INFLUÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA NO EFEITO ANTIDEPRESSIVO DO CITALOPRAM EM RATOS

Larissa de Fátima Oliveira (PIBIC/FA), Marcelo Machado Ferro (Orientador), e-mail: mferro@uepg.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Biologia Geral.

Farmacologia/ Neuropsicofarmacologia

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, Depressão, Citalopram.

Resumo

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por de fatores que predispõemàs doenças cardiovasculares. Existem indícios de interação entre depressão e SM e uma das hipóteses é que o sistema serotoninérgico possa estar envolvido nesta associação. Para avaliar esta relação, é necessário o desenvolvimento de um modelo animal de indução da obesidade e SM, utilizando a dieta de cafeteria, a qual consiste em alimentos hipercalóricos, como biscoitos, marshmallow e refrigerante de cola. Foram utilizados 48 ratos Wistar machos, a fim de investigar se o tratamento com o citalopram, um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina, junto com uma dieta de cafeteria interfere no desenvolvimento dessa síndrome em ratos, e avaliar se a síndrome influencia no efeito do fármaco. Após o período estipulado de dieta e tratamento, os animais foram submetidos ao Teste de Natação Forçada e Campo Aberto. Por fim, os animais foram eutanasiados para coletar amostras de sangue, gorduras e cérebro. Verificou-se que a dieta induziu a obesidade, porém não induziu a SM e que o tratamento com o citalopram não foi antidepressivo, mas atenuou o ganho de gorduras.

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de fatores que predispõe o indivíduo ao risco de doenças cardiovasculares. Atualmente, o número de pessoas que apresentam essa síndrome tem aumentado, pois ela está diretamente relacionada ao estilo de vida. De acordo com o *NationalCholesterolEducationProgram – AdulttreatmentPanel III* (NCEP-ATP III), para diagnosticar a SM é necessário apresentar pelo menos três dessas condições: perímetro da cintura aumentado, trigliceridemia elevada, colesterol HDL abaixo dos níveis normais, pressão arterial elevada e elevação da glicose em jejum.

Além de problemas cardiovasculares, estudos mostram que a SM também pode causar complicações psicológicas. Nesse âmbito,Teixeira e Rocha (2007), demonstraram a existência de uma associação entre Depressão e SM (LUDWIG et al, 2012).

A depressão é uma doença crônica e para o seu diagnóstico levam-se em conta: sintomas psíquicos, fisiológicos e evidências comportamentais. A pessoa com depressão apresenta alterações do humor, como tristeza, irritabilidade, falta da capacidade de sentir prazer e apatia, além de apresentar também uma gama de outros aspectos, incluindo alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas, como o sono e apetite. (DEL PORTO, 1999).

Teixeira e Rocha (2007), também indicam em seu estudo que o sistema serotoninérgico pode estar envolvido na associação entre SM e depressão. Neste

caso, o uso de inibidores da recaptação da serotonina (5-HT), como o citalopram, amplamente utilizado para tratar a depressão, pode prevenir a recorrência dos sintomas depressivos quando associados à SM.

Para avaliar esta associação da depressão com a SM é necessário um modelo animal de obesidade e SM. Nesse contexto, dietas hiperlipídicas e hipercalóricas, conhecidas como dietas de cafeteria (DF), conseguem bons resultados na indução da obesidade e SM (ESTRELA et al., 2015;SILVA, 2016).

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar se o tratamento com o citalopram associado a uma dieta de cafeteria interfere no desenvolvimento da SM em ratos, e avaliar a influência dessa síndrome no efeito do fármaco.

Material e Métodos

Foram utilizados 48 ratos Wistar machos provenientes do biotério da UEPG. A partir do 21º de vida, os ratos foram pesados três vezes na semana e até o 30º dia, todos receberam ração padrão comercial e água potável, *ad libitum*. No 31º dia de vida, os animais foram divididos em quatro grupos de 12 animais cada: Ração-Salina, Ração-Citalopram, Dieta-Salina e Dieta-Citalopram.O tratamento intraperitoneal (IP) com salina ou citalopram 20mg/kg iniciou-se no 79º dia e continuou junto com a dieta de cafeteria até o final do experimento. A partir do 100º dia de vida, foram realizados testes comportamentais. Este projeto foi aprovado pela CEUA-UEPG, certificado número 031/2017.

