

Estudo dos efeitos da fluoxetina e da venlafaxina no comportamento alimentar compulsivo do tipo “binge” em ratos

Study of fluoxetine and venlafaxine effects in binge-eating in rats

Alessandro Scapinelli**, Cristina de Zotti Nassis*, Fernanda Appolonio**, Giana Martins Campoi**, Karisa Martins de Oliveira**, Paola Rossini Fasano**, Priscilla Domene Vaccaro Silva**

Resumo

Objetivo: avaliar a eficácia da fluoxetina e da venlafaxina no tratamento do comportamento alimentar compulsivo tipo “binge” induzido por restrição de espaço, em ratos. **Material e método:** foram utilizados 120 ratos, subdivididos em grupos de acordo com a droga utilizada (controle, fluoxetina ou venlafaxina), os tipos de alimentação (dieta livre ou regrada) e gaiolas utilizadas (tamanho padrão ou de espaço restrito). **Resultados:** os ratos mostraram hiperfagia rebote quando foram submetidos à dieta restrita (2 horas/dia por 7 dias). A hiperfagia foi aumentada quando os ratos foram colocados na gaiola de espaço restrito, tendo sua mobilidade diminuída. Apenas o grupo em que foi administrada venlafaxina apresentou diminuição do *binge* pela restrição de espaço. **Conclusão:** o tratamento com fluoxetina foi incapaz de alterar o comportamento do tipo *binge* induzido em ratos, já a venlafaxina, sob as mesmas condições, reduziu este comportamento.

Unitermos

Binge; modelo animal; venlafaxina; fluoxetina.

Abstract

Background: studies have suggested that people who suffer from bulimia nervosa show signs of reduced serotonin activity, which may be related to binge-eating. **Objective:** to evaluate fluoxetine and venlafaxine efficacy in treatment of binge eating induced by space restriction in rats. **Methods and materials:** Were studied 120 rats, divided according to the administrated drug (control, fluoxetine or venlafaxine), feeding types (free feeding or scheduled feeding) and cages (home cages or space-restricted cages). **Results:** the rats showed rebound hyperphagic state when they were released from scheduled feeding. The hyperphagia was further enhanced when they were put in a space-restricted cage where their mobility was restricted. Only the group that received venlafaxine showed decrease in binge eating induced by space restriction. **Conclusion:** the treatment with fluoxetine was unable to change the binge

eating in rats, however venlafaxine, at same conditions, reduced this behaviour.

Uniterms

Binge-eating; animal model; venlafaxine; fluoxetine.

Introdução

A bulimia nervosa é um distúrbio caracterizado pelos seguintes componentes: depressão, ansiedade, aumento do apetite e “binge”¹. Este último refere-se à ingestão de grande quantidade de alimento, em geral de alto teor calórico, em curto período de tempo e de caráter compulsivo; é um termo da língua inglesa sem correspondente no português. Tais episódios são seguidos de sensação de perda de controle e sentimento de culpa, gerado pela intensa preocupação com a forma e o peso corporal^{2,3,4}. A culpa pode manifestar-se de diversas formas, incluindo indução de vômitos, abuso de laxantes, diuréticos e/ou exercícios físicos compulsivos⁵. A prevalência de bulimia nervosa na população norte-americana feminina varia de 1,3% a 4%^{6,7}.

Diversos estudos sugerem que a bulimia nervosa decorre de um decréscimo na resposta serotoninérgica no sistema nervoso central. Tal decréscimo pode ser tanto uma causa primária da bulimia nervosa quanto secundária à alimentação compulsiva e restrição crônica de calorias⁸. A redução da atividade da serotonina leva a episódios de alimentação compulsiva de duas maneiras: redução da saciedade e/ou aumento da disforia⁹.

Apesar de várias classes de medicamentos terem sido analisados em pesquisas sobre bulimia nervosa, a maior parte da literatura aponta para resultados mais promissores envolvendo o uso de antidepressores, atingindo uma média de 55% de redução da compulsão¹⁰. A propriedade antibulímica parece ser compartilhada por diferentes classes de antidepressores: tricíclicos, inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptura de serotonina (como a

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Comportamento Animal do Departamento de Patologia Experimental da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZUSP).

