhecimento transmitido.

Referências

ANDERSON J. W.; GREENWAY F. L.; FUJIOKA K. et al. Bupropiona SR aumenta a perda de peso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, vol. 54**.** 2002.

ARAÚJO T. F. et al. Síndrome metabólica - fatores de risco e aspectos fisiopatológicos. **Revista Brasileira Medicina**. 2011.

GREENWAY F. L., WHITEHOUSE M. J., GUTTADAURIA M. et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. **Obesity (Silver Spring)**. 2009.

PADWAL R. C. A bupropion and naltrexone combination therapy for the potential treatment of obesity. **Curr Opin Investig Drugs**. 2009.

PENALVA D. Q. F. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista Medicina**. São Paulo. 2008.

REAVEN G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes Journals**. 1988.

SHAROVSKY, L. L.; ÁVILA, A. L. E et al. Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: visão do psicólogo e do nutricionista. **Rev. bras. Hipertensão**, p.182-185, 2018.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica**. *Hipertensão* 7: 124-159, 2004.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Rev. Psiquiatria Clínica**, p. 196-204, 2008.