ESTUDOS DOS EFEITOS DO CITALOPRAM SOBRE O COMPORTAMENTO TIPO ANSIOSO E PREJUÍZO A MEMÓRIA EM RATOS COM SÍNDROME METABÓLICA

Clara Wacelkoski (PIBIC), Marcelo Machado Ferro (Orientador), e-mail: mferro@uepg.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de ciências biológicas DEBIO.

Farmacologia/ Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: Citalopram, Ansiedade, Memória.

Resumo

Este projeto avaliou a influência da Síndrome Metabólica em comportamento ansioso e na memória de ratos machos. Observou também se o tratamento com o fármaco citalopram teve efeitos diferentes em animais obesos e magros, e se interferiu no desenvolvimento da SM. Dos grupos formados, os Dieta receberam, além da ração, a dieta de cafeteria, a fim de desencadear a SM, a partir 31° dia de vida. Do 79º dia de vida até o final dos testes, todos receberam diariamente tratamento via intraperitoneal (IP) com Citalopram ou salina. Foram realizados os testes do labirinto em cruz elevado e de reconhecimento de objetos, a fim de avaliar comportamento tipo ansioso e memória, respectivamente. Os animais foram então guilhotinados e as gorduras e sangue foram retirados para pesagem das gorduras e níveis sanguíneos de glicose, colesterol e triglicerídeos. A DC se mostrou eficaz no desenvolvimento da obesidade, porém não foi efetiva no desenvolvimento da SM, pois não provocou alterações significativas nos índices sanguíneos. O Citalopram atenuou o ganho de gordura mesentérica do grupo dieta e não possuiu efeito nos testes comportamentais e na relação no desenvolvimento da obesidade nos animais.

Introdução

Síndrome Metabólica (SM) é o termo criado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para definir um agrupamento de fatores de risco a doenças cardiovasculares metabólicas (SILVEIRA, 2011).

Estudos indicam que dietas hiperlipídicas e hipercalóricas, como por exemplo as ditas dietas de cafeteria (DC), são eficazmente utilizadas para indução da obesidade e SM em animais de laboratório (ESTRELA et al., 2015; MENEZES, 2010; SILVA, 2016). As dietas de cafeteria consistem no oferecimento de alimentos industrializados ricos em calorias, compostas por excesso de carboidratos e/ou lipídeos, para aumentar o peso nos animais.

De acordo com Teixeira e Rocha (2007), há alta incidência de determinadas condições da SM em pacientes psiquiátricos, e nessa linha, diversos estudos têm demonstrado uma associação entre depressão e SM (LUDWING et al, 2012), porém, não existem muitos estudos voltados à relação entre a SM com a ansiedade e alterações de memória.

O presente projeto visou avaliar a influência da SM no efeito do fármaco citalopram, ou se o fármaco influenciaria no desenvolvimento da SM.

Material e Métodos

Foram utilizados 48 ratos machos da linhagem Wistar, provenientes do Biotério da UEPG. No 31º dia de vida, os animais foram divididos em grupos de 12

ratos, de acordo com a alimentação e o tratamento que receberam: ração + salina; ração + citalopram; dieta + salina e dieta + citalopram. Durante todo o experimento, os animais receberam ração comercial e água potável *ad libitum*, no entanto, a partir do 31º dia de vida, os grupos dieta tiveram livre acesso à dieta de cafeteria. Ao 79º os animais receberam diariamente tratamento via intraperitoneal (IP) com salina ou a droga citalopram (20mg/kg), de acordo com seu subgrupo.

A partir do 100°, foram realizados os testes de comportamento tipo ansioso e memória.

O teste do labirinto em cruz elevado (LCE) avaliou o nível de ansiedade dos animais. O animal foi deixado livre durante 5 min e os parâmetros avaliados foram: tempo de permanência nos braços abertos e fechados; e o número entradas em cada um dos braços.