* Professora Auxiliar de Ensino da Disciplina de Farmacologia da Faculdade de Medicina do ABC.

** Acadêmicos do 6º ano de Medicina da Faculdade de Medicina do ABC.

fluoxetina) e antidepressores atípicos (como venlafaxina)¹¹. Tais drogas reduzem com eficácia os episódios de ingesta excessiva e vômitos induzidos¹².

A fluoxetina é largamente utilizada e tem resultados efetivos no tratamento da bulimia^{8,13}, que podem ser comprovados por diversos estudos^{7,14}. Esta droga tem aprovação do FDA (Food and Drug Administration) para o uso na terapêutica da bulimia¹⁵. Seu mecanismo de ação envolve um aumento seletivo na disponibilidade de serotonina na fenda sináptica, através da inibição da recaptura deste neurotransmissor³.

A venlafaxina é um representante de uma nova classe de antidepressores que inibe a recaptura de serotonina e noradrenalina¹⁶. Essa droga apresenta eficácia clínica com início de ação mais rápido do que os inibidores seletivos da recaptura de serotonina^{17,18,19}. Entretanto, não há na literatura estudos que demonstrem sua ação efetiva na bulimia nervosa.

Muitos estudos relataram que a dieta permanente ou periódica para perder peso induz alterações biológicas e psicológicas que alteram a regulação da ingesta alimentar e as funções mentais^{20,21}. Indivíduos que sofrem restrição alimentar estão mais propensos a uma alimentação excessiva quando em condições adversas ao autocontrole, como o estresse psicológico^{22,23}.

Focando-se apenas o aspecto biológico da ingesta compulsiva, foi desenvolvido um modelo experimental em animais. Constatou-se que ratos tornam-se hiperfágicos quando são deixados sob dieta restrita, e que essa hiperfagia rebote é reforçada pela restrição de espaço e pelo estresse psicológico. Utilizamos esse aumento da hiperfagia rebote ocasionada por restrição de espaço como um modelo animal da compulsão alimentar vista em humanos, conforme experimento desenvolvido por Inoue *et al.*²⁴.

A partir do modelo experimental acima citado este trabalho tem como objetivo analisar a ação de dois antidepressores, a venlafaxina e a fluoxetina, no comportamento compulsivo do tipo *binge* induzido em ratos.

Material e métodos

Material

Foram utilizados 120 ratos Wistar machos, com média de peso de 250 g, provenientes do biotério da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo (São Paulo, SP). Os ratos foram mantidos em comunidade com acesso a ração balanceada (24,8% de proteína bruta, 4,4% de gordura bruta, 3,5% de fibra bruta, 7% de cinzas brutas, 51,6% de extrato nítrico livre, 8,7% de água, 345,2 kcal/100 g) e água (*ad libitum*). Os animais foram mantidos à temperatura regulada em $22 \pm 2^\circ \text{C}$ e em ciclo invertido claro-escuro de 12 horas (a luz permaneceu ligada das 20h às 8h).

Drogas

As drogas utilizadas foram fluoxetina e venlafaxina.

Métodos

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: grupo C – grupo-controle, constituído por 40 ratos que receberam solução salina 0,9% uma vez ao dia, por 10 dias; grupo F – constituído por 40 ratos que receberam fluoxetina 0,5 mg/dia, uma vez ao dia, por dez dias; e grupo V – constituído por 40 ratos que receberam venlafaxina 0,3 mg/dia, uma vez ao dia, por dez dias. Tanto a solução salina como as drogas foram administrados por via intraperitoneal.

Após dez dias do início do experimento, cada grupo foi subdividido em 2 grupos de 20 ratos cada, respectivamente C1 e C2, F1 e F2, V1 e V2 sendo que o grupo 1 (C1, F1 e V1) foi privado de alimento por 24 horas e passado esse período tiveram livre acesso à alimentação.