Um dos testes comportamentais foi o Campo Aberto, o qual consiste em um aparato quadrado dividido em 25 quadrados menores e tem como objetivo de avaliar a função motora do animal. São avaliados alguns parâmetros como o número de linhas cruzadas pelas patas traseiras do animal e o número de vezes em que o animal se levanta, apoiando-se apenas nas patas traseiras (rearing).

O Teste de Natação Forçada tem como objetivo avaliar o efeito antidepressivo da droga administrada. Os animais são colocados em tanques cilíndricos com água em temperatura de aproximadamente 22-24°C até uma altura que os ratos não consigam fugir. O teste é dividido em duas etapas, a primeira consiste em um treino de 15 minutos apenas para ambientá-los às condições do teste e no dia seguinte é realizado o teste definitivo durante cinco minutos para serem agora avaliados. Foram avaliados os tempos de imobilidade, de escalada e de natação do animal.

Após os testes comportamentais, os animais foram guilhotinados para que fosse feita a coleta de sangue para a dosagem dos parâmetros bioquímicos e a retirada das gorduras para pesagem. A obesidade foi calculada pelo Índice de Lee.

Resultados e Discussão

Em relação às gorduras, observou-se que houve um aumento considerado significativo na quantidade de gordura mesentérica dos animais tratados com dieta de cafeteria. Também foi possível observar que o tratamento com citalopram atenuou o ganho de gordura dos animais do grupo dieta. Na análise das gorduras perigonadal e retroperitoneal, os grupos dieta tiveram um aumento de estoque em relação aos grupos ração considerado estatisticamente significativo. No entanto, observa-se que o tratamento com o citalopram não interferiu significativamente sobre a massa de gordura. Esse resultado foi semelhante ao resultado do estudo de Malafaia et al. (2013) que verificou um aumento do peso das gorduras nos animais que receberam a dieta diferenciada, além de identificar o aumento de peso que também foi visto no presente estudo.