O teste de reconhecimento de objetos permitiu avaliar a memória. Foi realizada uma sessão de adaptação dos animais pelo período de 5 minutos por 3 dias. No quarto dia, foram colocados dois objetos idênticos no aparato, em um dos lados da caixa. O animal foi colocado no centro do aparato, para investigar estes objetos por 3 minutos. Foi considerado exploração quando o animal se aproximou ao menos dois centímetros a sua narina do respectivo objeto. Após 30 minutos o animal foi recolocado no aparato, porém um dos objetos utilizados foi substituído por um novo. Novamente o animal teve 3 minutos para investigá-los. Após a realização dos testes comportamentais, os animais foram guilhotinados.

A coleta do sangue ocorreu durante a guilhotina, foram utilizados recipientes dos quais foram colocados os reagentes e assim determinou-se a quantificação. Amostras do sangue foram avaliadas com testes bioquímicos para determinação de glicemia, triglicerídemia e colesterolemia por reação com kits enzimáticos.

Foram retiradas as gorduras perigonadal, mesentérica e retroperitoneal. As gorduras foram pesadas e os valores foram anotados para análises estatísticas.

Os experimentos foram realizados de acordo com as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação animal (CONCEA).

Os dados coletados foram analisados por meio do ANOVA two-way com auxílio do software GraphPad Prisma® 5.01 e o pós-teste de Duncan. Os dados obtidos foram referidos em médias ± erro padrão da média (E.P.M) com significância estatística de $p \leq 0,05$.

Resultados e Discussão

1- Gorduras

A dieta aumentou o estoque de gordura mesentérica. O Citalopram não alterou o estoque, mas atenuou o ganho de gordura mesentérica dos animais tratados com a DC. A dieta de cafeteria provocou aumento da gordura perigonadal, porém o fármaco não interferiu significativamente no seu ganho. A dieta de cafeteria provocou aumento da gordura retroperitoneal, não havendo interferência do citalopram nesse ganho.

ISSN 1676-0093

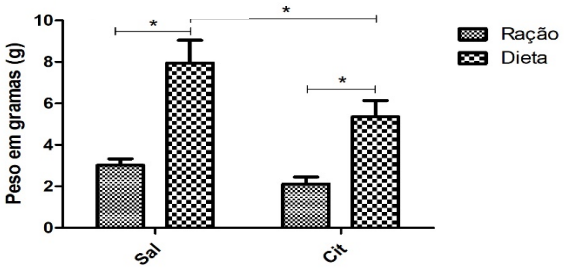


GRÁFICO 1. Peso da gordura mesentérica em gramas (eixo y) em relação aos grupos (eixo x). * p<0,05 ANOVA de duas vias seguida de Pos Hoc de Duncan.

2- Testes comportamentais

No teste de campo aberto não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas para os parâmetros ambulação e para o parâmetro *rearing.*

Não foram observadas diferenças estatísticas no teste de labirinto em cruz elevado quanto ao tempo de permanência no braço aberto. Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto ao tempo de permanência no braço fechado.

No teste de reconhecimento de objetos não houve diferenças significativas entre os grupos.

3- Análises bioquímicas

Não houve alterações significativas nas concentrações de glicose, triglicerídeos e colesterol, não sendo observada influência da dieta ou do citalopram.

A indução da Dieta de Cafeteria juntamente com o fármaco citalopram nos animais atenuou o ganho de gordura mesentérica (Gráfico 1). Essa gordura nos ratos é corresponde a gordura visceral em humanos (NASCIMENTO et al., 2011), é a gordura que mais está relacionada com doenças cardiovasculares.

Não houve alteração nas gorduras perigonadal e retroperitoneal. Os fármacos ISRS são menos propensos no ganho de peso que antidepressivos como os tricíclicos (CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS, 2009).