O grupo 2 (C2, F2 e V2) recebeu alimentação regrada das 11h às 13h, em um período consecutivo de sete dias. Depois disso foram novamente divididos em dois grupos a e b, com dez ratos cada (C2a, C2b, F2a, F2b, V2a e V2b), sendo que o grupo a (C2a, F2a e V2a) foi mantido individualmente em gaiolas de tamanho padrão (30 x 30 x 35 cm). O grupo b (C2b, F2b e V2b) foi mantido em pequenas gaiolas individuais de aço inoxidável (10 x 15 x 10 cm), nas quais a movimentação era bastante restrita, sendo que ambos tiveram livre acesso à comida.

Foram disponibilizados 50 g de ração em um recipiente plástico removível para cada rato. A ingesta de cada animal foi medida 24h após a liberação da alimentação. Nos casos em que os animais derramaram a comida na gaiola, esta foi coletada e recolocada no recipiente com a comida não consumida. O cálculo da comida ingerida foi realizado subtraindo-se o peso da comida não consumida do valor total fornecido (50 g).

A figura 1 representa o modelo utilizado.

Análise estatística

Para a análise da ingestão de comida, foi realizada a análise de variância (ANOVA) seguida do teste F de Scheffe; $p < 0,05$ foi considerado significativo estatisticamente.

Resultados

As medidas do consumo alimentar foram feitas em gramas de alimento/gramas de rato, 24h após o início de alimentação livre; e podem ser observadas na tabela 1.

Dos do grupo 1 (C1, F1 e V1), que foram privados de alimento por 24h e passado esse período tiveram livre acesso à alimentação, obtivemos os seguintes resultados: grupo-controle (C1) $5,4 \pm 0,8$; grupo-fluoxetina (F1) $5,9 \pm 0,8$ e grupo-venlafaxina (V1) $6,1 \pm 0,7$.

Os grupos 2a e 2b receberam dieta restrita das 11 às 13 horas por sete dias consecutivos. Após esse período, o grupo 2a (C2a, F2a e V2a) – que foi mantido individualmente em gaiolas de tamanho padrão – passou

