ESTUDO DA INFLUÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA NO EFEITO ANTIDEPRESSIVO DA MAPROTILINA EM RATOS

Fernanda Fecci (BIC/FA), Marcelo Machado Ferro (Orientador), e-mail: mferro@uepg.br.
Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Biologia Geral.
Farmacologia e neuropsicofarmacologia.

Palavras-chave: depressão, obesidade, antidepressivo.

Resumo
Estudos mostram que sintomas depressivos estão associados a obesidade e a Síndrome Metabólica (SM), as quais podem ser induzidas em animais de laboratório através da dieta de cafeteria, que consiste em uma alimentação hipercalórica. O objetivo foi estudar se o tratamento com a maprotilina, um antidepressivo, interfere no desenvolvimento da SM em ratos Wistar induzido pela dieta de cafeteria, e avaliar a influência dessa síndrome no efeito do fármaco. Foram utilizados ratos machos, os quais foram divididos em dois grupos: dieta de cafeteria e dieta normal, ambos subdivididos em grupo salina e maprotilina. Os animais passaram por testes comportamentais do campo aberto e de natação forçada, visando avaliar a locomoção e o comportamento tipo depressivo. Em seguida, os animais foram guilhotinados e foram realizadas coletas de gordura para pesagem e de sangue para quantificação de glicose, colesterol e triglicerídeos. Os resultados apontaram que o tratamento com maprotilina aumentou a gordura mesentérica nos animais que receberam a dieta, provocando obesidade sem induzir SM, e teve um efeito antidepressivo maior nos animais que foram considerados obesos.

Introdução

Estudos mostram que os sintomas depressivos estão associados a Síndrome Metabólica (SM), a qual pode ser considerada um transtorno representado por um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares que estão associados a um estilo de vida não saudável segundo Ludwig e colaboradores (2012). De acordo com Silva (2016) é observado que a maior prevalência dessas doenças é em indivíduos obesos, desse modo, vários modelos animais vem sendo formulados. E a partir de alguns estudos pode-se perceber que uma condição precursora para o desenvolvimento da SM é, justamente, a obesidade (SILVA, 2016).

Estudos indicam que um método muito eficaz para indução da obesidade e SM é a utilização da dieta de cafeteria (DC) (MENEZES, 2010; ESTRELA *et al*., 2015; SILVA, 2016). Em modelo animal, a DC consiste no oferecimento de alimentos que são ricos em calorias e com elevado teor de carboidratos e/ou lipídeos, como biscoitos, marshmellow, refrigerante de cola e etc., podendo estar associados a uma dieta padrão de roedores, a fim de promover o aumento do peso nos animais (MENEZES, 2010; ESTRELA *et al*., 2015).

O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre o tratamento com o antidepressivo maprotilina e o comportamento tipo depressivo em ratos, bem como induzir a obesidade e SM em ratos através da dieta de cafeteria e analisar se esses indivíduos respondem ao tratamento com a maprotilina da mesma forma que os animais com dieta padrão.

Material e Métodos

Foram utilizados 48 ratos Wistar machos, provenientes do Biotério da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), mantidos em gaiolas com luminosidade e temperatura controladas. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UEPG.

Com 21 dias de vida, os animais foram divididos em quatro grupos com doze, de acordo com a alimentação e o tratamento que receberam posteriormente, sendo: dois grupos controles, ração + salina (CON + SAL) e ração + maprotilina (CON + MAP), que receberam ração comercial e água potável *ad libitum* durante todo o experimento; e dois grupos que a partir do 31º dia de vida, receberam a dieta de cafeteria, sendo eles: dieta + salina (DIET + SAL) e dieta + maprotilina (DIET + MAP). A dieta de cafeteria utilizada foi adaptada e padronizada a partir do estudo realizado por Louzada e colaboradores (2013), a qual foi ofertada alternadamente, a fim de induzir a obesidade e possivelmente a SM. A partir dos pesos, obteve-se a curva de crescimento corporal e a quantidade de alimento consumido.