FIGURA 1 – PESO DOS ESTOQUES DE GORDURAS

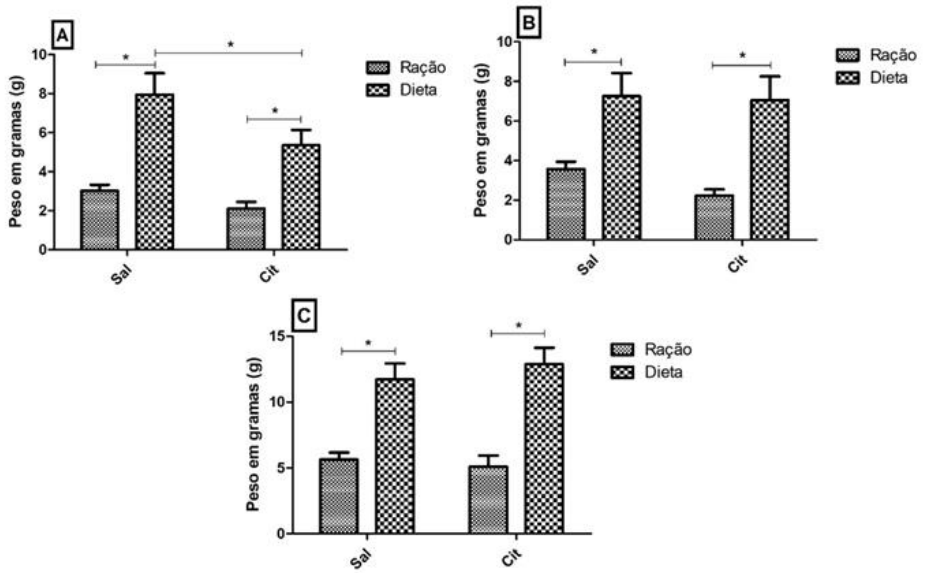


Figura 1. Peso dos estoques de gorduras dos animais. Parâmetro avaliado levando em consideração o peso das gorduras (eixo y) em relação aos grupos (eixo x), sendo Sal = grupo tratado com salinaIP; Cit = grupo tratado com citalopram; Ração = grupo tratado com dieta padrão e Dieta = grupo tratado com dieta de cafeteria. A = Gordura Mesentérica; B = Gordura Perigonadal; C = Gordura Retroperitoneal. Dados expressos como média±EPM, n = 11-12. * p≤0,05, ANOVA de duas vias seguida de pós teste de Duncan.

A dieta de cafeteria levou a um aumento de peso nos animais quando comparados aos animais dos grupos controle que receberam ração. No entanto o tratamento com citalopram não interferiu no peso dos animais. Além disso, os valores referentes à circunferência abdominal dos animais tiveram um aumento estatisticamente significativo nos grupos dieta tratado com salina IP e citalopram em relação aos grupos ração.

Apesar dos resultados do Índice de Lee não terem apresentado diferença estatisticamente significativa, pode-se afirmar que os ratos que foram submetidos à dieta de cafeteria desenvolveram obesidade, identificado pelo aumento de peso corporal, gordura mesentérica, gordura perigonadal e gordura retroperitoneal, como também foi visto na pesquisa de Nascimento et al. (2011).

As análises bioquímicas indicaram que não houve diferenças estatísticas significativas na concentração plasmática de glicose, triglicerídeos e colesterol total, corroborando com os achados de Marques et al. (2015). Assim, verificou-se que não houve indução de SM nos animais, mas sim de obesidade (NAKAZONE et al., 2007).

No Teste de Natação Forçada, nenhum dos parâmetros avaliados foram significativamente diferentes, não evidenciando comportamento tipo depressivo nem efeito antidepressivo do citalopram, não permitindo a avaliação da influência da obesidade.No campo aberto, também não foram evidenciadas diferenças, indicando que nenhum tratamento provocou um prejuízo motor que pudesse interferir no estudo.

Conclusão

A Dieta de Cafeteria induziu a obesidade, no entanto não foi capaz de reproduzir um modelo animal de Síndrome Metabólica. Já o tratamento com o citalopram atenuou o ganho de peso dos animais que receberam dieta de cafeteria.

Agradecimentos

À Fundação Araucária pelo auxílio financeiro. À UEPG e ao professor Marcelo pela oportunidade de participar da pesquisa científica.

Referências

DEL PORTO, J. A. Depressão conceito e diagnóstico. **Rev. Bras. Psiq.**, v. 21, p. 6-11, Mai. 1999.

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.

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>.**Acessoem**: 28Ago. 2019.

MARQUES, A. C. R. et al. Influência das dietas hipercalóricas sobre os parâmetros de obesidade, dislipidemia e hiperglicemia em ratos. **Rev. Saúde e Pesquisa**, v.8, n.1, p.55-62, jan/abr. 2015.

NAKAZONE, M. A. et al.Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelo critério de NCEP-ATPIII e IDF. **Rev. Assoc. Med. Bras**., v. 53, n. 5, set/out. 2007.

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.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia, 5ª edição**, Editora Guanabara Koogan S.A., 2003.

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**: 24/05/2018.

TEIXEIRA, P. J. R; ROCHA, F. L. Associação entre síndrome metabólica e transtornos mentais. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 35, p. 28-38, 2007.

VISMARI, L; ALVES, G. J; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune:um novo olhar sobre um velho problema. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 35, p. 196-204, 2008.

WANG, S. H. et al. Anhedonia and activity deficits in rats: impact of post-stroke depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 23, n. 3, p. 295-304, mai. 2009.