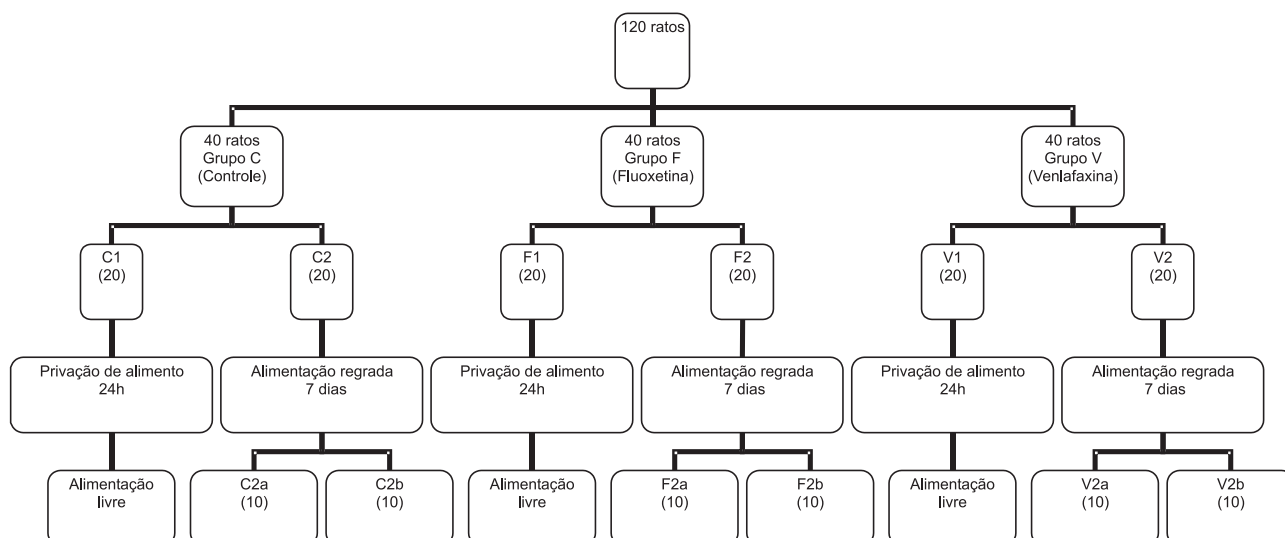


Figura 1
Modelo utilizado

a receber alimentação livre. Os seguintes resultados foram obtidos: grupo-controle (C2a) $4,7 \pm 0,6$; grupo-fluoxetina (F2a) $5,3 \pm 1,0$ e grupo-venlafaxina (V2a) $4,9 \pm 0,9$.

O grupo 2b, após o período de sete dias, foi mantido em gaiolas com espaço restrito e dieta livre, e os resultados obtidos foram os seguintes: grupo-controle (C2b) $10,4 \pm 1,2$; grupo-fluoxetina (F2b) $12,1 \pm 1,9$ e grupo-venlafaxina (V2b) $6,3 \pm 1,1$.

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) apenas do grupo V2b em relação ao controle.

Discussão

Na década de 1980, um grande número de dados sustenta uma ligação da atividade da serotonina no sistema nervoso central e bulimia nervosa. A serotonina é um dos maiores neurotransmissores moduladores de apetite. Em animais, a redução farmacológica da transmissão de serotonina no sistema nervoso central estimula a ingesta

alimentar por alterações no mecanismo da saciedade²⁵. Na situação inversa, isto é, com o aumento da atividade da serotonina, há uma menor ingesta de alimento^{26,27}.

Sintomas depressivos são as características mais proeminentes do estado mental dos pacientes bulímicos. Embora esses sintomas sejam frequentemente severos, raramente são considerados parte de uma doença depressiva endógena²⁸. A hipótese inicial era de que tratando-se os sintomas de depressão poder-se-ia ajudar indivíduos com bulimia nervosa a melhorar o controle de seu comportamento alimentar; porém, estudos subsequentes têm demonstrado que pacientes não depressivos com bulimia nervosa responderam igualmente bem a essas drogas, sugerindo que seu mecanismo de ação pode ser separado de seus efeitos antidepressores^{29,30}.

Dados sugerem que o efeito “antibulímico” dos antidepressores deve ser resultado da redução do apetite, ao invés de elevação do humor³⁰.

Tabela 1

Resultados: valores expressos em g de alimento ingerido/100 g de peso do rato

Grupo	1	2a	2b
Controle – C	$5,4 \pm 0,8$ (C1)	$4,7 \pm 0,6$ (C2a)	$10,4 \pm 1,2^*$ (C2b)
Venlafaxina – V	$6,1 \pm 0,7$ (V1)	$4,9 \pm 0,9$ (V2a)	$6,3 \pm 1,1^{**}$ (V2b)
Fluoxetina – F	$5,9 \pm 0,8$ (F1)	$5,3 \pm 1,0$ (F2a)	$12,1 \pm 1,9^*$ (F2b)

Grupo 1 – Gaiola padrão (30 x 30 x 35cm) + privação de alimento por 24h seguida de alimentação livre.

Grupo 2a – Gaiola padrão + dieta restrita por 7 dias seguida de alimentação livre.

Grupo 2b – Gaiola restrita (10 x 15 x 10 cm) + dieta restrita por 7 dias seguida de alimentação livre.

* Diferenças significativas em relação aos grupos 1 e 2a.

** Diferença significativa em relação ao grupo-controle ($p < 0,05$).

No presente estudo, foi utilizado um modelo animal^{24,31} para avaliação do efeito da fluoxetina e da venlafaxina no componente *binge* da bulimia nervosa.