A partir do 79º dia de vida, iniciou-se os tratamentos diários, por gavagem (via oral), com salina (grupos SAL) ou maprotilina 20 mg/kg (grupos MAP). Foram realizados testes comportamentais de natação forçada (TNF) e de campo aberto (CA), a partir do 100º dia de vida, para avaliar o comportamento tipo depressivo e a locomoção. O TNF foi realizado em um cilindro com água (22 ± 2 º C), onde o animal foi analisado por 5 minutos, quanto ao tempo de imobilidade, escalada e natação, de acordo com Estrela e colaboradores (2015). No teste de CA, os animais foram colocados em uma arena de $1m^2$ com piso dividido em 25 quadrados, por 5 minutos, onde foi avaliado o número de linhas cruzadas e de levantamentos para exploração vertical (ESTRELA *et al*., 2015).

Após os testes, realizou-se a eutanásia dos animais e em seguida, foi coletado gorduras para pesagem e sangue para a dosagem dos parâmetros bioquímicos de colesterol, glicose e triglicerídeos. Foi calculado o Índice de Lee dos animais através da fórmula: $\frac{\sqrt[3]{PESO(g)}}{CNA\ (cm)}\ X\ 1000$. E os dados foram analisados por ANOVA de duas vias, seguida de pós teste de Newman-Keuls, com auxílio do software GraphPad prisma 5.0.

Resultados e Discussão

Os resultados apresentaram uma diminuição significativa no peso final dos animais do grupo CON + MAP quando comparado ao grupo CON + SAL, diferentemente dos grupos DIET + SAL e DIET + MAP, os quais não apresentaram diferença estatística significativa entre si. Sabe-se que a maprotilina pode causar ganho de peso em humanos (MORENO; MORENO; SOARES, 1999), entretanto não foram encontrados estudos que relatem sobre o efeito desse antidepressivo em animais.

A DC aumentou significativamente o peso das gorduras mesentérica, perigonadal e retroperitoneal. Além disso, observou-se que a maprotilina provocou um aumento significativo no peso da gordura mesentérica dos animais tratados com a dieta (Gráfico 1). Alguns estudos relatam que a gordura mesentérica nos ratos é correspondente a gordura visceral em humanos, a qual pode estar relacionada com doenças e alterações associados a SM (NASCIMENTO *et al*., 2011; PEREIRA, 2014). Contudo, pode-se dizer que os animais desenvolveram obesidade, assim como visto em Nascimento e colaboradores (2011), porém não desenvolveram a SM, já que não houve aumento da glicemia e dos lipídeos no sangue. Para

diagnóstico de SM, é necessário apresentar ao menos três de cinco fatores de acordo com o NCEP ATP III. A ingestão exacerbada de DC pode ter levado os animais a um quadro de hiperinsulinemia, a qual mantém a concentração normal de glicemia (HE *et al*., 2010).

Gráfico 1: Peso dos estoques de gordura mesentérica.

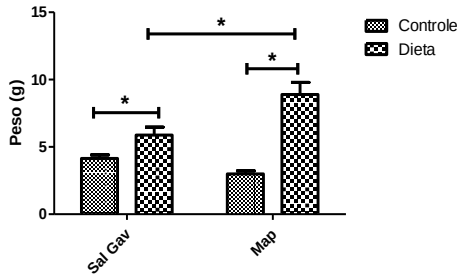


Gráfico 1. Peso da gordura mesentérica (eixo y) em relação aos grupos (eixo x). Sal = grupo tratado com salina IP; Map = grupo tratado com maprotilina; Ração = grupo tratado com dieta padrão e Dieta = grupo tratado com DC. Dados expressos como média ± EPM, n = 11-12. * p≤0,05, ANOVA de duas vias seguida de pós teste de Duncan.

Observou-se que a maprotilina associada à DC provocou um aumento no índice de Lee dos animais do grupo DIET + MAP quando comparado ao grupo DIET + SAL, o que difere do estudo realizado por Malafaia e colaboradores (2013), em que não verificaram diferença significativa na comparação entre animais submetidos a dieta suplementada com sacarose e a dieta normal.