No LCE, esperava-se avaliar se a DC seria capaz de induzir a um comportamento tipo ansioso no animal e se o tratamento simultâneo com a droga poderia prevenir esse comportamento. O roedor possui aversão por locais abertos e que possuam altura, quando expostos a esse tipo e ambiente preferem permanecer em locais fechados (SALVIANO, 2013). Esperava-se que o animal apresentasse um comportamento diferente desse, porém não foram obervadas diferenças significativas, concluiu-se então que a DC não induziu um comportamento ansioso, assim como a citalopram não se mostrou ansiolítico neste teste como previsto. Diferentemente do executado neste trabalho, há a indicação de que o modelo DC induz alterações comportamentais com mais eficiência quando associado à indução de um estresse (Yang et al., 2016)

No teste de Campo Aberto não houve alteração. A DC não causou dano motor nos animais tratados, indicando que não houve alterações motoras.

Em relação ao teste de reconhecimento de objetos, não houve diferença estatísticas entre os grupos, ou seja, nem a dieta nem o citalopram interferiram na capacidade de memória dos animais.

Conclusão/ões

A DC se mostrou eficaz no desenvolvimento de obesidade, mas não induziu

SM. A obesidade não mostrou efetividade no desenvolvimento de comportamento do tipo ansioso ou em prejuízos a memória dos animais. O citalopram atenuou o ganho de gordura mesentérica, porém não teve efeito ansiolítico nos ratos.

Agradecimentos

Agradeço a UEPG e ao professor pela oportunidade de realizar mais um ano de IC. Aos colegas na ajuda para a realização dos testes. A mestranda Karine Weiber por permitir a realização deste subprojeto vinculado ao projeto da mesma.

Referências

CASTILLO, A. R. GL. et al. Transtornos de ansiedade. **Rev. Bras. Psiq.**, p. 20-23, 2000.CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA). **Diretriz Brasileira para o cuidado e a utilização de animais para fins científicos e didáticos – DBCA**. Brasília, 2013.

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS. (Base de Datos del Conocimiento Sanitario). Madrid: **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos**. Madrid, 2009

ESTRELA, D. da C. et al. Predictive behaviors for ansiety and depression in female Wistar rats subjected to cafeteria diet and stress. **Physiology e Behavior**, p. 252-263, Apr. 2015.

LUDWIG, M. W. B. et al. Ansiedade, depressão e estresse em pacientes com síndrome metabólica. **Arq. Bras. Psic**., Rio de Janeiro, p. 31-46, 2012.

MENEZES, E. F. **Efeito da indução de obesidade pela dieta de cafeteria a partir dos 21 dias de idade sobre a estrutura e o desenvolvimento folicular de ratas Wistar.** 2010. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas: Fisiologia)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, 2010.

NASCIMENTO, T. B. et al. Vascular alterations in high-fat diet-obese rats: role of endothelial L-arginine/NO pathway. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 97, p. 40-5, 2011.

SILVA, S. M. da et al. **Modelos animais para síndrome metabólica induzida por dieta**. In: Anais da VII Mostra de Pesquisa em Ciência e Tecnologia DeVry Brasil. Anais. Belém, Caruaru, Fortaleza, João Pessoa, Manaus, Recife, Salvador, São Luís, São Paulo, Teresina: Devry Brasil, 2016. **Disponível em**: <https//www.even3.com.br/anais/viimostradevry/29377-MODELOS-ANIMAIS-PARA-SINDROME-METABOLICA-INDUZIDA-POR-DIETA>. **Acesso em**: 23/08/2019 às 14:00.

SILVEIRA, J. Q. da. **Ingestão habitual do suco de laranja vermelha e fatores de risco para a síndrome metabólica.** 2011. 79 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Nutricionais)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP, Araraquara, 2011.

Yang, J.L et al. **The Effects of High-fat-diet Combined with Chronic Unpredictable Mild Stress on Depression-like**. Behavior and Leptin/LepRb in Male Rats. Sci Rep. 6: 35239, 2016.