As quantidades de comida ingerida foram padronizadas em grama/100 gramas de rato; essa foi a forma encontrada para que a variação do peso dos animais não influísse nos resultados do experimento.

Através da privação de alimento por 24 horas, seguida por liberação de dieta, pôde-se observar a quantidade de ração ingerida pelos ratos devido exclusivamente à fome. Dessa maneira, conseguiu-se distinguir o que foi ingerido pela fome do que foi ingerido pela hiperfagia rebote ou pela compulsão decorrente da restrição de espaço.

A alimentação regrada por 2 horas/dia por 7 dias consecutivos foi realizada para condicionar o animal a se alimentar em horário predeterminado, fazendo com que a hiperfagia rebote fosse desenvolvida após disponibilizada a dieta livre. Porém, a compulsão alimentar somente foi desencadeada quando provocado o estresse psicológico mediante a restrição de espaço. Dessa maneira, é possível afirmar, através do modelo desenvolvido por Inoue *et al.*²⁴, que o estresse psicológico é fundamental para o desenvolvimento da bulimia nervosa.

Apesar da fluoxetina ser largamente empregada de forma empírica no tratamento da bulimia nervosa^{12,32}, discute-se sua eficácia para este fim. Isso porque essa droga é um inibidor seletivo da recaptura da serotonina, provocando somente seu aumento na fenda sináptica, o que é

responsável pela diminuição do apetite^{33,34}, mas não da compulsão alimentar de acordo com os resultados observados em nosso estudo.

O componente compulsivo é considerado fator indispensável na etiologia da bulimia nervosa, fato que foi constatado no experimento comparando a ingesta alimentar do grupo que sofreu privação de espaço (2b) com o que permaneceu em espaço livre (2a).

Diferentemente da fluoxetina, a venlafaxina (um inibidor não seletivo da recaptura de serotonina) age inibindo tanto a recaptura da serotonina quanto da noradrenalina, levando ao aumento desses neurotransmissores na fenda sináptica de forma equilibrada. Esse balanço foi considerado em diversos estudos como o responsável pela remissão de sintomas depressivos^{18,35,36}; e a partir dos resultados do presente estudo acredita-se que esse também seja o mecanismo responsável pela inibição do comportamento compulsivo e, assim, pela redução da ingesta alimentar.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos no estudo, foi possível concluir que:

1. O tratamento por dez dias com fluoxetina foi incapaz de alterar o comportamento do tipo *binge* induzido em ratos.
2. A venlafaxina, sob as mesmas condições, foi capaz de reduzir o comportamento do tipo *binge* induzido em ratos.

Referências bibliográficas

1. Weltzin TE, Fernstrom MH, Kaye NH. Serotonin and bulimia nervosa. *Nutrition Reviews* 1994;52:399-408.
2. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). APA Press 1994.
3. Campagnolo AM, Barcaro M, Guein YLS *et al.* Antidepressivos no tratamento farmacológico da bulimia nervosa. *Rev Psiquiatr* 1998;20:61-8.
4. Peterson CB, Mitchell JE. Psychosocial and pharmacological treatment of eating disorders: a review of research findings. *JCLP/ In session: psychotherapy in practice* 1999;55:685-97.
5. Mitchell JE, Hatsukami D, Eckert ED *et al.* Characteristics of 275 patients with bulimia. *Am J Psychiatr* 1985;142:482-5.
6. Kendler KS, Maclean C, Neale M *et al.* The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1991; 145:1627-37.
7. Goldstein DJ, Wilson MG, Thompson VL. Long-term fluoxetine treatment of bulimia nervosa. *Br J Psychiatry* 1995;166:660-6.
8. Goldbloom DS, Olmsted MP. Pharmacotherapy of bulimia nervosa with fluoxetine: assessment of clinically significant attitudinal change. *Am J Psychiatry* 1993;150:770-4.
9. Jimerson DS, Wolfe BE, Metzger ED *et al.* Decreased serotonin function in bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:529-34.
10. Mitchell JE, Zwaan M, Crow S. Psychopharmacology of eating disorders. *Ballieres Clin Psychiatry* 1997;3:217-34.
11. Walsh BT, Devlin MJ. Psychopharmacology of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* 1994;1581-9.
12. Advokat C, Kutlesic V. Pharmacotherapy of the eating disorders: A commentary. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19:59-66.
13. Wurtman JJ, Wurtman RJ. Fenfluramine and fluoxetine spare protein consumption while suppressing caloric intake in rats. *Science* 1997;198:1178-80.
14. Wheadon DE, Wilson MG, Rampey AH *et al.* Fluoxetine in the long-term treatment of bulimia nervosa. *Clin Res* 1991;39:769A.

15. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiat* 2000;61:9-17.
16. Maj J, RogóZ Z. Pharmacological effects of venlafaxine, a new antidepressant, given repeatedly on the α 1-adrenergic, dopamine and serotonin systems. *J Neural Transm* 1999;106:197-211.
17. Dawson LA, Nguyen HQ, Geiger A. Effects of venlafaxine on extracellular concentrations of 5-HT and noradrenaline in the rat frontal cortex: augmentation via 5-HT receptor antagonism. *Neuropharmacol* 1999;38:1153-63.
18. Rudolph R, Entuash R, Derivan A. Early clinical response in depression to venlafaxine hydrochloride. *Biol Psychiat* 1991;29:630.
19. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 1997;11:33-7.
20. Wardle J. Compulsive eating and dietary restraint. *Br J Clin Psych* 1987;26:47-55.
21. Tushi RJ. From dietary restraint to binge eating: some theoretical considerations. *Appetite* 1990;14:105-9.
22. Ruderman AJ. Dietary restraint : a theoretical and empirical role. *Psychol Bull* 1986;99:249-62.
23. Herman CP, Polivy J. Studies of eating in non-dieters. American Psychiatry Press 1988;95-111.
24. Inoue K, Kiriike N, Okuno M *et al.* Prefrontal and striatal dopamine metabolism during enhanced rebound hyperphagia induced space restriction – a rat model of binge eating. *Biol Psychiatry* 1998;44:1329-36.
25. Leibowitz SF. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs* 1990;39:33-48.
26. Blundell JE. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* 1984;23:1537-51.
27. Fernstrom JD. Diet, food intake regulation and brain serotonin: an overview. In: Bray D, Ryan D. *The Science of food regulation*. Louisiana State University Press 1992;2:195-209.
28. Russem GFM. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979;9:429-48.
29. Walsh BT, Devlin MJ. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder. *Addictive behaviour* 1995;20:757-64.
30. Faiburn CG, Agras WS, Wilson GT. The research on the treatment of bulimia nervosa: practical and theoretical implications. In: Anderson A, Kenney S. *The biology of feast and famine*. Academic Press 1992;137-40.
31. Okuno M, Kiriike N, Inoue K *et al.* Effects of space restriction on rat feeding and serotonin metabolism following restricted scheduled feeding. *Bull Jpn Neurochem* 1986;31:249-62.
32. Stolkes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues. *Clin Ther* 1997;19:1135-250.
33. Ferguson JM, Feighner JP. Fluoxetine-induced weight loss in overweight non-depressed humans. *Int J Obes* 1987; 11:163-70.
34. Lawton CL, Wales JK, Hill AJ *et al.* Serotonergic manipulation, meal-induced satiety and eating pattern: effect of fluoxetine in obese female subjects. *Obes Res* 1995;3:345-56.
35. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* 1993;52:1023-9.
36. Gartside SE, Umbers V, Sharp T. Inhibition of 5-HT cell firing in the DRN by non-selective 5-HT reuptake inhibitors: studies on the role of 5-HT1a autoreceptors and noradrenergic mechanisms. *Psychopharmacology* 1997;130:261-8.

Endereço para correspondência

Giana Martins Campoi
 Rua Maceió, 779, Barcelona
 São Caetano do Sul, SP – CEP 09551-030
E-mail: gianacampoi@ig.com.br