Os resultados do TNF indicaram que a dieta não apresentou um efeito depressor ou antidepressivo sobre os animais. No entanto, pode-se dizer que a maprotilina teve um efeito antidepressivo nos animais obesos, já que houve um aumento estatístico significativo no tempo de natação desses animais (Gráfico 2). Segundo Begdanova e colaboradores (2013), animais com comportamento tipo depressivo tendem a apresentar um tempo de imobilidade maior no TNF, o que não ocorreu no presente estudo.

Gráfico 2: Tempo de natação no teste de natação forçada.

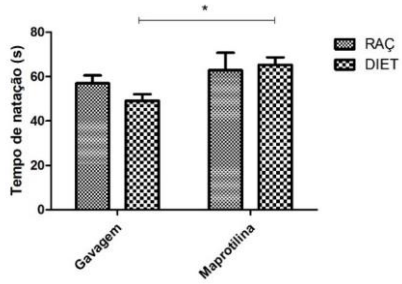


Gráfico 2. O tempo de natação é representado em segundos (eixo y) em relação aos grupos (eixo x). Gavagem = grupo tratado com salina via gavagem, Maprotilina = grupo tratado com maprotilina, RAÇ = grupo tratado com dieta padrão, DIET = grupo tratado com DC. Dados expressos como média ± EPM, n = 11-12. * p≤0,05, ANOVA de duas vias seguida de pós teste de Duncan.

As análises do teste de CA, tanto de ambulação como de *rearing*, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos, o que indica que não houve nenhum dano motor causado pela obesidade desenvolvida pelos animais assim como no estudo feito por Estrela (2015), apresentando um efeito positivo para as análises dos outros testes.

Conclusão

A dieta de cafeteria, embora não tenha desencadeado uma síndrome metabólica, foi eficaz na indução da obesidade nos animais. Além disso, o trabalho mostra que indivíduos obesos respondem de forma positiva ao tratamento com a maprotilina, a qual apresentou um efeito antidepressivo nos mesmos.

Agradecimentos

À Fundação Araucária de Apoio Científico e Tecnológico do Estado do Paraná, pelo apoio financeiro à pesquisa.
Ao professor doutor Marcelo Machado Ferro, pela orientação, conhecimento adquirido e por todo apoio na realização do projeto.
As mestrandas Karine Weiber e a Gabriele Bertolo, pelo apoio e conhecimento compartilhado, além de terem sido fundamentais para a realização do estudo.
E as colegas de iniciação científica, pelo apoio na realização das atividades desenvolvidas durante o projeto.

Referências

BARBOSA, Paulo José Bastos et al. Critério de Obesidade Central em População Brasileira: Impacto sobre a Síndrome Metabólica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Salvador, Ba, v. 87, n. 1, p.407-414, abr. 2006.

BOGDANOVA, Olena V. et al. Factors influencing behavior in the forced swim test. **Physiology & Behavior**, [s.l.], v. 118, p.227-239, jun. 2013. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012.

ESTRELA, D. C. **Obesidade e estresse crônico em fêmeas de ratos wistar:** avaliação comportamental, bioquímica e hematológica. 2015. 94 f. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Animal) -Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiás, 2015.

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

HE, M. et al. Reversal of obesity and insulin resistance by a non- peptidic glucagon-like peptide-1 receptor agonist in diet-induced obese mice. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, 2010.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstoco e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, p.1-28, 06 abr. 2005.

LOUZADA, S. M. et al. Efeito da obesidade induzida pela dieta da cafeteria sobre os parâmetros oxidativos no ovário de ratas. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**, v. 2, n. 2, p. 92-102, 2013.

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.

MALAFAIA, A. B. et al. Indução de obesidade com sacarose em ratos. **ABCD, Arq. bras. cir. dig.**, São Paulo, v. 26, p. 17-21, 2013. **Disponível em**: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202013000600005&lng=pt&nrm=iso>. **Acesso em**: 15 Ago. 2019.

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.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev Bras Psiquiatr**: Depressão, São Paulo, v. 21, p.24-40, maio 1999.

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.

PEREIRA, S. S. Estudo comparativo do tecido adiposo visceral e o subcutâneo entre indivíduos eutróficos e obesos grau III metabolicamente normais. 2014. 82 f. Tese (Doutorado em Bioquímica e Imunologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, Minas Gerais, 2014.

SILVA, S. M. 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.